

T.C.

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ENDOMETRİUM KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN
OLGULARDA LENF NODU TUTULUMUNUN TÜMÖR ÇAPI
BÜYÜKLÜĞÜ VE MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİ
İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE İŞCANLI

İZMİR – 2015

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sefa KELEKÇİ

**ENDOMETRİUM KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN
OLGULARDA LENF NODU TUTULUMUNUN TÜMÖR ÇAPI
BÜYÜKLÜĞÜ VE MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİ
İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr HATİCE İŞCANLI

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Mehmet Hakan Yetimaller

İZMİR – 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimimi borçlu olduğum, başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Sefa KELEKÇİ olmak üzere,Op.Dr.Mehmet Hakan YETİMALAR, Doç.Dr.Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Doç.Dr.İncim BEZİRCİOĞLU, Doç.Dr.Çetin AYDIN, Doç.Dr.Aşkın YILDIZ, Yrd.Doç.Dr.Serpil AYDOĞMUŞ, Op.Dr.Raziye DESDİCİOĞLU, Op.Dr.Hüseyin AYDOĞMUŞ, Op.Dr.Dilek UYSAL, Op. Dr. Asli CEYHAN DENİZ, Op.Dr.Fatih DEMİR, Op.Dr.Selda UYSAL, Op.Dr.Kutlu KURT, Op.Dr.Çağrı GÜVEN, Op.Dr.Emre EKMEKÇİ ve Op.Dr.Seçil KURTULMUŞ'a

Tezimin hazırlık aşamasındaki yardımları açısından; Op.Dr. Mehmet Hakan YETİMALAR ve Doç.Dr.Seyran YİĞİT'e,

Berber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İhtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve personellerimize,

Zorlu eğitim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, tüm yorgunluk ve kahrımı çeken hayatta sahip olduğum en değerli hazinem aileme

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr Hatice İşcanlı

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
4. GENEL BİLGİLER	8
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	37
7. BULGULAR	38
8. TARTIŞMA	45
9. SONUÇ	55
10. KAYNAKLAR	56

TABLULAR

Tablo 1: Hiperplazi tip ve kanser riskleri.

Tablo 2: Endometriyal karsinomun WHO 2003 histoloji sınıflaması

Tablo 3: Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri

Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik verileri

Tablo 5: Cerrahi patolojik faktörler

Tablo 6: Lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirilmesi

Tablo 7: Lenf nodu metastazının klinik özellikler açısından değerlendirilmesi

Tablo 8: Lenf nodu metastazı açısından tümör çapı büyüklüğü ve miyometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesi

Tablo 9: Lenf nodu metastazı açısından tümör histopatolojik tipin değerlendirilmesi

Tablo 10: Lenf nodu metastazı açısından lenfovasküler alan invazyonunun değerlendirilmesi

Tablo 11: Lenf nodu metastazı açısından tümör grade değerlendirilmesi

Tablo 12: Lenf nodu metastazı açısından klinik özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 13: Lenf nodu metastazı açısından diğer cerrahi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM:Diabetes mellitus

HT:Hipertansiyon

LVAI:Lenfovasküler alan invazyonu

MLH1:MutL homolog 1

MSH2:MutS homolog 2

MSH6:MutS homolog 6

PMS1:Postmeiotic segregation increased 1

PMS2:Postmeiotic segregation increased 2

HNPCC:Hereditary non-polyposis colorectal cancer

IMA:İnferior mesenterik arter

SEER:Surveillance epidemiology and end results

FIGO:The international federation of gynecology and obstetrics

ACS:American chemical society

PTEN:Phosphatase and tension homolog

SERM:Selektif östrojen reseptör modulatörü

NSABD :National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project

PAP:Papanicolau

USG:Ultrasonografi

D/C:Dilatasyon küretaj

WHO:World health organization

ISGP:İnstitute on science for global policy/ İnternational Society of Psychiatric Genetics

PIK3CA:Phosphatidylinositol 3 kinase

P53:Tümör protein 53

E-kadherin:Epitelial cadherin

MRI:Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT:Bilgisayarlı tomografi

CA-125:Kanser Antijen- 125

G:Gravida

P:Parite

ER:Östrojen reseptör

PR:Progesteron reseptör

TAH+BSO:Total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi

BMI:Body mass index

MI:Miyometrial invazyon

TM:Tümör

LN:Lenf nodu

LND:Lenf nodu diseksiyonu

Ort:Ortalama

Max:Maksimum

Min:Minimum

n:sayı

OR:Odss Ratio

p:p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık

SS:Standart sapma

ark :arkadaşları

LNМ:Lenf nodu metastazı

PLNM:Pelvik lenf nodu metastazı

PPLNM:Pelvik paraaortik lenf nodu metastazı

1.ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri tanısıyla lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu yapılan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde ; lenf nodu tutulumu olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğü değerlendirilerek, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığının saptanması.

Materyal ve Metod: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji anabilimdalında 02 Ocak 2015-16 Haziran 2015 tarihleri arasında, endometrium kanseri nedeniyle; lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu(total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ lenf nodu diseksiyonu) olan 30-80 yaş aralığındaki 30 hasta ile yapıldı. Çalışma prospektif randomize klinik çalışma formatında planlandı. 'Endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde ; lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğü değerlendirilerek, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 15 (%50)'i Evre 1a iken, 5 (%16,7)'i Evre 1b, 2 (%6,7)'si Evre 2, 1 (%3,3)'si Evre 3a, 3 (%10)'ü Evre 3c1, 2 (%6,7)'si Evre 3c2, 1 (%3,3)'i Evre 4a1, 1 (%3,3)'i Evre 4a2 idi. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 11(%36,6)'inde sadece pelvik lenf nodu diseksiyonu, 19(%63,3)'unda pelvik +paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılırken, sadece paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta yoktur. 25(%82,3) hastada lenf nodu metastazı saptanmazken, 3(%10) hastada sadece pelvik lenf nodu metastazı, 2(%6,7) hastada pelvik +paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 16(%53,3)'sında myometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den az,14(%46,7)'ünde $\frac{1}{2}$ 'den fazla olarak saptanırken myometrial invazyon olmayan hasta yoktu. Myometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den fazla olan 14(%46,7) hastanın 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttu, miyometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den az olan 16(%53,3) hastada ise lenf nodu metastazı yoktu ve bu istatikselsel olarak anlamlı bulundu (p=0,014). Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 6(%20)'sında tümör çapı 2 cm'den küçük, 24(%80)'inde tümör çapı 2 cm'den büyük olarak saptanmıştır. Tümör çapı 2cm'den büyük 24(%80) hastanın 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttu, tümör çapı 2cm'den küçük 6(%20) hastada da ise lenf nodu metastazı yoktu ve istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,553). Lenf nodu metastazı olan 5(%16,7)

hastada da myometrial invazyon derinliği ½'den fazla ve tümör çapı 2 cm'den büyüktü. Ayrıca diğer prognostik faktörlerden lenfovasküler alan invazyonu (p=0,022) ve histolojik tip(p=0,023) lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenirken; tümör grade (p=0,122), servikal metastaz (p=1,00), adneksiyel metastaz(p=0,310), intraperitoneal metastaz (p=1,00), malign sitoloji(p=0,167) lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenmedi. Yaş, parite, menapozal durum, DM, HT, sigara kullanımı, tamoksifen kullanım öyküsü, infertilite tedavisi öyküsü gibi klinik özelliklerin de lenf nodu metastazı açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir (p=1,000).

Sonuç: Endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde myometrial invazyon derinliği (>1/2) prognostik faktör olarak lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ,tümör çapı büyüklüğü (>2cm) lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca diğer prognostik faktörlerden LVAI ve histolojik tip lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenirken,tümör grade, servikal metastaz ,adneksiyel metastaz, intraperitoneal tümör metastazı, malign sitoloji lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenmedi.

2.SUMMARY

Aim: The purpose of this study was to determine whether the depth of myometrial invasion and tumor diameter are predictor factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer patients who underwent tumor surgery operation including lymphadenectomy .

Material and Methods:30 patients who was diagnosed as endometrial cancer and underwent tumor surgical operation (total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy + lymphadenectomy) was included to our study at Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Atatürk Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department and Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Atatürk Training and Research Hospital,Patology Department between 2 January 2015 and 16 June 2015. The study was designed in a prospective randomized clinical trial format.We identified the pathology results for all cases of endometrial cancer who underwent surgery including lymphadenectomy and tried to search whether the depth of myometrial invasion and tumor diameter size were predictor factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer.

Results:Of the 30 cases 15 (50%) were stage 1a, 5(16,7%) were stage 1b, 2(6,7%) were stage 2, 1(3,3%) was stage 3a, 3(10%) were stage 3c1, 2(6,7%) were stage 3c2, 1(3,3%) was stage 4a1 and 1(3,3%) was stage 4a2.Of the 30 cases ,11(36.6%) had only pelvic lymphadenectomy, 19(63.3%) had pelvic + para-aortic lymphadenectomy;no patient underwent just para-aortic lymph node dissection.14(46,7%) patients had $>1/2$ myometrial invasion.Of these 14 patients 5 had lymph node metastases. 16(53,3%) patients had $<1/2$ myometrial invasion.None of these 16 patients had lymph node metastases.These difference was significant statistically ($p=0,014$). 24(80%) patients had tumor diameter size >2 cm.Of these 24(%80) patients 5 had lymph node metastases. 6(20%) patients had tumor diameter size <2 cm and none of these 6 patients had lymph node metastases.These difference was not significant statistically ($p=0,553$). 5(16,7%) patients who had lymph node metastases had $>1/2$ myometrial invasion and tumor diameter size >2 cm.Also the other prognostic factors which are LVAI($p=0,022$) and histologic type ($p=0,023$) were searched as being important or not for predicting lymph node metastases and were found to be significant statistically important but tumor grade ($p = 0.122$), cervical metastases ($p = 1.00$), adnexal metastasis ($p = 0.310$), intraperitoneal metastases ($p = 1.00$) and malignant cytology ($p = 0.167$) were not seen as decisivefor prediction of lymph node metastasis ; the associations were not

significant statistically. Clinical features such as age, parity, menopausal status, diabetes, hypertension, smoking, a history of tamoxifen use, a history of infertility treatment were not seen as decisive in terms of lymph node metastasis.

Conclusion: Following up the pathology results for all cases of endometrial cancer who underwent tumor surgery operation including lymphadenectomy ; depth of myometrial invasion ($>1/2\text{cm}$) as a prognostic factor was significant statistically important ,diameter of the tumor size ($> 2\text{cm}$) was not significant statistically important. In addition, LVAI and histological type were found to be important for predicting lymph node metastases and this associations were significant statistically. Tumor grade, cervical metastases, adnexial metastases, intraperitoneal metastases, malignant cytology were not found to be predicting for lymph node metastasis .

There is need for further prospective studies for final conclusions in this topic.

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Ülkemizde kadın kanserlerinde 4. jinekolojik kanserlerde ilk sıradadır (1,2).Yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %2,6 olup, ortalama görülme yaşı 62'dir (3). Karşılanmamış östrojenin hastalığın oluşum ve progresyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Prognoz, nüks ve sağkalım esas olarak tümörün cerrahi evresine bağlıdır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında Evre 1'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 verilerine göre her yıl 40,070 yeni hasta endometrium kanseri tanısı alır ve 7,470 hasta endometrium kanseri nedeniyle kaybedilir (4,5).

Endometrial kanserler histopatolojik ve klinik özelliklerine göre başlıca iki gruba ayrılır. Endometrioid endometrial karsinomlar (tip I), ve non –endometrioid endometrial karsinomlar (tip II). Tip I endometrial kanserler genellikle karşılanmamış östrojenin etkisi ile oluşurken, tip II endometrial kanserler östrojenden bağımsız atrofik zeminde gelişirler. Tip I kanser; endometrium kanserinin %70-80 nini oluşturur ve tip II kansere göre daha erken yaşta görülür, daha iyi prognoza sahiptir (6,7). Endometrium kanseri gelişimine sebep olan birçok risk faktörü bulunmaktadır, çoğunluğunu karşılanmamış östrojen ve nedenleri oluşturur. Bunlar arasında endometrial hiperplazi, polikistik over sendromu, obezite, nulliparite, infertilite, infertilite tedavisi öyküsü erken menarş-geç menapoz , menapozda östrojen tedavisinin progesteronsuz kullanımı gibi uzun süreli östrojene maruziyet sebepleri endometrium kanseri risk faktörleri bulunur. Diyabet, hipertansiyon ve hipotroidi gibi medikal durumların da endometrium kanseri ile birlikteliği gösterilmiştir.

Endometrial kanserlerinin yaklaşık olarak %90 ı sporadik ,%10 kadarı da genetik orjinlidir. MLH1,MSH2,MSH6,PMS1 veya PMS2 gibi gen mutasyonları olan Lynch sendromulu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser HNPCC) kadınlarda yaşam boyu endometrium kanser riski %40-60 artmıştır (8).Lynch sendromu ile ilişkili endometrium kanseri sporadik endometrium kanserine göre 2 dekat daha erken yaşta görülmektedir (9).

Endometrium kanserinde myometrial invazyon ve grade en önemli prognostik faktördür. İnvazyon derinliği ve grade arttıkça extarauterin yayılım ve lenfnodu metastaz olasılığı artmaktadır. Yaş, histolojik tip, lenfovasküler alan tutulumu, servikal tutulum (evre 2), lenf nodu metastazı ve tümör boyutu diğer önemli prognostik faktörlerdir. Endometrium kanserli gençlerde, yaşlılara göre daha iyi prognoz beklenmektedir (10).Endometrioid tip

dışındaki histolojik tiplerde endometrium kanserlerinde nüks ve uzak metastaz riski daha yüksektir (11,12).

Endometrium kanserli hastaların %70-80 'i tamda evre 1 dir. Evre 3 ve evre 4 kanser ise daha az görülür. Evre 1 endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım %90ların üzerindedir. Endometrium kanseri tedavisinde ilk yaklaşım cerrahidir. Cerrahi yaklaşım erken evrede total abdominal histerektomi –bilateral salpingooferektomi, seçili olgularda bilateral pelvik paraaortik lenfadenektomi-omentektomi ve ileri evrede debulking şeklindedir (13).

Sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin terapötik olarak yararlılığı tartışmalıdır (14). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği ve Uluslararası Kanser Çalışma Biriminin ortak kararı sistemik lenfadenektomi uygulamasının lenf nodu biyopsi örneklemesine göre daha fazla yarar sağladığı yönündedir (6,7). Buna rağmen çoğu ülkede bu prosedür uygulanmamaktadır.

Daha önceki protokoller; lenf nodu örneklemesini paraaortik bölgenin inferior mesenterik arterin (IMA) insersiyonunun olduğu yere kadar yapılmasını önerirlerdi. Son yapılan çalışmalarda önerilen protokol ise IMA üzerinden sol renal ven seviyesine kadar lenf nodu diseksiyonu yapılmasıdır. Bu alanda pozitif lenf nodu görülme oranı da daha fazladır (17,18).

Cerrahi evreleme nodal metastazı tanımlamada en önemli methoddur. Standart bir cerrahi evreleme bize prognostik ve uygun tedavi yaklaşımlarında fayda sağlar. Lenf nodu metastazı endometrium kanserinin extrauterin olarak yayıldığı ilk alandır. Detaylı cerrahi evreleme ve nodal metastazlı hastanın tanımlanması ; hastalığın prognozunu, yaygınlığını belirlemek ve hangi grup hastalara rekürrensi önlemek için adjuvan radyoterapi verip vermeyeceğimizi belirlemek için yapılmalıdır. Bu yaklaşım erken evre hastada gereksiz radyoterapi verilmesini önleyebilir (19,20).

Uterus 3 yolla lenf nodlarına yayılır ; 1) Pelvik lenf nodlarına yayılım, 2) İnguinal bölgedekilere yayılım, 3) İnfundibulopelvik ligament aracılığıyla paraaortik lenf nodlarına yayılımdır. Endometrium kanserinde lenf nodu metastazının sıklığı %7.7 -21 arasında değişmektedir. Bu oranın %3.3-12'sini sadece pelvik lenf nodu metastazı; %2.5-8.8 hem pelvik hem paraaortik metastazı; %0.7-2'de sadece paraaortik metastazı oluşturmaktadır. Yukarıdaki verilere göre pelvik lenf nodu tutulumu arttıkça paraaortik lenf nodu tutulumu da artmaktadır (21,22,23).

Endometrium kanseri tanısı alan hastalarda prognostik faktör olarak paraaortik lenf nodu metastazı en önemli tartışmalı konulardan biridir (21,23,24,25,26). Paraaortik lenf nodu metastazı %3.4-11.5 arasında değişir. Pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların %28-67'sinde eş zamalı paraaortik metastaz saptanmıştır. Bu görüşten yola çıkarak hastalara sadece pelvik lenfadenektomi yapmak pozitif olan paraaortik lenf nodlarını gözden kaçırmamıza sebep olabilir (21,27). Bu sebepten dolayı pelvik lenf nodu metastazı saptanan hastada eş zamanlı paraaortik lenf nodu metastazı olabileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiş olduğundan bu hasta grubuna ya adjuvan radyoterapi vermeli yada paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapmalıyız.

Kanser myometriyum dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için, myometrial invazyon derinliğindeki artış extrauterin yayılım ve nüks olasılığını artırmaktadır (28,29,30). Myometrial invazyon derinliğinin extrauterin yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi doğrulanmıştır (28). Myometrial invazyon saptanmayan hastaların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometrial invazyonu olan hastalar %25 pelvik ve %17 paraaortik lenfnodu metastazına sahiptirler. Myometrial invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları da azalmaktadır. Genel olarak noninvaziv veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-90 iken derin derin myometrial invazyonlu tümörlerde %60'tır. Myometrial invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5 mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5 mm'den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (31,32).

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometrial kanserli hastalarda sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür (33,34). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2 tümörlü hastalarda miyometriyumun yarısına invazyon yapmışlardan daha az) daha iyi belirlenir. Bu hastalar lenf nodu metastazı açısından %10 riske sahiplerken, tümör <2 cm olduğunda lenf nodu metastazı bulunmamakta buna karşılık tümör >2 cm olduğunda risk%18 imiş. Tümörün <2 cm olduğu hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64 bulunmuştur.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.İnsidans

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski % 2,6 ve ortalama görülme yaşı ise 62' dir.Postmenapozal kadınların hastalığıdır,55-59 yaşlarında görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır ve sonrasında azalır (18.1/100.000). Son 2 dekada endometrial kanser insidansının arttığı görülmüştür,bu durum sıkça kullanılmaya başlayan östrojen replasman tedavisine ve toplumda yaşlı popülasyonun artmasına bağlanmıştır (35,36,37).

GLOBOCAN 2012 verilerine göre endometrium kanseri insidansı 4,8(100,000),ölüm hızı 2,1(100,000)' dir. Ülkemizde endometrium kanseri meme, tiroit, kolorektal ve mide kanserini takiben 5. sırada yer almaktadır. Amerika ve Batı Avrupa'da insidans yüksektir (22.8/100.000 ve 12.5/100.000). Ülkemizde endometrium kanseri insidansı 3787 (6,1/100,000), mortalite ise 951 (2,9/100,000) olarak bulunmuştur (35,36,37).

SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2014 verilerine göre endometrium kanseri ortalama görülme insidansı 100,000 de 24,6 ölüm hızı 100.000 de 4,3'dür (38).

4.2.Epidemiyoloji

Endometrium karsinomu, 1950'li yıllarından itibaren gelişmiş ülkelerde belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. 1970'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerin yayınlarında, bu ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline geldiği bildirilmektedir (39,40). Ülkemizde insidansı yansıtabilecek güvenilir istatistiksel veriler olmamakla birlikte,Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006 yılı verilerine göre endometrium kanseri ikinci sıklıkla görülen kadın genital sistem karsinomudur.

Endometrium karsinomu, kadında akciğer, meme ve barsak kanserlerinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür (41). ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 40.000 yeni olguya tanı konmakta ve 7310'den fazla kadının endometrium karsinomundan öldüğü bildirilmektedir (42). Yüksek insidansına karşılık, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin % 1.3'ünden sorumludur (43,44,45).ABD'de kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir (42). Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir.

Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 1-3 'de endometrium karsinomu gelişecektir (43,45).

Endometrium karsinomu olgularının % 95'i 40 yaş üzerindedir. % 70'i postmenopozal, % 25'i premenopozal dönemde görülür ve sadece % 5'i 40 yaş altındadır(4,5). Genellikle 50-65 yaşları arasında görülür ve ortalama görülme yaşı 60'dır (44,45). Tanı sırasındaki grade ve evre, yaşla birlikte artıyor görünmektedir. FIGO yıllık raporunda 1979-1987 yılları arasında tanı alan hastalardan; Grade 1-Evre 1 olgularının ortalama yaşı 60.9, Grade 3 - Evre 4 olgularının ortalama yaşı 65.7'dir. FIGO yıllık raporundaki değerler yeni cerrahi evrelemenin önemini yansıtmaktadır.

Klinik evrelemenin kullanılmasıyla Grade 1 - Evre 1'de ortalama yaş 62.6 ve benzer bir artışla Grade 3 - Evre 4 hastalarda 68 dır. Cerrahi evreleme yapılan hastalarda elde edilen sonuçlar, FIGO Yıllık Raporu'ndakilerle yaklaşık aynıdır ve sırasıyla 60.4 ve 64.2 olarak bulunmuştur. Evrelemedeki bu farklılık hesaba katılsa dahi, ilerleyen yaş ile grade ve evredeki artış önemlidir (46).

Son zamanlarda endometrium karsinomunun tanı ve tedavisinde belli bazı faktörlere daha çok önem verilmektedir. İnvaziv serviks karsinomu sıklığının ve buna bağlı ölümlerin azalması, kadında beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması, postmenopozal östrojen replasman tedavisinin uygulanması, düzenli periyodik muayene alışkanlığı ve gelişen erken tanı yöntemleri sonucunda endometrium karsinomunun rölatif ve mutlak insidansı artmıştır. Özellikle ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde bu faktörlere bağlı olarak endometrium karsinomu insidansının artması ve serviks karsinomu insidansının azalması ile endometrium karsinomu jinekolojik kanserler içinde birinci sırayı almıştır (47,48).

4.3.Risk Faktörleri

4.3.1. Uzun süreli karşılanmamış östrojene maruz kalma

Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometrium kanser riskini artırır. Karşılanmamış östrojen eksojen olabileceği gibi endojen de olabilir. Patogenetik olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (49,50). En sık rastlanan tipi endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu "östrojen bağımlı" tümörler daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve hiperöstrojenizm ile birlikte olmayan

tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptirler. Diğer endometrium karsinomu tipi, endometriumu stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden oluşan bu kanserler patolojik olarak endometrial hiperplazi ile birlikte değildirler, fakat atrofik endometrium zemininde gelişebilirler. Bunlar daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu "östrojen-bağımlı olmayan" tümörler daha yaşlı postmenopozal zayıf kadınlarda görülme eğilimindedir ve orantısız olarak Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir (51). Menopoza genç bir yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesiyle endometrium daha uzun bir süre ekzojen östrojen stimülasyonunu maruz kalır. Karşılıksız östrojenin iki yıldan fazla kullanılmasıyla endometrium kanser gelişme riski 2-3 kat artmakta, tedaviye progestasyonel ajanların eklenmesi ile risk artışı olmamaktadır (52,53). Endojen östrojen maruziyeti; obezite varlığında , kronik anovulasyonda (polikistik over sendromunda olduğu gibi) ve östrojen salgılayan granüloza-teka hücreli neoplazilerde gelişebilir. "Korpus kanseri sendromu "; obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren bir triaddır ve endometriyum karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda modern epidemiyolojik bilgilerin analizi göstermiştir ki; endometrium karsinomu olmayan kadınlarda bu triadın varlığı, endometrium karsinomlu kadınlarla aynıdır ve "postmenopozal sendrom" olarak isimlendirilmesi daha uygundur. Böylece obezite, geç menopoz ve ekzojen östrojen kullanımı gibi majör risk faktörleri ve infertilite, anovuluar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi minör risk faktörlerinin hepsi, teorik ve açık olmayan bir şekilde "endometrial kavitenin artmış östrojen uyarımı" şeklindeki ortak bir noktada birleşmektedir.

4.3.2. Obezite

Endometrium karsinomu ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. Çeşitli analizler açıklamaktadır ki, tüm risk faktörleri arasında sadece obezite endometrium karsinomu olgularında gerçek risk faktörü olarak gösterilebilir. Ekstraglandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometrium karsinomu oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (54,55,56,57). Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Obezitenin derecesiyle paralel olarak östrojen biyoyararlanımında artış söz konusudur. Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir (58).

Vücuttaki yağ dağılımı da endometrium karsinomu riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (57).

4.3.3. Erken Menarş - Geç Menopoz

Ortalama menopoz yaşını belirlemek güçtür. Yapılan prospektif çalışmalarla ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir (58).Kaplan ve Cole yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada; 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometrium karsinomu riskinin 2,4 kat arttığını göstermişlerdir (59). Bu durum, endometriyal kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. Olasılıkla daha çok anovulatuvar siklusa neden olmaktadır . Ayrıca bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş olanlarda, endometrium kanseri riskinin 1,6 kat arttığı bulunmuştur (60).

4.3.4. Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengelemesi ve endometriumu proliferatif etkiden uzak tutması sonucu gebelik sayısı arttıkça endometrium kanseri sıklığının düşmesi beklenebilir. Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Meme kanserinde olduğunun aksine endometriyal kanser ilk doğumun yapıldığı yaşla bağlantılı değildir (61). Bununla birlikte son doğumdaki geç yaşın bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir (62).

4.3.5. Diyabet

Frick ve ark. hastaların % 5-41'inde anormal glukoz toleransı saptamıştır. Kaplan ve Cole sosyo-ekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra diyabeti olanlar için endometrium kanseri açısından rölatif risk oranını 2.8 olarak bildirmişlerdir (59).

4.3.6. Polikistik over sendromu - hormon salgılayan tümörler

Artmış endojen östrojen seviyelerine sahip kadınlar artmış endometriyal kanser riskine sahiptir. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (63,64). Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistikover sendromu ile endometriyum kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır (49). En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli

tümörlerdir. Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir. Endometrium karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Diddle, 1189 adet granüloza - teka hücreli tümör serisinde %35 oranında endometrium hiperplazisi ve %6 oranında endometrium kanseri tespit etmiştir. Larson ise postmenopozal dönemdeki granüloza-teka hücreli tümör tespit edilen bir grup hastada %10.3 oranında endometrium kanseri bulunduğunu bildirmiştir (65).

4.3.7. Eksojen Östrojen

Uzun süre karşılanmamış eksojen östrojen kullanımının endometrium karsinomuna neden olabileceği, özellikle 1970'lerin ortalarında yoğunluk kazanan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Ancak östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda görülen endometriyal kanser olguları ilk olarak 1960'larda yayınlanmıştır (66). Günümüze kadar yapılan olgu-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyal kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1.4 ila 10 kat oranında artış göstermektedir (67). Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometrium kanseri riskinin 2.3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir (68).

4.3.8. Sigara

Daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometrial kanser görülme riski azalmaktadır (69,70). Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın etkisi menstrüel durum veya eksojen östrojen alımından bağımsız izlenmiştir. Vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında ise, en yüksek düşüş vücut ağırlığı en yüksek grupta görülmüştür (71).

4.3.9. Oral kontraseptif kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometrium kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (72). Bir çok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometrial kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (73). Stanford ve arkadaşları, endometrium karsinomu rölatif riskini 0,4 bulmuşlardır (74).

4.3.10. Herediter ve aile öyküsü

Endometrium karsinomunda herediter ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, endometrial kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir (75,76). %10 kadarı genetik orjinlidir. İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların % 15'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. HNPCC genlerinde bir mutasyonu olan bir kadında genellikle 50 yaş öncesinde endometrial kanser görülmektedir (77,78). Bu kişilerin hayatları boyunca endometrial kanser geliştirme riski %22-50'dir. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCK) için riski olan yada HNPCK'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi ile endometrial kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (79).

Moleküler genetik çalışmalarda endometrium karsinomu Tip 1 VE TİP 2'nin oluşumunda farklı patojenik yollar izlenmiştir. Tip I tümörde; PTEN tümör supresör gende mutasyon, K-ras onkojeni ve mikrosatellit instabilitesi en sık izlenen genetik bozukluklar iken, tip II tümör sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir.

4.3.11. Tamoxifen

1980'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde kullanıma giren tamoxifene bağlı olarak gelişen endometriyal kanserler 1985'de rapor edildi (80). İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojen olarak nitelendirilse de, bazı dokularda zayıf östrojenik etki gösterir. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Bildirilen 15 çalışma içinde 12'si, tamoksifen kullanımı ile arasında hiç ilişki kuramazken, bir tanesinde hastalık insidansı azalmış ve 2 çalışmada ise artmış endometrial kanser insidansına rastlamışlardır. Son olarak NSABD (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) randomize bir çalışma ile tamoxifen kullanımı ile endometrial karsinoma riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi differansiye ve survilerinin yüksek olduğu ortaya kondu (81). Tamoxifen kullanan hastalarda yıllık rutin jinekolojik muayene yapıp, PAP smear alınması ve transvajinal USG yardımıyla taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biyopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

4.3.12. Endometrial hiperplaziler

Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar. Endometrial hiperplazi progestagenlerle karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenik stimulyasyona bağılı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Hiperplazi oluşmasında östrojen fazlalığına ek olarak ileri sürülen diğer bir faktör östrojenlere duyarlılığı artmış endometriyumun olmasıdır. Endometrial hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi, histeroskopi, son zamanlarda doppler ve üç boyutlu ultrasonografi kullanılmakla beraber, endometrial hiperplazinin kesin tanısı D&C ve endometriumun patolojik incelenmesiyle yapılabilir. Anormal uterin kanamaya neden olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu ortaya çıkabilmeleri ve endometrium karsinomu ile birlikte veya öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan “proliferatif endometrium” zemininde gelişirler.

Yapılan genetik çalışmaların neticesinde endometrial kanserin öncül prekürsörleri, atipili kompleks endometrial hiperplazi gibi, monoklonal olarak tanımlanmıştır ve genetik olarak da ilişkili olduğu saptanmıştır. Zeillinger ve ark. yaptıkları çalışmalar neticesinde 8. kromozomun kısa kolundaki delesyon sıklıkla endometrial hiperplazi ve kanser örneklerinde görülmüştür ve bu delesyonlar endometrial kanser gelişimi için erken belirteçler olarak önerilmişlerdir (82).

Tablo 1- Hiperplazi tip ve kanser riskleri.

Hiperplazi Tipi	Kansere İlerleme
Basit (kistik, atipisiz)	% 1
Kompleks (adenomatöz, atipisiz)	% 3
Atipik Basit (kistik, atipili)	% 8
Kompleks (adenomatöz, atipili)	% 29

WHO ve ISGP'nin kabul ettiği hiperplazi sınıflaması ve (Kurman ve ark. 1985) kansere dönüşüm oranları

Atipik hiperplazi sitolojik atipiyi yansıtmaktadır, eşlik eden glandüler yapıya bağılı olarak basit ya da kompleks olarak sınıflandırılır. Sitolojik atipi kriterleri içerisinde polaritesini kaybetmiş değişik şekil ve büyüklüklerde geniş nukleuslar, artmış çekirdek sitoplazma oranı, belirgin nukleolus ve parakromatin berraklaşmalı düzensiz kümeleşme

gösteren kromatin bulunur (83,84). Endometrial kavitenin küretajı sonucu alınan biyopside kompleks atipili hiperplazi saptanan olguların %17-43'ünde histerektomi sonrası yapılan biyopside iyi diferansiye adenokarsinom saptanmaktadır (85).

Sitolojik atipi mevcut ise fertilitenin devamı gerekli olmadıkça uygun tedavi histerektomidir (86). Ayrıca atipik endometrial hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan olgularda operasyon esnasında frozen-section yapılmasını öneren çalışma da mevcuttur (87).

4.4 Patoloji ve Karsinogenez

Endometrium kanseri genel olarak endometrial gland ve endometrial yüzeyden gelişmekle beraber, endometrial polip zemininden de gelişebilmektedir. Endometrium karsinomu sıklıkla fundustan köken alır. Endometrial kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriumu kaplayacak şekilde diffüz olarak gelişebilir.

Endometrium kanseri 2003 yılında dünya sağlık örgütü tarafından hücre tipine göre (tablo2)(38),1983 yılında Bokhman ve arkadaşları tarafından moleküler özelliklerine göre (tablo3) sınıflandırılmıştır (88).

WHO (World Health Organization) ve ISGP'ye (Internatianol Society of Gynecological Pathology) göre endometriun kanseri histopatolojik tipleri arasında endometroid adenokarsinom, müsinoz adenokarsinom,papiller seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, adenoskuamoz karsinom, undiferansiye karsinom ve mixt karsinom yer alır.

Tablo2.Endometriyal karsinomun WHO 2003 histoloji sınıflaması

Histolojik tip	Yüzdesi
1.Endometrioid adenokarsinom <ul style="list-style-type: none">• Skuamoz diferansiasyon gösteren adenokarsinom• Silialı adenokarsinom• Sekretuar adenokarsinom• Villoglanduler adenokarsinom• Diğer	75-80
2.Müsinöz adenokarsinom	1
3.Seröz adenokarsinom (Uterin papiller seröz karsinom)	5-10
4.Şeffaf hücreli adenokarsinom	5
5.Mikst adenokarsinom	<1
6.Skuamoz hücreli karsinom	<1
7.Transizyonel hücreli karsinom	<1
8.Küçük hücreli karsinom	<1
9.Andiferansiye karsinom	<1

En sık görülen endometrium kanseri alt tipi endometroid adenokarsinomdur; sonrasında ise adenoakantom yer almaktadır.Prognoz açısından alt tiplere bakıldığında grade III diferansiyasyon,derin myometrial invazyon en sık olarak şeffaf hücreli ve adenoskuamoz karsinomda görülmektedir. 5 yıllık sağ kalım en yüksek %91.2 ile adenoakantomda, sonrasında % 74.1 ile endometroid tiptedir.En kötü 5 yıllık sağ kalım ise %27 ile seröz papiller karsinomda izlenmiştir.

Tablo 3. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri

	Tip I endometrial karsinom	Tip II endometrial karsinom
Yaş	55-65y	65-75y
Klinik	Karşılanmamış östrojen Obezite Hipertansiyon Diyabet	Atrofi
Öncü lezyon	Endometrial intraepitelyal neoplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Non-neoplastik endometrium	Endometrial hiperplazi	Atrofik endometrium
Klinik	Düşük grade, evre Yavaş progresyon Daha iyi prognoz	Yüksek grade, evre Kötü prognoz
Morfoloji	Endometrioid	Non endometrioid
Moleküler genetik	PTEN İnaktivasyonu KRAS Mikrosatellit İnstabilitesi β-katenin PIK3CA	P53 Her2/neu P16INK4A E-kadherin Genetik instabilite

4.4.1 Endometrioid tip (Tip I-Östrojen Bağımlı) Endometrial Kanser

Endometrial kanserlerin yaklaşık %75-80' ni oluşturur. Endometrioid karsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiasyon alanları ,%2'si villoglanduler konfigürasyon içerir. Sekretuar karsinom endometrioid karsinomların nadir tipi olarak %1 oranında bulunur (89,90,91). Endometrioid karsinomlar iyi diferansiasyondan, az –solid diferansiasyona kadar uzayan geniş bir spektrum içerebilir. Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) tümörde skuamöz alanlar dışında izlenen solid büyüme alanlarının miktarına göre histolojik derecelendirme belirlemiştir (88).

Endometrium Karsinomunda FIGO'nun Grade Tanımlaması-1989

Diferansiyasyonun histopatolojik derecesi

Grade 1: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri < % 5

Grade 2: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 5 - 50

Grade 3: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri > % 50

Histopatolojik grade'leme üzerine notlar:

(1) Yapısal grade ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade'i 1 puan yükseltir.

(2) Seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom ve skuamöz adenokarsinomda nükleer gradeleme kullanılır.

(3) Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinomlarda grade, glandüler komponentin nükleer gradine göre yapılır.

Tip I endometrial kanserler çoğunlukla ; eksojen veya endojen karşılanmamış östrojene bağlı hiperplazi ya da yeni tanımlama ile endometrial intraepitelyal neoplazi zemininde gelişir. Büyük oranda postmenopozal dönemde görülür. Progesterona iyi yanıt verirler. Çoğunlukla iyi diferansiyedirler, yüzeysel invazyon yaparlar. Prognozu iyi, yavaş seyirli tümörlerdir.

Tip 1 endometrioid tümörlerde moleküler değişimler; PTEN gen kaybı, mikrosatellit instabilitesi, PIK3CA, KRAS ve β -katenin mutasyonlarıdır.

PTEN tümör süpressör geninin inaktivasyonu, endometrioid tip endometrial kanserlerde en yaygın görülen gen kaybıdır. PTEN mutasyonu endometrioid karsinomda %80, atipili ve atipisiz hiperplazilerde %20-50 oranında görülür. Yapılan çalışmalar PTEN mutasyonunun prekürsör lezyonlardan itibaren olduğunu gösterir (92).

PIK3CA, PTEN yolağının önemli bir molekülüdür. Bu mutasyonun kompleks hiperplazilerde gösterilememesine bağlı olarak, endometrioid tip endometrial karsinogenezin geç dönemlerinde rolü olduğu düşünülmektedir (92,93,94).

Mikrosatellit İnstabilitesi; kısa tekrarlayıcı DNA üniteleridir, mismatch tamir mekanizması bozukluğunu gösteririr. PTEN mutasyonu olan vakalarda daha sık izlenir (92).

KRAS mutasyonu endometrioid karsinomların %30 'da, kompleks atipili hiperplazilerin %10-15' de görülür. β -katenin mutasyonu ise endometrioid karsinomların %25-44 'de izlenir ancak neoplastik gelişimdeki rolü netleşmemiştir.

4.4.2. Non-Endometrioid tip (Tip II-Östrojen Bağımlı Olmayan) Endometrial Kanser

Endometrial kanserlerin %10-20 sini oluştururlar. Müsinöz adenokarsinomlar genelde düşük histolojik derecelidirler, endometrioid karsinoma benzer davranış gösterirler ve prognozları iyidir.

Seröz adenokarsinomlar; Tip II endometrial karsinomların prototipi olup, endometrial karsinomların yaklaşık %5-10 nu oluştururlar. Yüksek gradeli lezyonlar olarak kabul edilirler ve

genelde ileri evredirler. Derin myometrial invazyon, yaygın lenfovasküler alan tutulumu yaparlar (92). Seröz karsinomlar endometriumda veya polip içinde sınırlı olsalar dahi endometrioid karsinomdan daha agresif davranırlar,ekstaruterin yayılım daha sık izlenir (95).

Şeffaf hücreli karsinom; tip II endometrial kanserin diğer prototipidir, endometrial karsinomların yaklaşık %5 'ini oluşturmaktadır. Seröz karsinomlar gibi yüksek dereceli tümörlerdir ancak seröz karsinomdan farklı olarak p53 antikoruyla reaksiyon göstermezler (92).

Mikst adenokarsinom; endometrioid karsinom veya varyantlarının seröz ya da şeffaf hücreli tümörle birlikte görülmesidir. Her bir karsinom, tümoral komponentin en az %10 'nu oluşturmaktadır.

Skuamoz hücreli karsinom, endometrial karsinomların %1'inden azını oluşturmaktadır, endometrioid tümörün skuamoz farklılaşma gösteren varyantından ve primer serviks skuamoz hücreli karsinomun endometrial yayılımından ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Endometrial karsinomun diğer nadir görülen tipleri transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve andiferansiye karsinomdur.

Tip II endometrial kanser; daha ileri yaşta izlenir, hızlı ilerler ve daha agresif bir tümördür. Atrofik endometrium zemininde gelişen, az diferansiye tümörlerdir. Prekürsör lezyonları; endometrial intarepitelyal karsinom ve endometrial glanduler displazidir. Tip II endometrial kanserde moleküler değişimler; P53 gen mutasyonu,HER2/neu overekspresyonu, E-kadherin ekspresyon kaybı ve kromozom instabilitesidir.

Endometrioid tümörlerde PTEN, KRAS, mikrosatellit instabilitesi izlenirken,non endometrioid tümörlerde izlenmez.

P53; tümör süpressör gendir. Seröz endometrial karsinogeneziste en sık görülen moleküler değişiklik p53 mutasyonudur. Endometrial intraepitelyal karsinomlarda da p53 mutasyonu %75 oranında gösterilmiştir. p53 mutasyonları immünohistokimyasal olarak kuvvetli, diffüz nükleer boyanmaya sebep olurlar. Endometrioid tip endometrial kanserlerde p53 mutasyonunun az diferansiye ve ileri evre tümörlerde görülmesi, endometrioid tip endometrial kanserde p53 geninin progresyonda rol aldığını düşündürür (92,96,97).HER2/neu; protoonkogendir. Seröz endometrial kanserlerde %45 over ekspresyonu,%70 gen amplifikasyonu saptanır. Az diferansiye endometrioid tümörlerde de HER2/neu overekspresyonu izlenebilir (92).

Seröz ve şeffaf hücreli tümörlerde E-kadherinin %60 tamamen,%87 kısmen ekspresyon kaybettiği görülür. E-kadherin ekspresyon kaybı kötü prognoz göstergesidir.

Kromozomun 1p32-33 bölgesinde heterozigosite kaybı kromozom instabilitesidir, seröz karsinomlarda %60 oranında saptanır ve seröz karsinomların tipik bulgusudur (92).

4.5 Endometrium kanseri taraması

Endometrium kansinomu için mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir tarama testi yoktur.

Pap smear, endometrium kansinomu hastaların % 50-60'ını saptayabilir.

Endoservikal kanal aspirasyonu % 70-85 etkilidir (46).

4.6 Semptomlar

Yaklaşık % 90 olguda tek yakınma anormal vaginal kanama ve kahverengi sulu bir akıntıdır (et yıkantı suyu). Özellikle yaşlı kadınlarda var olan servikal stenoz nedeniyle, kanama olmamakta ve kanlı, pürülan bir akıntı meydana gelmektedir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birlikte (98).Hastaların % 5-17'si asemptomatiktir.

Anormal perimenopozal ya da postmenopozal kanama, ne kadar az olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Neden genital, genital olmayan, uterusu ait, uterus dışı olabilmektedir (99).

Uterusa ait nedenler; endometrial atrofi, endometrial polipler, hiperplaziler, östrojen replasman tedavisi ve endometriumun karsinom veya sarkomlarıdır (100,101,102,103).

Endometrial atrofi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda en sık rastlanan bulgudur ve kanamaların %60-80'inin sebebidir.

Endometrial hiperplazi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda % 5-10 oranında görülmektedir.Bu hastalarda endometrium karsinomu oranı yaklaşık % 10'dur.

Perimenapozal ve postmenapozal kanama şikayeti ile gelen hastaların ise %2-3'ünde endometrial kanser saptanabilmektedir. Endometrium kanseri riski yaşa göre değişmektedir. 50 yaşında postmenapozal kanama şikayeti ile gelen bir hastada %1 iken yaşlı bir hastada kanser olasılığı %25 civarındadır (104,105).

4.7 Tanı

Endometrium karsinomu tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülür. Ancak hastaların %35' inde obesite ve hiperöstrojenizm belirtileri yoktur (106).

Fizik muayene dahil gerekli tüm tanı yöntemleri kullanılarak endometrium kanseri olmadığı ispatlanması gereken bazı klinik durumlar vardır: Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar, pap smearlerinde endometrial hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar, menometroraji veya intermenstrüel kanaması bulunan perimenopozal hastalar ve özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı hastalar.

Endometrial kanser şüphesi olan hastada , endometrial biyopsi endometrium kanserini dışlamak ve tanı koymak için en iyi seçenektir. Endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj işlemlerinden sonra yapılan histereskopi tanısız doğruluğu artırabilir (107,108).

İleri evrelerde asit, karaciğer ve omentum metastazı olmadıkça abdominal muayene genelde negatiftir. Bazen uterus hematometra nedeniyle pelvisten orta hatta yükselen yumuşak kitle şeklinde tesbit edilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vaginal kanama nedenlerini ekarte etmek için vulva/vagina ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Uterus global olarak büyük olabilir de genelde normal boyuttadır. Tuba uterinalar, overler ve cul-de-sac'ın değerlendirilmesi için rektovaginal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bu bölgelere endometrium kanseri metastazları olabilir. Bunun yanında granüloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri tesadüfen birlikte bulunabilirler.

Pelvik anatomiye değerlendirmede, pelvik ve paraaortik bölgedeki büyümüş lenf nodlarının görüntülemeye ,karaciğer ve akciğerdeki uzak metastazı saptamada bilgisayarlı tomografi faydalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle myometrial invazyonu ve alt uterin segment veya servikal tutulumu göstermede faydalıdır. MRI ,fertilite koruyucu cerrahi yapılması planlanan hastalarda bize yardımcı olur (107,108).

Metastazların sık rastlandığı bölgelere özellikle dikkat edilmelidir. Periferik lenf nodları ve meme özenle değerlendirilmelidir (109).

4.7.a.Endometrial kanserin tanısında kullanılan teknikler:

KESİN TEKNİKLER

- Dilatasyon ve Fraksiyone küretaj

SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME

- Servikovaginal papanicolaou smear
- Endometrial fırça
- Endometrial lavaj

DÖRT KADRAN BİYOPSİ

- Novak küret

HİSTOLOJİK ÖRNEKLEME CİHAZLARI

- Vabra aspiratör
- Pipelle

ENDOSKOPIK TEKNİKLER

- Histeroskopi

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- Ultrasonografi (vaginal yada abdominal)
- Salin infüzyon sonografi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans

Klinik kuşku olması durumunda ; evre 2,3,4 olduğu düşünülen vakalarda sistoskopi, proktosigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılmalıdır.

4.7.b.Tanısal Yöntemler

Fraksiyonel küretaj:Kesin tanı yöntemidir.Bu işlem hastalara mümkünse anestezi altında uygulanmalıdır. Endoservikal kanalın tam ve dikkatli bir şekilde küretajını takiben servikal kanalın dilatasyonu ve endometrial kavitenin çevresel olarak küretajı ile işlem sonlandırılır.

Endometrial biyopsi:Genellikle genel anestezi gerekmeden yapılabilir.Yaklaşık %10 kadar yalancı negatiflik oranı mevcuttur. Negatif endometrial biyopsi sonucu olan semptomatik hastalara D/C uygulanması gerekir.

Östrojen ve progesteron reseptör analizi: Neoplastik dokudan östrojen ve progesteron reseptör analizi yapılabilir. Bu bilgi adjuvan tedavi ve takip eden hormon tedavisini planlamaya yardım eder.

4.8. Yayılım Yolları

Endometrium karsinomlarının yaklaşık % 50'si endometriumda sınırlıdır. % 26'sı yüzeysel ve % 12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12 olarak bildirilmiştir (110). Uterusta sınırlı hastalık, iyi bir prognostik faktördür. Endometrium kanseri 4 yolla yayılabilir. Sadece bir yol veya kombinasyonları şeklinde olabilir. Lokal, hemotojen, lenfatik ve peritoneal olarak yayılabilir. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal %5, lenfatik %9, hematojen %6 ve peritoneal %4 şeklinde rapor edilmişti (111,112).

Lokal yayılım: Tümörün komşu organlara yayılımıdır. Bu yolla miyometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriumu invaze etme eğilimindedir. Hatta serozal invazyon yoluyla uterus perforasyonuna neden olabilirler.

Serviks tutulumu olanlarda nüks % 16 oranında görülür. Ancak bu tümörün grade'i, myometrial invazyon derinliği ve tümör büyüklüğü ile de ilgilidir (113).

Lenfatik Yayılım: Bu yolla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir. Lenfatik tutulum tümörün histolojik farklılaşma derecesi (grade), myometrial invazyon gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir.

Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriyumun lenfatik kanalları ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovarian pleksuslara gittiği için, buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına yayılır.

Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların % 60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (113).

Endometrial lenfatiklerin parametriumu uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun, serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (154).

Paraaortik lenf nodlarından pelvik ganglionlara retrograd lenfojen yayılım da olanaklıdır, ancak çok nadirdir.

Oldukça nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodlarını tutulabilir.

Endometrium karsinomunda lenfatik yayılım, hematojen yayılımdan çok daha önemlidir. Otopsi üzerinde yapılan çalışmalarda , % 73 oranında retroperitoneal lenf nodu tutulumu bulunmuştur.

Hematojen Yayılım: Yaygın değildir ve hastalığın ancak ileri dönemlerinde görülebilir. Hematojen yayılım en sık akciğerlere olmaktadır (% 8.4). Karaciğer, beyin ve kemik metastazları çok sık olamasa da görülebilmektedir.

Peritoneal yayılım: Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımında önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

4.9. Evreleme

Endometrium kanserinde yapılan cerrahi yaklaşım histerektomi, bilateral salpingooferektomi, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi(paraaortik diseksiyon renal ven seviyesine kadar), omentektomi şeklindedir.Lenfadenektomi içinse eğer endometroid tip ,grade 1-2 ise myometrial invazyon % 50'nin altında ise önerilmeyebilir. Endometrial kanser tanısı alan hastalarda risk durumuna göre renal ven seviyesine kadar çıkılabilir (17,115,116).

Hastaların risk gruplarına göre dağılımları yapılmalı ve ek tedavi gerektiren hastalar sağlıklı bir biçimde belirlenmelidir.

Endometrial kanser tanısı alan hastalarda hastalığın yayılımının tespiti için cerrahi pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ile birlikte olmalıdır. Jinekoloji Onkoloji Grubu'nun 33 çalışmanın sonucunda myometrial invazyonunun olmaması veya superficial myometrial invazyon saptanması lenfatik metastaz olasılığını düşürür. Bu yüzden lenf nodu diseksiyonu bu hastalarda herhangi bir yarar sağlamadığı gibi, cerrahi komplikasyon riskini artırmaktadır (116).

Histerektomi sonrası uterus açılarak intraoperatif olarak tümörün büyüklüğü, myometrial invazyon derinliği ve servikal yayılım değerlendirilmelidir (117,118).

Yakın zamanlı olarak; araştırmacılar endometroid grade 1 veya 2 hastalık ve superficial myometrial invazyonu olan 2 cm'den az tümör büyüklüğü olan hastalarda; lenfatik metastaz %0 olarak bulunmuştur. Bu yüzden tümör çapı, myometrial invazyonu ve histolojik grade ve subtipi (intraoperatif frozen sectionle değerlendirme) lenfadenektomi yapıp yapmamıza karar vermemizi sağlar. Bu intraoperatif değerlendirme düşük riskli hastalarda gereksiz cerrahi girişimi engeller (119).

Doering ve arkadaşları, klinik evre 1 olan 148 endometrium karsinomlu hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, operasyon sırasında tümör kesit yüzeyinin görsel olarak incelenmesiyle 135 hastada (% 91) myometriyal invazyon derinliğini doğru olarak saptamışlardır (120).

Malviya ve arkadaşları ise, 55 klinik evre 1 hastayı içeren bir çalışmada, intraoperatif frozen-section'un güvenilirliğini araştırmışlardır. Myometrial invazyon derinliğini frozen section ile doğru olarak tanıma oranını % 96.5, histolojik grade'i doğru olarak tanıma oranını % 94.5 bulmuşlardır (121).

Tümörün kavite içinde lokalizasyonu ve büyüklüğü de etkili olmaktadır. Fundusa yakın bölgeden başlayan tümörün serviksi tutma şansı daha azdır ve bu nedenle servikse yakın yerleşen tümörler daha kötü prognoza sahiptir.

Tümörün servikse uzanımı, korpusta sınırlı lezyonlara oranla daha kötü prognoz işaretidir. Servikal tutulum preoperatif olarak ancak % 27 oranında saptanabilmekte, çok büyük bir kısmı gizli kalmaktadır ve endoservikal küretajla yakalanamamaktadır. % 65 olguda servikal mukoza tutulmadan servikal stroma tutulumu söz konusudur.

Kuşkulu tüm lenf nodları, cerrahi evreleme kapsamı içinde çıkarılmalıdır. Klinik olarak negatif olduğu halde; tümör histolojisi berrak hücreli, yassı epitel hücreli, endometrioid karsinom veya kötü diferansiye tümör olanlar, myometrial invazyon derinliği yarıdan fazla olanlar, istmus-serviks tutulumu olanlar, tümör çapı 2 cm'den büyük olanlar ve ekstrauterin yayılım saptananlarda "selektif pelvik-paraaortik lenf nodu örnekleme" yapılmalıdır.

Tümör histolojisi ve myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı riskini belirleyen en önemli parametrelerdir (122,123).

Endometrium karsinomunda selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi açısından anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir (83,84).

Damar yaralanması, hematoma, lenfokist oluşumu gibi komplikasyonlar lenf nodu örnekleme sonrasında sık görülmekle birlikte mortalite ve uzun dönem sekeller açısından anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Chuang ve arkadaşlarının (M.D. Anderson Cancer Center, Houston) yaptığı benzer bir çalışmada da beklenen lenf nodu tutulumu insidansına karşılık, düşük komplikasyon oranı göz önüne alındığında, lenf nodu örneklemesinin bu açıdan göreceli olarak daha güvenilir ve değerli olduğu sonucuna varılmıştır (85).

Mortalitede artış daha çok hastanın yaşı, kilosu, beraberinde bulunan medikal problemler ve cerrahi teknikle ilişkilidir. Bu noktada cerrah, lenf nodu örneklemesinin güvenliğini, uzayan operasyon süresini, olası komplikasyonları, bu konudaki cerrahi deneyiminin yeterliliğini ve elde edeceği kazancı iyice değerlendirmelidir.

Lenf nodu örnekleme tüm majör lenf nodu sahalarında yapılmalı , palpabl ve büyümüş lenf nodları çıkarılmalıdır.

Örnekleme eksternal iliak lenf nodlarından başlanır ve sirkumfleks femoral ven düzeyine kadar inilir. Ardından interiliak ya da obturator nodlar, obturator sinir düzeyine kadar çıkarılır. Daha sonra da hipogastrik ve komman iliak nodlardan örnekleme yapılır.

Paraaortik lenf nodu örnekleme prognostik açıdan en önemli faktörlerdendir. Bazı çalışmalar bu işlemin pelvik lenf nodu örnekleme öncesinde ya da bu örnekleme yerine yapılabileceğini önermektedir (46).

Ayrıca lenf nodu metastazı olan hastaların % 10'undan azında belirgin nodal büyüme olduğundan, palpasyon biopsiye kabul edilebilir bir alternatif değildir.

FIGO 2009 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 tutulumu (+)

Evre III : Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut

IIIA: Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.

IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut

IIIC: Pelvik ve/veya paraaortik metastaz mevcut

IIIC1 : Pozitif pelvik lenf nodu

IIIC2 : Pozitif paraaortik lenf nodu ve/veya pozitif pelvik lenf nodu

Evre IV: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu

IVA: Tümör mesane ve/veya barsak mukoza tutulumu

IVB: İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil)

4.10.Endometrial Karsinomda Prognostik Değişkenler

- 1- Yaş
- 2- Histolojik tip
- 3- Histolojik grade
- 4- Myometrial invazyon
- 5- Lenfo-vasküler alan invazyonu
- 6- Istmus-serviks yayılımı
- 7- Adneksiyal tutulum
- 8- Lenf nodu metastazı
- 9- Intraperitoneal tümör
- 10- Tümör büyüklüğü
- 11- Periton sitolojisi
- 12- Hormon reseptör yapısı
- 13- DNA ploidi / Proliferatif index
- 14- Genetik/moleküler tümör markırları

1-Yaş: Endometrium kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognoz ile seyrederken yaşlı hastalarda nüks riski artmıştır. Yaşlı hastalarda grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle prognoz kötü seyretmektedir. Yaş bağımsız prognostik faktör olarak görülmektedir.

Nüks ya da hastalığa bağlı ölüm gelişen hastalarda ortalama tanı konulma yaşı 68.6 iken nüks gelişmeyen hastalarda 60.3'tür. 50 yaş altındaki hastalarda nüks gelişmezken, 50-75 yaşları arasında % 12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks gözlenmiştir.

Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1 lik artış olduğu hesaplanmıştır (86).

2-Histolojik tip: Endometrial karsinomlu hastalar arasında en sık görülen histolojik tip endometrioid tip adenokarsinomdur. Olguların yaklaşık % 86,4 kadarını oluşturur. Bunlarda 5 yıllık sürvi oranı % 80-90dır. Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve bu hastalarda nüks , uzak metastaz riski artmıştır. Tümörün grade'inden bağımsız olarak adenoskuamoz tip, uterin papiller adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinom, endometrioid tipe göre daha kötü prognozladur (119,124).Özellikle seröz komponentle birlikte olan papiller tümörler daha kötü prognozla seyreder (86,125). Yapılan bir çalışmada berrak hücreli tümörlerde evre-1 olguların ancak %44'ü 5 yıl yaşayabilmişlerdir (126).

3-Histolojik grade: Prognoz üzerinde çok etkili bir faktördür. Hemen her zaman artmış nüks riski ile beraberdir. Grade 3 tümörlü hastalarda nüks gelişme riski, grade 1 ve 2' den 5 kat daha fazladır. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grade 1' de %92, grade 2' de %86 iken, grade 3'de %64' tür. Grade arttıkça myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır. Evre 1 endometriyum kanserinde derin miyometriyal invazyon grade 1'de %10 iken, grade 3'de %42'dir (127).

Cresman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre I endometrium kanserinde grade 1 tümörlerde %3, grade 2 tümörlerde %9 ve grade 3 tümörlerde %18 lenf nodu metastazı saptanmıştır. Ayrıca yüzeysel miyometriyal invazyon, grade 1-2 olgularda pelvik lenf nodu metastaz oranı %5'in altında izlenirken yüzeysel miyometriyal invazyon grade 3 tümörlerde bu oran %15'e, derin miyometriyal invazyon grade 3 olgularda %40'a çıkmaktadır (95).

4-Myometrial invazyon: Myometrial invazyon tümörün agresif davranışını gösteren bir kriterdir. Myometrial invazyonda myometriumdaki tümörün infiltrasyon derinliği kadar seroza ile olan ilişkisi de prognozu belirleyicidir (119,124). Daha önceki FIGO evrelemelerinde yüzeysel, orta, derin olarak değerlendirilmesine karşın 1988 FIGO evrelemesinin kullanımıyla %50 iç, %50 dış myometrial invazyon olarak değerlendirilmektedir. 2001 FIGO raporunda, evre 1 endometrial kanser nedeniyle opere olan 3996 hastanın 5 yıllık sağkalım oranları evre 1A, 1B ve 1C için sırasıyla %88.9, %90 ve %80.7'dir. Myometrial invazyonun sağkalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5mm' den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (128).

Adenomyozis zemininde gelişen endometrioid karsinomlar gerçek invazyondan ayrılmalıdır. Adenomyozis odağında %25 olguda tümör gelişmekte olup kötü prognoz göstergesi değildir (129).

İnvazyon derinliği ve grade arttıkça lenf nodu metastazı ve okült extauterin metastaz sıklığı artmaktadır (92). Carcangiue çalışmasında endometrioid tip endometrium kanserinde invazyon derinliğinin, extrauterin hastalık ve sağkalımda güçlü belirleyici iken seröz karsinomlar için öneminin belirsiz olduğunu bildirmiştir (130).

5- Lenfo-vasküler alan invazyonu: Lenfovasküler alan invazyonu endometrium kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Erken evre endometrium kanserlerinde lenfovasküler alan invazyonu sıklığı yaklaşık %15'dir. Ancak bu oran myometriyal invazyon derinliği ve tümör grade'indeki artışla beraber artmaktadır (131).

Lenfovasküler alan tutulumu, retroperitoneal lenf nodu metastazı ve nüks için önemli prognostik faktördür.

Lenfovasküler alan tutulumu tespit edilen endometrium kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı % 64.5 iken, lenfovasküler alan tutulumu gözlenmeyen hastalarda bu oran %83 bulunmuştur (132).

6- İstmus-serviks yayılımı: Tümöral kitle orjininin uterustaki lokalizasyonu önemlidir. Uterus istmus veya servikal tutulum, gelişebilecek ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinde artış sağlamaktadır. Evre-1 endometrium karsinomunda Disaia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sadece fundustaki tümörde nüks oranı % 13 bulunurken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında nüks oranının %44 olduğu gösterilmiştir (133). Servikal tutulumu olan hastalar aynı zamanda yüksek gradeli, çapı büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir ve şüphesiz bu nüks riski artışına katkıda bulunmaktadır (87). Ekstrauterin hastalık tutulumu yok ve servikal tutulum varsa rekürrens hızı %16'dır (119,124). Ekstaruterin hastalığın olmadığı servikal tutulum olan olgular evre II dir ve bu hastaların tedavileri radikal histerektominin dahil olması ile değişiklik göstermektedir.

7- Adneksial tutulum: Erken evre hastalıkta mikroskobik adneks metastazları olguların yaklaşık %10'unda vardır. Adneks tutulumu olan tümörler çoğunlukla nüks açısından yüksek risk taşıyan tümörlerdir. Evre 1 hastaların % 10'da okült over metastazı vardır (119,124). Sadece adneks tutulumu yüksek risk faktörü olarak zayıf bir belirteçdir (99). Adneksiyel metastaz saptananların %60'ında peritonda malign hücrelere rastlanmaktadır. Adneksiyel

tutulmuş varsa nüks oranı %14'den %38'e çıkmaktadır. Hastaların %20' sinde yüksek risk faktörü olarak sadece adneksiyel yayılım vardır, bu hastalarda %85' e varan sağ kalım oranları bildirilmiştir (99). Adneksiyel yayılma diğer prognostik parametrelere bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır ve bağımsız bir prognostik faktör olmadığı düşünülmektedir.

8- Lenf nodu metastazı: Endometriumun lenfatik kanalları uterus fundusundan başlayarak ovarian ligament içinden subovarian pleksuslara gider ve buradan hem eksternal iliak hem de paraaortik lenf nodlarına giderek sonlanır. Uterusun orta ve alt kısımlarının lenfleri, broad ligament vasıtasıyla pelvik lenf nodlarına gider. Ancak endometriumdan kalkan lenfatiklerin parametriumu uzaması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır, serviks ile corpus arasında lenf bağlantısı da mevcuttur. Ayrıca broad ligament vasıtasıyla lenf nodları uterus fundusundan eksternal iliak ve inguinal lenf nodlarına da ulaşabilirler. Lenf nodu metastazı erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen altı kat fazla nüks gelişme ihtimaline sahiptir. 5 yıllık sağkalım lenf nodu pozitif hastada %54 iken negatif hastalarda %90'dır (99).

Endometrium kanseri evre 1 ve 2'de pelvik tutulum %9, paraaortik tutulum ise % 5-6 civarındadır. Pelvik nodların tutulumu olmaksızın paraaortik tutulum ihtimali azdır. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olanların %60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur (99). Yapılan bir çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken, pozitif olanlarda %56 bulunmuştur (134). Jinekolojik Onkoloji Grubu paraaortik lenf nodu metastazının prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bildirmiştir (99).

2008 yılında Panici ve arkadaşlarının erken evre endometrium kanserli hastalarda yaptığı çalışmada ve ASTEC çalışmasında lenfadenektominin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı arttırmadığı belirtilmiştir, ancak her iki çalışma içinde yazarlar birçok eksiklik bulmuş ve eleştiride bulunmuşlardır (135,136). SEER data çalışmasında lenfadenektominin; evre I grade 3 ve evre II den itibaren, beş yıllık sağkalıma önemli etkide bulunduğu, Toda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise orta –yüksek riskli grupta pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan hastalarda hastalıksız ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (137,92).

Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da evre I endometrioid kanserli hastaların tamamına pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmış ve 5 yıllık genel sağkalımın %98,yüksek riskli kabul edilen IC ve/veya grade 3 hastalarda ise %94 olduğu gösterilmiştir (138).

9- İntraperitoneal tümör: İntraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Yapılan bir çalışmada gross peritoneal yayılımı olmayan olguların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların %51 'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur (139). Ekstrauterin yayılım, lenf nodu metastazı riskini artırması dışında nüks için de bir risk faktörüdür. Rekürrens riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (100).

10-Tümör büyüklüğü: Tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve hastaların sağ kalım süresini belirleyen önemli bir faktördür. Mayo grubunun yaptığı çalışmada tümör boyutunun prognostik önemi üzerinde durulmuş ve 2 cm den büyük tümörlerde metastaz oranın artabileceği belirtilmiştir (92). Schink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, klinik evre I endometrial kanserli 142 hastada tümörün <2cm olduğu hastaların %4,2' sinde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15' inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır (33).

11-Periton sitolojisi: Malign periton sitolojisinin önemi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Genellikle uterus dışına taşmış olgularda sitoloji pozitifdir. Pozitif periton sitolojisinin, endometrium kanseri adnekslere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına yayılmış ise sağ kalımı olumsuz etkilediği aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediği bulunmuştur (102). Ancak evre I olgularda da %15 oranında pozitif periton sitolojisi bildirilmektedir. Periton sitolojisi pozitif hastalarda daha fazla grade 3 tümör, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve periton içi yayılım bildirilmiştir. Bu hastalarda %47 olan nüks oranına katkıda bulunmuştur (102). Periton sitolojisi pozitifliği dışında uterusu sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 90'ı geçmiştir. Kötü prognostik faktörler ya da uterus dışı hastalık tespit edilmemiş ise periton sitolojisi sağkalım yada nüks oranlarını değiştirmemektedir. Periton sitolojisi tek başına tedavi gerektirmemektedir (106).

12-Hormon reseptör yapısı: Steroid hormon reseptörleri prognostik faktör olarak endometrium kanserinde meme kanserine göre daha az kabul görmüştür. Endometrioid karsinomlar immunohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) antikoları ile sıklıkla pozitif reaksiyon verirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu antikolarla hemen daima negatif reaksiyon verir (95).

Ehrlich ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre rekürrens oranları daha düşük olarak bulunmuştur (140).Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin, endometrial kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir

(103,106). Sağkalım süreleri, bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu hastalarda reseptörlerin negatif olduğu hastalara göre daha uzundur. Reseptör pozitifliğinin metastaz varlığı tespit edilen hastalarda bile prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (109). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili görülmektedir (109). Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

13-DNA ploidi / Proliferatif index: Endometroid tip adenokarsinomların %67'sinin diploid DNA paternine sahip olduğu bulunmuştur. Diploid DNA paternine sahip tümörler düşük dereceli, yüzeysel invazyon yapan ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkili tümörlerdir Diploid olmayan tümörde ise evre, myometrial invazyon derinliği ve tümör diferansiasyon eksikliği artmaktadır (95,109).

14-Genetik/moleküler tümör markırları: Tümör supresör gen P53'de değişiklik %20 hastada meydana gelmektedir. p53 tümör supresyon geninin mutasyonu ya da artmış ekspresyonu özellikle seröz karsinomlarda görülmekte olup kötü prognoz belirleyicisidir. Ayrıca p53 mutasyonlarının endometrioid tip endometrial kanserlerde az farklılaşmış(grade 3) ve ileri evre tümörlerde görülmesi, endometrioid tip endometrial kanserin progresyonunda rol aldığını göstermektedir (92).Ki-67; hücre siklusunda büyüme fazlarında(G0 fazı hariç) eksprese edilen, nükleer proliferasyonla ilişkili antijendir. Tümör hücre proliferasyon indeksinin artması ileri evre, kötü diferansiasyon ile ilişkili bulunmuştur (141,142).

K-ras onkojeninde kodon 12 ya da kodon 13'e ait mutasyonlar ise endometrial adenokarsinomlarda % 10-20 oranında tespit edilmiştir (143). Bir çalışmada, K-ras mutasyonu varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (144).

4.11.Tedavi

Evre I: Endometrium kanserli hastalara uygulanacak cerrahi işlem total abdominal histerektomi ile beraber bilateral salpingooferektomi ve bazı hasta gruplarında selektif veya sistematik olarak yapılan pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Yapılacak bilateral salpingooferektomide muhtemel mikroskopik metastaz veya var olan ya da sonradan gelişebilecek over kanseri riskini ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Endometrium kanser cerrahisinde genelde göbek altı median insizyon tercih edilmektedir. Kullanılan insizyon lüzumu halinde lenfadenektomiye izin verebilecek şekilde olmalıdır. Maylard ya da Cherney insizyonlar, eğer alt batın transvers insizyon kullanılacaksa önerilen insizyon tipleridir. Batına girildikten sonra batın ve pelvis eksplorasyonu yapılırken özellikle diafragma, karaciğer,

omentum, ince-kalın barsak serozası ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, periton yüzeylerine bakılmalıdır. Uterus serozal yüzeyi tümör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli ile bakılan her lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca her iki parakolik alan, subdiafragmatik alan ve posterior cul de sacdan 50-150 ml serum fizyolojik kullanılarak sitolojik inceleme maksadıyla batın yıkama sıvısı alınmalıdır.

Round ligamentin kesilip bağlanması takiben pararektal ve paravesikal boşluklara girilmesi ile sadece bölgede gross olarak büyümüş lenf nodları saptanmakla kalmayıp aynı zamanda ureter trasesi de belirlenebilir. Bu hastalara uygulanacak olan ektrafasial tip histerektomidir. Vajen kafı nüksleri azaltmak için radikal histerektomilerdeki gibi 1/3'lük kısmın çıkarılması gereksiz olup nüksleri azaltmadığı görülmüştür.

Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Uterus ameliyathanede açılıp frozen section ile tümör büyüklüğü, servikal yayılım ve myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. Bu bilgiler bize lenf nodu diseksiyonu kararı vermekte yardımcı olacaktır. 1/2 üzerinde myometrial invazyon saptanan grade 1 adenokarsinomlarda ve grade 2-3 vakalarda tam cerrahi evreleme için lenf nodu örnekleme yapılmalıdır. Lenfadenektomiye eksternal iliak nodlardan başlanıp obturator, hipogastrik, common iliac lenfatiklerle devam edilmelidir. Paraaortik lenfadenektomi son aşamadır. Bu son aşama için renal ven seviyesine çıkılması yeterlidir. Hastaya operasyon sırasında yapılacak olan lenfadenektomi histerektomiye ek bir morbidite eklemeyiz. Pelvik lenf nodlarının tutulumu paraaortik lenf nodlarının tutulumu için iyi bir indikatördür. Eğer pelvik lenfatikler negatif ise paraaortik lenf nodlarının tutulum riski sadece %1.5 iken, pelvik lenf nodları pozitif ise bu oran %60'dır. Bundan dolayı özellikle orta ve kötü diferansiye vakalarda myometrial invazyon arttıkça, lenf nodu metastazı riski arttığından bu hastalara pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmalıdır. Pelvik lenfadenektomi yapıp, paraaortik lenfadenektomiyi ihmal etmek doğru bir yaklaşım değildir çünkü pelvik lenf nodu tutulumu olmadan yalnız paraaortik lenf nodu tutulumu mümkündür (145,146).

Pelvik ekstrauterin hastalık saptandığında veya uterin seröz papiller adenokarsinomda omentektomi yapılmalıdır. Omentektomi, mümkün olduğu ölçüde gros hastalığın rezeksiyonu, hastaya ileri aşamada uygulanacak olan adjuvan tedavilerinin başarısını etkileyebilir. Apendektomi de yapılabilir. Laparoskopik yaklaşımla yapılan asiste vajinal histerektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonunda yapılabilinmektedir. Tedavide geçerli

yöntem olduğu kabul edilmiştir. Laparoskopik ya da laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiki fark yoktur. Hastanede kalma sürelerini azaltmakla birlikte komplikasyon sıklığında artışa neden olmaktadır (101). Radikal histerektomi klinik Evre I hastalarda endike değildir. Postoperatif morbiditede artışa neden olduğu için uygulanmamalıdır (102).

Evre II: Bu evre endometrium kanserlerinde prognoz uterus korpusunda sınırlı hastalığa nazaran daha kötü seyretmektedir (147). Evre 2 hastalığın tedavisinde iki temel cerrahi yaklaşım vardır. İlki radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomidir. İkincisi ise daha yaygın olarak kullanılan preoperatif eksternal pelvik ışınlama ve intrakaviter radyoterapiyi takiben altı hafta sonra uygulanan ekstrasfasial histerektomidir ve bilateral salpingooferektomidir. Üçüncü ve giderek popülerlik kazanan bir yöntem ise önceliğin cerrahi tedaviye verilmesi ve bunu kombine radyoterapinin izlemesidir (148).

Evre III: Tüm makroskopik hastalığı ortadan kaldırmak amaçlanmalı ve daha bireysel planlanmış bir tedavi öngörülmalıdır. Cerrahi tedavide total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi ile beraber periton sitolojisi, lenfadenektomi, periton örnekleme ve kısmi omentektomi yapılmalı ve hastalığın cerrahi olarak yayılımı ortaya konmalıdır. Postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi ile sonuçlar sadece radyoterapi yapılan hastalara göre daha iyidir (149).

Evre IV: Endometrium kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (36). Evre IV hastalıkta tedavi hastaya göre planlanmakla beraber, genel yaklaşım cerrahi tedaviyi takiben radyoterapi, sistemik hormon tedavisi ya da kemoterapi kombine olarak kullanılmaktadır. Hastalığın sadece mesane ve rektumla sınırlı olduğu az sayıda hastada pelvik egzenterasyon yapılabilir.

Endometrium kanserinde progesterinler metastatik endometrium kanserinde uygulanmaktadırlar. Adjuvan progesterin tedavisinin sürveye belirgin etkisi tespit edilememiştir. Pozitif periton sitolojisinde tedavi edici olarak kullanılabilirler (150).

Evre 4B vakalarda hastalığın uzak organ yayılımı nedeniyle cerrahiden fayda sağlanmaz, tedavi modalitesi radyoterapidir (148).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp ve Sağlık Birimleri Araştırma Kurulu'nun bilimsel ve etik açılarından onayı alınarak planlanmıştır. Çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 02.01.2015 ile 16.06.2015 tarihleri arasında endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu(total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi+lenf nodu diseksiyonu) olan 30 hasta ile prospektif randomize klinik çalışma formatında gerçekleştirildi. Endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu olan hastaların histopatolojik takiplerinde ; lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda uterus miyometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğü değerlendirilerek bu iki parametrenin lenf nodu tutulumu açısından prediktif değere sahip olup olmadıklarına bakıldı. Çalışmaya ; endometrium kanseri tanısı almış ancak mortal obezite , ileri yaş, ek hastalık gibi komorbiditeler nedeniyle opere edilemeyen hastalar,sadece radyoterapi planlanan hastalar, sadece medikal tedavi planlanan hastalar, endometrium kanseri dışında senkronize jinekolojik malignitesi olan hastalar ile operasyon önerilen ancak opere olmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmedi. Operasyon öncesinde hasta ve yakınına operasyonun özellikleri, operasyonda oluşabilecek muhtemel komplikasyonlar gibi durumlar ayrıntılı anlatılarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar operasyon öncesinde perimenopozal ya da postmenopozal kanama nedeniyle endometrial örnekleme yapılmış ve patoloji sonucu endometrial kanser tanısı almış olan hastalardır. Tüm olgulardan operasyon öncesinde anamnez alınıp fizik muayenesi yapıldı. Pelvik muayenede servikal, vajinal ve adneksial tutulum değerlendirildi. Rektal muayenede rektouterin alan ve rektum tutulumu değerlendirildi. 22 hasta operasyon öncesi alt-üst batin BT ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki 30 hastaya öncelikli olarak batin eksplorasyonunu takiben sitolojik inceleme için batin sıvısı örnekleme yapıldı. Sonrasında total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) , bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu ± paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Varsa batin içersindeki şüpheli lezyonlardan biyopsiler alındı. Histerektomi piyesi frozen uygulanarak miyometriyal invazyon derecesi, tümör çapı büyüklüğü, histolojik grade, servikal metastaz değerlendirildi. İyi prognostik verilere sahip olan hastalarda sadece pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılırken; grade 3 tümör, nonendometrioid tip endometrial kanser, myometrial invazyon derinliği >1/2 fazla, tümör çapı >2cm'den büyük,isthmus-serviks yayılımı,ekstrauterin hastalık(abdominal metastaz) yayılımı

olan kötü prognostik grupta total pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Kötü prognostik gruptaki hastalara omentektomi eklendi. Cerrahi olarak uygun olan olgularda disseksiyon renal venler düzeyine kadar yapıldı. 11 hastaya sadece pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılırken, 19 hastaya pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. 13 hastaya metastaz açısından şüpheli görünüm nedeniyle omentektomi ve 3 hastaya appendektomi yapıldı. 1 hastaya kolon metastaz açısından şüpheli görünüm nedeniyle kolondan kitle eksizyonu yapıldı. 1 hastaya batın içinde ve kolonda metastaz izlenmesi nedeniyle subtotal kolektomi+appendektomi+ ligamentum falsifarum eksizyonu yapıldı. Tüm materyaller hastanemizin patoloji laboratuvarında incelendi. Endometrium kanseri evrelemesinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanıldı. Grade sınıflandırılmasında FIGO , histolojik sınıflandırmada ise World Health Organization Classification Of Tumors sistemi kullanıldı. Tüm olguların; yaş ortalaması, menopoz durumu, vücut kitle indexi, paritesi, HT varlığı, DM varlığı, tamoksifen kullanım öyküsü, infertilite tedavisi öyküsü, histopatolojik tipleri, histolojik gradeleri, batın sıvısı pozitifliği, lenfovasküler alan invazyon varlığı, miyometriyum invazyon derinliği (<1/2'den az veya >1,2 den fazla), tümör çapı (<2cm veya >2cm), serviks tutulumu, vajen tutulumu, adneks tutulumu, sitoloji pozitifliği, intraperitoneal tümör tutulumu, metastaz varlığı ve cerrahi evresi değerlendirildi.

Hastaların lenf nodu tutulumunda klinikopatolojik parametreler ile prognostik faktörler kıyaslandı. Lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğü değerlendirilerek, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değerler olup olmadıklarına bakıldı.

Ayrıca diğer prognostik faktörlerin de lenf nodu tutulumu açısından prediktif değere sahip olup olmadıkları değerlendirildi.

6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 22 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli değişkenler ortalama \pm SD cinsinden sunulmuştur. Lenf nodu tutulumu ile klinikopatolojik prognostik faktörler; yaş, body mass index(BMI), grade , histopatolojik tip, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, sitoloji pozitifliği, adneks tutulumu, serviks tutulumu, vajen tutulumu, intraperitoneal tümör tutulumu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki olup olmadığı Fisher's Exact test, Pearson Chi Square ve Ki-Kare trend analizi kullanılarak incelendi. Sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında verilerin dağılımının normalliğine göre Mann Whitney U istatistiksel analiz kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

7.BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 hasta alındı. Hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) , bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ± paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 59,3(±8,91) idi. Ortalama çocuk sayısı 2,83(±1,37) idi. Hastaların 29'u(%96,6) multipardı ve BMI 34,08(±3,36) idi. 15(%50) tanesinde hipertansiyon, 15(%50) tanesinde diabetes mellitus hastalığı mevcuttu. 2 (%6,7) hastada sigara kullanımı mevcuttu. 1(%3,3) hastada tamoksifen kullanım öyküsü varken, 29(%96,7) hastada yoktu. 2(%6,7) hastada infertilite tedavisi öyküsü varken,28(%93,3) hastada yoktu. Hastaların geliş zamanındaki patolojilerinde 1'i(%3,3) şeffaf hücreli karsinom, 1'i(%3,3) seröz adenokanser, 1'i(%3,3) mikst tip endometrioid + seröz adenokanser, 1'i(%3,3) mikst tip endometrioid + müsinöz ,26'si(%86,6) endometrioid tip adenokanseri. Buna göre 19'u(%63,3) grade1, 6'sı(%20) grade 2, 5'i(%16,6) grade 3'tü. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri Tablo 4' de sunuldu.

Tablo 4 .Hastaların demografik ve klinik verileri

Faktör	n / Ort.±SS	% / Min.- Max.	
Yaş	59,3±8,91	39-74	
Gravida	2,83±1,37	0-6	
BMI	34,08±3,36	27,8-38,8	
Menopoz	Premenopoz	2	6,7
	Postmenopoz	28	93,3
Sigara	Var	2	6,7
	Yok	28	93,3
HT	Var	15	50,0
	Yok	15	50,0
Tamoksifen	Tamoksifen kullanımı var	1	3,3
	Tamoksifen kullanımı yok	29	96,7
İnfertilite tedavi öyküsü	Var	2	6,7
	Yok	28	93,3
DM	Var	15	50
	Yok	15	50

BMI: Body Mass Index, **HT:**Hipertansiyon,**DM:**Diabetes Mellitus

Postoperatif histopatolojik değerlendirme sonrasında hastaların 15'i(%50) Evre 1a iken, 5'i(%16,7) Evre 1b, 2'si(%6,7) Evre 2, 1'si(%3,3) Evre 3a, 3'ü(%10) Evre 3c1, 2'si (%6,7) Evre 3c2, 1'i(%3,3) Evre 4a1, 1'i(%3,3) Evre 4a2 idi. Nihai patolojileri ise 25'inde

(%83,3) endometrioid tip adenokanser, 1'inde(%3,3) seröz adenokanser, 3'ünde(%10) mikst tip adenokanser, 1'i(% 3,3) şeffaf hücreli adenokanser idi. Grade düzeyi 13(%43,3) hastada 1, 12(%40) hastada 2, 5(% 16,7) hastada 3'tü. Myometrial invazyon derinliği 16(%53,3) hastada ½'nin altında iken, 14 (%46,7) hastada ½'nin üzerinde idi. Tümör çapı büyüklüğü 6(%20) hastada 2 cm'in altında iken, 24(%80) hastada 2cm'in üzerinde idi. Lenfovasküler alan invazyon 5(%16,7) hastada pozitif, 25(%83,3) hastada negatifti. Servikal stromal invazyon 2(%6,7) hastada pozitif iken 28(%93,3) hastada negatifti. Adneks tutulumu 2(%6,7) hastada pozitif iken, 28(%93,3) hastada negatifti. 30 hastada da vajen tutulumuna rastlanmadı. Peritoneal sitoloji 1(%3,3) hastada pozitifken, 29(%96,7) hastada negatifti. 1(%3,3) hastada intraperitoneal tutulum saptanırken, 29(%96,7) hastada saptanmadı. 1(%3,3) hastada yakın metastaz, 1(%3,3) hastada uzak metastaz saptanırken , 28(%93,3) hastada metastaz saptanmadı. Lenf nodu metastazı 5(%16,7) hastada pozitif iken, 25(%83,3) hastada negatifti. Pelvik lenf nodu metastazı 3(%10) hastada pozitif iken; pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı 2(%6,7) hastada pozitif. Sadece paraaortik lenf metastazı olan hastamız yoktu.

Çalışma grubundaki hastaların patolojik karakteristikleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Cerrahi patolojik faktörler

	Faktör	n / Ort.±SS	% / Min.-Max.
Grade	Grade1	13	43,3
	Grade2	12	40,0
	Grade3	5	16,7
LVAI	Pozitif	5	16,7
	Negatif	25	83,3
Sitoloji	Pozitif	1	3,3
	Negatif	29	96,7
Histopatolojik tip	Endometrioid	25	83,3
	Mikst	3	10,0
	Nonendometrioid	2	6,7
Serviks metastaz	Metastaz Var	2	6,7
	Metastaz Yok	28	93,3
Adneksial metastaz	Metastaz Var	2	6,7
	Metastaz Yok	28	93,3
Vajen metastaz	Metastaz Var		
	Metastaz Yok	30	100,0
Myometrial invazyon	Yok	0	0,0
	MI <1/2	16	53,3
	MI >1/2	14	46,7
TM çapı	TM ÇAP <2	6	20,0
	TM ÇAP >2	24	80,0
İntraperitoneal	Metastaz Var	1	3,3

metastaz	Metastaz Yok	29	96,7
	Metastaz yok	28	93,3
Metastaz	Yakın metastaz	1	3,3
	Uzak metastaz	1	3,3
	1A	15	50,0
	1B	5	16,7
	2	2	6,7
Evre	3A	1	3,3
	3C1	3	10,0
	3C2	2	6,7
	4A	1	3,3
	4B	1	3,3
Lenf Nodu	Var	5	16,7
Metastaz	Yok	25	83,3
	LN Metastaz yok	25	83,3
Lenf nodu	Pelvik LN Metastaz	3	10,0
	Pelvik+ Paraaortik LN Metastaz	2	6,7

LVAI: Lenfovasküler alan invazyonu, **TM:** Tümör, **MI:** Myometrial İnvazyon **LN:** Lenf Nodu

Çalışma grubundaki 30 hastada toplam lenf nodu ortalama sayısı 38,03(±29,41) idi. Ortalama pelvik lenf nodu sayısı 30,57(±21,68), metastatik pelvik lenf nodu sayısı 2,40(±2,07)' idi. Ortalama paraaortik lenf nodu sayısı 11,35(±8,80), metastatik paraaortik lenf nodu sayısı 2,00(±1,41)' idi. Çalışma grubundaki hastaların lenf nodlarının patolojik değerlendirilmeleri sayısal (n) olarak Tablo 6 ve 7' de sunuldu.

Tablo 6. Lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirilmesi

Faktör	Sayı (Mean±SD)
Toplam lenf nodu sayısı	1331 (38,03±29,41)
Pelvik lenf nodu sayısı	1070 (30,57±21,68)
Metastatik pelvik lenf nodu	12 (2,40±2,07)
Paraaortik lenf nodu sayısı	261 (11,35±8,80)
Metastatik paraaortik lenf nodu sayısı	4 (2,00±1,41)

Tablo 7: Lenf nodu metastazının klinik özellikler açısından değerlendirilmesi

	Ort.±SS	Min.- Max.	Ort.±SS	Min.- Max.	p
	Lenf Nodu Metastazı Var		Lenf Nodu Metastazı Yok		
Yaş	64,8±9,34	51-74	58,2±8,59	39-72	0,139
Gravida	3,4±1,14	2-5	2,72±1,4	0-6	0,300
BMI	34,68±3,21	29,6-38,1	33,96±3,44	27,8-38,8	0,717

Mann Whitney U analizi

Lenf nodu metastazı olan hastalarda yaş ortalaması 64,8(±9,34) iken, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 58,2(±8,59) idi. Lenf nodu metastazı olan hastalarda gravida 3,4(±1,14) iken, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 2,72(±1,4) idi. Lenf nodu metastazı olan hastalarda BMI 34,68(±3,21) iken, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 33,96(±3,44) idi. Lenf nodu metastazı yaş, gravida ve BMI değerleri açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,139,P=0,300,P=0,717).

Tablo 8. Lenf nodu metastazı açısından tümör çapı büyüklüğü ve miyometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Metastazı				Total		p
		Var		Yok				
		n	%	N	%	n	%	
Tümör çapı	TM ÇAP <2	-	-	6	24,0	6	20,0	0,553
	TM ÇAP >2	5	100,0	19	76,0	24	80,0	
Miyometrial invazyon derinliği	MI yok	-	-	-	-	-	-	0,014
	MI <1/2	-	-	16	64,0	16	53,3	
	MI >1/2	5	100,0	9	36,0	14	46,7	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

TM: tümör çapı,**MI:**myometrial invazyon

Çalışmaya katılan 30 hastada myometriyum tutulumu olmayan hasta yoktu. Lenf nodu metastazı ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,014$). Ancak tümör çapı büyüklüğü ile LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($P=0,553$).

Tablo 9. Lenf nodu metastazı açısından tümör histopatolojik tipin değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Metastazı				Total		p
		Var		Yok				
		n	%	n	%	N	%	
Histopatolojik tip	Endometrioid	2	40,0	23	92,0	25	83,3	0,023
	Mikst	2	40,0	1	4,0	3	10,0	
	Nonendometrioid	1	20,0	1	4,0	2	6,7	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

Lenf nodu metastazı ile histopatolojik tip(mikst ve non endometrioid tip) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,023$).

Tablo 10. Lenf nodu metastazı açısından lenfovasküler alan invazyonunun değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Tutulumu				Total		p
		Var		Yok				
		n	%	n	%	n	%	
LVAI	Pozitif	3	60,0	2	8,0	5	16,7	0,022
	Negatif	2	40,0	23	92,0	25	83,3	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

LVAI:Lenfovasküler alan invazyonu

Lenf nodu metastazı ile LVAI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,022$).

Tablo 11. Lenf nodu metastazı açısından tümör grade değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Metastazı				Total		P
		Var		Yok		n	%	
		n	%	n	%			
Grade	Grade1	-	-	13	52,0	13	43,3	0,122
	Grade2	4	80,0	8	32,0	12	40,0	
	Grade3	1	20,0	4	16,0	5	16,7	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

Lenf nodu metastazı ile tümör grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0,122$).

Tablo 12. Lenf nodu metastazı açısından klinik özelliklerin değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Metastazı				Total		P
		Var		Yok		N	%	
		n	%	n	%			
Menopoz	Premenopoz	-	-	2	8,0	2	6,7	1,000
	Postmenopoz	5	100,0	23	92,0	28	93,3	
Sigara	Var	-	-	2	8,0	2	6,7	1,000
	Yok	5	100,0	23	92,0	28	93,3	
HT	Var	2	40,0	13	52,0	15	50,0	1,000
	Yok	3	60,0	12	48,0	15	50,0	
DM	Var	3	60,0	12	48,0	15	50,0	1,000
	Yok	2	40,0	13	52,0	15	50,0	
Tamoksifen kullanım öyküsü	Tamoksifen kullanımı var	-	-	1	4,0	1	3,3	1,000
	Tamoksifen kullanımı yok	5	100,0	24	96,0	29	96,7	
İnfertilite tedavi öyküsü	Var	-	-	2	8,0	2	6,7	1,000
	Yok	5	100,0	23	92,0	28	93,3	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

HT:Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus

Lenf nodu metastazı ile hastaların klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p < 1,000$)

Tablo 13. Lenf nodu metastazı açısından diğer cerrahi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

		Lenf Nodu Tutulumu				Total		P
		Var		Yok		N	%	
		n	%	n	%			
Sitoloji	Pozitif	1	20,0	-	-	1	3,3	0,167
	Negatif	4	80,0	25	100,0	29	96,7	
Serviks metastaz	Metastaz Var	-	-	2	8,0	2	6,7	1,000
	Metastaz Yok	5	100,0	23	92,0	28	93,3	
Adneksial metastaz	Metastaz Var	1	20,0	1	4,0	2	6,7	0,310
	Metastaz Yok	4	80,0	24	96,0	28	93,3	
İntraperitoneal metastaz	Metastaz Var	-	-	1	4,0	1	3,3	1,000
	Metastaz Yok	5	100,0	24	96,0	29	96,7	
Metastaz	Metastaz yok	5	100,0	23	92,0	28	93,3	1,000
	Yakın metastaz	-	-	1	4,0	1	3,3	
	Uzak metastaz	-	-	1	4,0	1	3,3	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

Diğer cerrahi prognostik faktörler; serviks metastazı(p=1,000), adneksial metastaz(p=0,310), intraperitoneal tümör metastazı(p=1,000), malign sitoloji(p=1,000), uzak metastaz(p=1,000) ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

8.TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Endometrium kanserinin yönetimi geçmiş 40-50 yılda önemli oranda değişmiştir.1970'lerde endometrium kanseri klinik olarak evrelendirilirdi. Günümüzde ise endometrial kanserli hastaların çoğuna FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evreleme yapılması gerekmektedir (151,152). Lenfadenektomi endometrium kanseri cerrahisinde en tartışmalı konulardan biridir. Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı hastanın prognozunu etkilediğinden lenfadenektominin diagnostik değeri vardır ; terapötik değeri ayrıca mevcuttur.

Endometrium kanseri nedeniyle kliniğimizde lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu yapılacak olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde ; lenf nodu tutulumu olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğüne bakılarak, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığını değerlendirmek üzere prospektif olarak yapılan çalışmamıza randomize olarak seçilen 30-80 yaş aralığındaki 30 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamızda myometrial invazyon derinliği, tümör çapı büyüklüğü ve diğer prognostik faktörlerin lenf nodu metastazı ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın temel amacı lenf nodu metastazı açısından yüksek riskli grubu tanımlamak, morbidite ve mortalite riski olan lenf nodu cerrahisini yalnızca gerekli hastalarda yapmaktır.

Çalışmamızdaki olguların klinik özellikleri (yaş, menopoz durumu, gravida, BMI, DM, HT, tamoksifen kullanımı, infertilite tedavi öyküsü) ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.05$). Buna karşılık Dvalishvili I ve ark. postmenopozal endometrioid tip endometrium kanserli hastalardaki klinik parametreler ve prognostik faktörleri karşılaştırdıklarında yaş ve BMI ile LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlar (153). Bizim çalışmamızla literatür uyumlu değildir. Literatürde Dvalishvili I ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece endometrioid tip ve postmenopozal hastalar değerlendirildiği için anlamlı sonuç elde edilirken bizim çalışmamızdaki olgu grubunun heterojen olması nedeniyle farklı sonuç elde edilmiş olabilir.

Ancak Park JY. ve arkadaşları bizim bulgularımıza benzer şekilde endometrioid tip endometrium kanserli hastalarda yüksek BMI(<25kg/m²>) ile LNM ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlar (154). Bizim çalışmamızda LNM olan hasta grubunda BMI 34,68(±3,21) , LNM olmayan hasta grubunda ise BMI 33,96(±3,44) olarak

bulunmuştur. Çalışmamızda LNM ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup sonuçlar literatür ile uyumludur. Park JY. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma obezite ile ilişkili olduğu öngörülen endometrioid tip hastalarla sınırlı olmasına rağmen sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur.

Nakanishi T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise erken evre endometrium kanserli hastalarda menopozal durum LNM ve sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunurken , ileri evre hastalarda ise menopozal durum ile LNM ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamış (155). Bizim çalışmamızda LNM saptanan hasta grubunun yaş ortalaması $64,8(\pm 9,34)$ iken, LNM olmayan hasta grubunun yaş ortalaması $58,2(\pm 8,59)$ olarak izlenmiştir ve çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 2'si(%6,7) premenopoz, 28'i(%93,3) postmenopozal durumdaydı. Bizim çalışmamızda yaş ve menopozal durumla LNM arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ve literatürle uyumlu değildir. Olgu sayımızın kısıtlı olması bu durumla ilişkili olabilir.

Sanjeev Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; prospektif olarak endometrium kanseri nedeniyle opere olan 742 hasta izlenmiş , pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı prevalansına ve risk faktörleri ile olan ilişkisine bakılmış. 514 yüksek riskli gruptaki hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmış. 36 (± 14) pelvik ve 18 (± 9) paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış. Çalışmamızda çıkarılan pelvik lenf nodu $30,57(\pm 21,68)$ olup ; $2,40(\pm 2,07)$ metastaz mevcuttu; paraaortik lenf nodu $11,35(\pm 8,80)$ olup $2,00(\pm 1,41)$ metastaz mevcuttu. 742 olgunun bulunduğu literatür çalışmasıyla 30 kişinin bulunduğu çalışmamızda ortalama çıkarılan lenf nodu sayıları benzerdir. Subgrup çalışmaları açısından çeşitliliğin fazla olduğu literatürde paraaortik lenf nodu metastazı yüksek grade endometrioid tip ve myometrial invazyon derinliği ile ilişkili olduğu izlenmiş (156). Bizim çalışmamızda ise myometrial invazyon derinliği lenf nodu metastazı açısından anlamlı bulunmuştur ancak tümör grade ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,122$) bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının kısıtlı olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 16(%53,3)'sında myometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den az, 14(%46,7)'ünde $\frac{1}{2}$ 'den fazla olarak saptanırken myometrial invazyon olmayan hasta yoktu. Myometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den fazla olan 14(%46,7) hastanın 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttu, myometrial invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ 'den az olan 16(%53,3) hastada ise lenf nodu metastazı yoktu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,014$).

Kwang-Beom Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; endometrium kanseri tanısıyla pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içeren sistemik cerrahi evreleme uygulamış 834 hasta retrospektif olarak taranmış. Lenf nodu metastazı açısından myometrial invazyon derinliği ve tümör grade belirleyici olup olmadığının araştırıldığı çalışmada lenf nodu metastazı açısından tümör grade ve myometrial invazyon derinliğinin belirleyici olduğunu göstermişlerdir ($p=0.0001$)(157). Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı myometrial invazyon derinliği ile ilişkili bulunmuş olup literatür ile uyumlu iken; LNM ile tümör grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup literatür ile uyumlu değildir. Bu durum olgu sayımızın kısıtlı olması ile ilişkili olabilir.

Karabağlı P. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ; endometrium kanserli hastalarda frozen çalışılarak myometrial invazyon derinliğine bakılmış ve LNM için prediktif değer olup olmadığı değerlendirilmiş. 79 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada ; tümör grade ($p = 0,001$), LVAI($p = 0.000$), servikal metastaz ($p = 0,006$) ve MI derinliği ($p = 0,001$) LNM açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmış (158). Bizim çalışmamızda MI derinliği ve LVAI LNM açısından belirleyici bulunmuş olup literatürle uyumlu sonuç elde edilmiştir. Ancak servikal metastaz ve tümör grade açısından benzer sonuç elde edilmemiştir. Bu durum çalışmamıza dahil olan 30 hastanın sadece 2'sinde (%6,7) servikal metastaz olması nedeniyle çalışmamızda servikal metastazın LNM ile ilişkisinin değerlendirilmesi açısından yeterli olgu sayısının olmaması nedeniyle ilişkili olabilir.

Todo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; rekürrens yönünden yüksek veya intermediate risk grubunda olan hastaların bir kısmına , histerektomi ve pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, bir kısmına sadece histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Bu gruplar karşılaştırınca sağkalıma paraaortik lenfadenektominin belirgin fayda sağladığı görülmüştür. Bu çalışmada paraaortik lenfadenektominin yararı düşük risk grubunda araştırılmamıştır. PORTEC çalışmasında ise; Evre 1c ,grade 3 endometrium kanserinde sadece histerektomi yapılmış, sonrasında pelvik eksternal radyoterapi verilmiş. RT alan grupta erken uzak metastaz oranı %31 olarak bulunmuştur. Bu iki çalışmadan çıkan sonuca göre histolojik grade 3, derin myometrial invazyon veya lenfovasküler alan invazyonu LNM açısından prediktif değere sahiptir ve sağ kalım üzerine etkisi anlamlıdır (19,159). Çalışmamızdan farklı olarak PORTEC çalışmasında evre 1c, grade 3 hastalara sadece histerektomi yapılmış, sonrasında pelvik eksternal radyoterapi verilmiş; evre 1c derin myometrial invazyon olan hastalar lenfadenektomi yapılmamış ve %31 erken uzak metastaz saptanmıştır. Çalışmamızda derin myometrial invazyonu olan hastalara (evre1b) lenf nodu

diseksiyonu yapılmış ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda LVAI LNM açısından anlamlı bulunup literatürle uyumludur.

Euscher E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; evre 1-2 endometrial kanser hastalarında MI derinliğinin LNM ve ektrauterin hastalık açısından prediktif bir değer olup olmadığı değerlendirilmiş. 304 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada; MI derinliği, LVAI, servikal metastaz LNM ve ektrauterin hastalık metastazı açısından belirleyici bulunmuştur (160). Bizim çalışmamızda ise MI derinliği ve LVAI LNM ile ilişkili bulduk ve literatür ile uyumluydu. Ancak servikal metastaz LNM açısından istatistiksel olarak belirleyici saptanmamış olup literatürle uyumlu değildir. Bunun sebebinin Euscher E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki hastaların %43'ünde servikal metastaz saptanırken bizim çalışmamızda servikal metastaz saptanan hastaların %6,7 olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 6(%20)'sında tümör çapı 2 cm'den küçük, 24(%80)'inde tümör çapı 2 cm'den büyük olarak saptanmıştır. Tümör çapı 2cm'den büyük 24(%80) hastanın 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttu, tümör çapı 2cm'den küçük 6(%20) hastada da ise lenf nodu metastazı yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,553).

Taner Turan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; endometrium kanseri tanısıyla pelvik ve paraaortik lenf nodlarını da içeren sistemik cerrahi evreleme uygulaması 204 hasta retrospektif olarak taranmış. LNM açısından prediktör faktörlerin değerlendirildiği çalışmada; myometrial invazyon derinliği, tümör çapı, LVAI, servikal metastaz, adneksial metastaz, peritoneal metastazın pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazında belirleyici olduğu gösterilmiş. Histolojik tipin ise sadece pelvik lenf nodu metastazında belirleyici olduğu gösterilmiş (161). Bizim çalışmamızda ise MI derinliği, LVAI, histolojik tip LNM açısından belirleyici bulunurken; TM çapı, adneksial metastaz, serviks metastazı, peritoneal metastaz LNM açısından belirleyici bulunmamıştır. Taner T. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör çapı büyüklüğü 4 cm (<4cm,>4cm) olarak bakıldığında pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazında belirleyici olduğu izlenirken (p=0,014); 2 cm (<2cm,>2cm) olarak bakıldığında lenf nodu metastazı açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir (p=0,553)(161). Literatürde tm çapı büyüklüğü 2cm olarak esas alındığında lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,553). Bizim çalışmamızda da literatürde

tümör çapı büyüklüğü 2 cm olarak esas alındığında lenf nodu metastazı açısından benzer sonuç elde edilmiştir.

Shintaro Yanazume ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ; endometrium kanseri tanısıyla cerrahi evreleme uygulanmış 228 hasta retrospektif olarak taranmış. Çalışmada frozen kullanılarak tümör çapı büyüklüğü değerlendirilmiş ve tümör çapının lenf nodu metastazı ile ilişkisine bakılıp tümör çapı büyüklüğüne göre lenf nodu diseksiyonu yapılması gereken hasta grubu belirlenmiştir. Çalışmaya göre düşük risk (MI<1/2, Grade1-2, endometrioid tip, serviks tutulum , LVAI ve adneksial tutulum yok) grubunda TM çapı<3cm ise lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı olarak belirlenmemiş. TM çap>3 cm üzerinde ise tümör çapı lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olarak izlenmiş (162). Genel kabule göre ise TM çap>2 cm üzerinde ise tümör çapı lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Günümüzde frozen kullanılarak yapılan evreleme cerrahisinde TM çapı>2 cm üzerinde olduğunda lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda TM çapı >2cm üzerinde lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu metastazı ile TM çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,553). Bizim çalışmamız sonuçlarının literatürle uyumlu bulunmamış olması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Al Hilli MM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; endometrium kanseri nedeniyle evreleme cerrahisi yapılan 704 hastada intraoperatif tümör çapı büyüklüğüne bakılarak LNM açısından prediktif değer olup olmadığına bakılmıştır. Çalışmaya göre TM çapı>2cm olması LNM ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve intraoperatif TM çapı<2cm olan hastalarda LND yapılamayabilir olarak sonuçlandırılmış (163). Bizim çalışmamızda TM çapı büyüklüğü ve LNM arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ve literatürle uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda olgu sayısı kısıtlı olması ve subgrup ayırlaması yapılmaması nedeniyle literatürden farklı sonuçlanmış olabileceğini düşündük.

Mahdi H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ; erken evre endometrium kanserli hastalarda TM çapı büyüklüğü ve LNM arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Hastaların %2,7'sinde TM çapı <2cm,%5,8'inde TM çapı 2-5cm ,%11,1'inde >5cm olarak bulunmuş. Literatüre göre TM çapı LNM açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunurken >5cm üzerinde olduğunda sağ kalım için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş (p=0,002)(164). Bizim çalışmamızda TM çapı büyüklüğü LNM açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamız sonuçlarının literatürle uyumlu bulunmamış olması

çalışmada sadece erken evre endometrium kanserli hastalar değerlendirilirken bizim çalışmamızın evre açısından heterojen bir grupta yapılmış olması olabilir.

Chattopadhyay S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; evre 1 endometrium kanserli hastalarda tümör çapı büyüklüğünün uzak metastaz ve sağkalım açısından miyometrial invazyon derinliğine göre daha iyi bir prediktör faktör olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada 216 hasta retrospektif olarak taranmış. Tümör çapı büyüklüğü hem uzak metastaz ($P = 0.004$) hem sağ kalım ($P = 0.05$) açısından bağımsız prediktif değer olarak izlenmiş. Miyometrial invazyon derinliği ise sadece uzak metastaz açısından prediktif değer olarak izlenmiş ($P = 0.03$). Literatüre göre tümör çapı büyüklüğü myometrial invazyon derinliğine göre lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve sağ kalım açısından daha önemli prediktif değer olarak izlenmiş (165). Bizim çalışmamızda myometrial invazyon derinliği lenf nodu metastazı açısından anlamlı risk faktörü olarak belirlenirken tümör çapı büyüklüğü ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürle çalışmamız farklı sonuçlar vermiştir. Bunun sebebinin literatürde sadece evre 1 endometrium kanserli hastalarda LNM değerlendirilmiş olması olabileceğini düşündük.

Çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 5(%20)'inde LVAI mevcutken, 25(%80)'inde LVAI yoktu. LVAI olan 5(%20) hastanın 3'ünde lenf nodu metastazı varken, LVAI olmayan 25(%80) hastanın 2'sinde lenf nodu metastazı vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Lenf nodu metastazı olan 5 hastanın 3'ünde LVAI mevcuttu.

Saketh R.Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle opere olan 757 hasta retrospektif olarak tarandığı çalışmada lenfovasküler alan invazyonunun lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığına bakılmış. Yapılan çalışmada myometrial invazyon derinliği (OR 4.92, 95% CI 2.82–8.59; $P<0.0001$) ve LVAI pozitifliği (OR 4.92, 95% CI 2.82–8.59; $P<0.0001$) lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve lenf nodu metastazı açısından güçlü prediktif değerler olarak kabul edilmiş (166). Bizim çalışmamızda da LVAI($p=0,022$) ve MI derinliği ($p=0,014$) LNM açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Saketh R.Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastalar endometrioid tip adenokanserdi. Bizim çalışmamız ise histopatolojik tip açısından heterojen bir grupta ancak buna rağmen çalışmamızla literatür sonuçları uyumlu bulunmuş olup bu durum son zamanlarda yapılan çalışmalara göre LVAI pozitifliğinin lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olabileceğini destekler niteliktedir. Yapılacak olan çalışmalarla LVAI

pozitifliği lenf nodu diseksiyonunda prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamız da bunu destekler niteliktedir.

Hahn H.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; endometrium kanseri nedeniyle opere olmuş 438 hasta retrospektif olarak taranarak LVAI 'nun LNM ve rekürrens ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. LVAI pozitif olan hastalarda MI derinliği, nonendometrioid histolojik tip, malign peritoneal sitoloji, yüksek tümör grade ve LNM LVAI negatif olan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (167). Bizim çalışmamızda da LVAI LNM açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve bu da literatür ile uyumludur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla; LVAI lenf nodu diseksiyonu açısından belirleyici risk faktörü olarak yerini alabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 25(%80)'inde histolojik tip endometrioid tip, 3(%10)'ünde mikst(endometrioid+seröz) tip, 2(%6,7)'sinde nonendometrioid(şeffaf hücreli , seröz) tipti. Endometrioid tipte olan 25(% 80) hastanın 2'sinde, mikst tip olan 3(%10) hastanın 2'sinde , nonendometrioid tip olan 2 (%6,7) hastanın 1'inde lenf nodu metastazı mevcuttu ve bu istatikselsel olarak anlamlıydı ($p=0,023$). Lenf nodu metastazı olan 5(16,7) hastanın 2'sinde histolojik tip endometrioid tip, 2'sinde mikst(seröz+ endometrioid) tip, 1'inde nonendometrioid(seröz) tipti.

Fotopoulou ve arkadaşları'ı intermediate – yüksek risk grubunda değerlendirdiği 62 endometrium kanseri olan hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodlarını da içeren sistemik cerrahi evreleme uygulamışlardır ve LNM açısından prediktif faktörler değerlendirilmiş. Literatürde LNM açısından; lenfovasküler alan invazyonunun , seröz hücre tipinin ve grade düzeyinin belirleyici olduğu gösterilmiştir (168). Biz de çalışmamızda nonendometrioid histopatolojik tipin LNM açısından belirleyici olduğunu bulduk ve bu literatür ile uyumluydu. Mariani ve ark.'nın retrospektif yöntemle yaptıkları çalışmada; frozen kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için ; histopatolojik tipin(nonendometrioid) belirleyici olduğunu göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda histopatolojik tip(nonendometrioid) ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmış olup literatürle uyumlu sonuçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 13(%43,3) grade 1, 12(%40)'sinde grade 2, 5(%16,7)'inde grade 3'tü. Grade 3 5(%16,7) hastanın 1'inde, grade 2 12(%40) hastanın 4'ünde lenf nodu metastazı varken grade 1 13(%43,3) hastada lenf nodu metastazı yoktu ve istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,122$). Lenf nodu metastazı olan 5(16,7)

hastanın 4'ü grade 2, 1'i grade 3'tü. D.S. Chi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle evreleme cerrahisi olan hastalarda LNM için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Tümör grade ve MI derinliğinin LNM açısından belirleyici olduğu izlenmiş (170). Mariani ve ark.'nın retrospektif yöntemle yaptıkları çalışmada; frozen kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için ; tümör grade varlığının belirleyici olduğunu göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda tümör metastaz ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır. Bu durum çalışmamızda vaka sayısının kısıtlı olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle paraaortik lenf nodu metastazı tümör differansiyasyonu ile yakından ilişkili bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 2(%6,7)'sinde serviks stroma metastazı varken ,28(%93,3)'inde yoktu. Serviks stroma metastazı olan 2(%6,7) hastada da lenf nodu metastazı yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p=1,00). Lenf nodu metastazı olan 5 (16,7) hastada da serviks stroma metastazı izlenmedi. Karabağlı P. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada LNM için pediktif değerlerin incelendiği çalışmada LNM açısından servikal metastaz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006)(171). Mariani ve ark.'nın retrospektif yöntemle yaptıkları çalışmada; frozen kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için ; servikal invazyon varlığının belirleyici olduğunu göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda servikal metastaz ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır. Günümüzde endometrium kanseri büyük oranda erken evrede saptanabilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %66'sı evre 1 hasta grubunda olup servikal metastaz olan hasta %6,7'dir. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun çoğunun erken evrede olması ve vaka sayısının kısıtlı olması sonuçların literatürden farklı olmasının sebebi olabileceğini düşündük.

Çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 2(%6,7)'sinde adneksial metastaz izlendi ve bunlardan 1'inde lenf nodu metastazı vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,310).

H.Nomura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ; endometrium kanserli hastalarda paraaortik LNM açısından risk faktörleri değerlendirilmiş. Adneksial metastaz, servikal metastaz, tümör grade , MI derinliği, LVAI ile LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmıştır (p=0,01)(172). Mariani ve ark.'nın retrospektif yöntemle yaptıkları çalışmada; frozen kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için ; adneksiyel invazyon varlığının belirleyici olduğunu göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda adneksiyel metastaz ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır. Bu durum %6,7 hastada adneksial metastaz saptanan çalışmamızda vaka sayısının kısıtlı olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 30 hastanın 1(%3,3)'ünde intraperitoneal tümör metastazı mevcutken, 29(%96,7) hastada yoktu. İntraperitoneal tümör metastazı olan 1(%3,3) hastada lenf nodu metastazı yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(p=1,00). Lenf nodu metastazı olan 5(%16,7) hastada da intraperitoneal tümör metastazı izlenmedi.

Dilek S. ve arkadaşları evre 1 endometrial kanserli hastalarda intraperitoneal yayılımı açısından evreleme cerrahisinde omentektomi , appendektomi de yapılmasının gerekli olup olmadığını değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada; intraperitoneal TM metastazı ile adneksial metastaz (P= 0. 014), derin MI(P= 0. 033), LNM (P= 0. 046) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış (173). Bizim çalışmamızda ise LNM ile intraperitoneal tümör metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup literatürle uyumlu değildir. Literatürde çalışmaya dahil edilen tüm hastalara omentektomi ve appendektomi yapılırken bizim çalışmamızda 13 hastaya metastaz açısından şüpheli görünüm nedeniyle omentektomi ve 3 hastaya appendektomi yapıldı. Çalışmamızda evreleme cerrahisi genele göre yapılmış olup makroskopik olarak omentum metastazı şüphesi olan durumlarda omentektomi yapılmış olması nedeniyle mikrometastaz açısından omentumun değerlendirilememiş olması literatürden farklı sonuç elde edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda 1 hastada malign sitoloji saptandı ve lenf nodu metastazı mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,167). Mariani ve ark.'nın retrospektif yöntemle yaptıkları çalışmada; frozen kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için; peritoneal sitolojide malign hücre görülmesinin belirleyici olduğunu göstermişlerdir (169). Bizim çalışmamızda malign peritoneal sitoloji ile LNM arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır. Çalışmamızda vaka sayısının kısıtlı olmasının bu durumu ile ilişkili olabileceğini düşündük. Li B. ve arkadaşlarının endometrial kanserli hastalarda malign sitoloji ve klinik risk faktörlerin değerlendirildiği çalışmada; pozitif peritoneal sitoloji histopatolojik

tip(P = 0.013), evre (P = 0.000), MI derinliği (P = 0.012), LVAI (P = 0.012), serozal yayılım(P = 0.004), servikal metastaz (P = 0.016), adneksiyel metastaz (P = 0.000),ve omental metastaz (P = 0.000) ile ilişkilendirilirken, grade (P = 0.152) ve LNM (P = 0.066) açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (174).Bizim çalışmamızda literatürle uyumludur.

9.SONUÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Günümüzde endometrial kanserli hastaların çoğu FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır. Endometrium kanseri nedeniyle kliniğimizde lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu yapılacak olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde; lenf nodu tutulumu olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı büyüklüğüne bakılarak lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığını değerlendirilmiştir. Çalışmamızda myometrial invazyon derinliği(>1/2) lenf nodu tutulumu açısından prognostik faktör olarak anlamlı bulunurken, tümör çapı büyüklüğü(>2cm) anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca diğer prognostik faktörlerden LVAI, histolojik tip lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenirken, tümör grade, servikal metastaz, adneksiyel metastaz, intraperitoneal metastaz , malign sitoloji lenf nodu metastazı açısından belirleyici olarak izlenmedi.Yaş, parite, menapozal durum, DM, HT, sigara kullanımı, tamoksifen kullanım öyküsü, infertilite tedavisi öyküsü gibi klinik özellikler de lenf nodu metastazı açısından belirleyici olmadığı izlenmedi. Kliniğimizde yürüttüğümüz bu çalışma vakaların sayısının limitli olması nedeniyle literatür sonuçları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Bu konuda son sözü söylemek için, daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

10.KAYNAKLAR

- 1) Ayhan A,Dursun P,Gültekin M,Taşkıran Ç :Jinekolojik Onkoloji ,Güneş Kitapevi 2013;399-408
- 2) Cancer Report 2010.Ed Tuncer AM,Moore M,Qiao YL,Yoo KY,Tajima K,Özgül N,Gültekin M.Asian Pasific Organisation for Cancer Prevention(APOCP) İstanbul 2010
- 3) Jemal A,Siegel R,Ward E,et al.Cancer statistics,2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
- 4) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006.*CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30.
- 5) C.M.Holland The role of radical surgery in carcinoma of the endometrium *Clinical Oncology* (2008) 20:448-456
- 6) N.Bansal, V.Yendluri,R. M.Wenham.The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis,classification ,and targeted therapies.*Cancer Control* 2009;16:8-13,2009.
- 7) P.Uhar.Prognostic factors in endometrial carsinoma.*J Obs Gyn Res* 2008;34:776-783
- 8) Aarnio M,Sankila R,Pukkala E,et al.Cancer risk in mutation carries of DNA-mismatch – repair genes.*Int J Cancer* 1999;81:214-218
- 9) Y.R.Parc,K.C.Halling,L.J.Burgart.Microsatellite instability and h MLH1/h MSH2 expression in young endometrial carcinoma patients:associations with family history and histopathology.*International Journal Cancer* ,2000;86:60-66
- 10) Nilson PA,Koller O. Carsinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results.*Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1099-1109
- 11)Wilson TO,Podratz KC ,Gaffey TA,et al.Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-426
- 12)Fanning J,Evans MC,Peters AJ,et al.Endometrial adenocarsinoma histologic subtypes:clinical and pathologic profile .*Gynecol Oncol* 1989;32:288-291
- 13) Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):10
- 14) Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):10

- 15) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists, management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413–25.
- 16) Greer B, Koh W, Abu-Rustum NR, et al. Uterine neoplasms. Version 1. Fort Washington PA: National Comprehensive Cancer Network; 2008.
http://www.nccn.org/professionals/physician_glpdf/uterine.pdf
- 17) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11–8.
- 18) Bernardini MQ, Murphy JK. Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(4):232–41.
- 19) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and Postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients withstage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial.PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355: 1404–11.
- 20)Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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**: 744–51.
- 21) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:253–259.
- 22) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:375–379.
- 23) Watari H, Todo Y, Takeda M, et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in nodepositive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:651–657.
- 24) Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:282–288.
- 25) Henriksen E. The lymphatic dissemination in endometrial carcinoma. A study of 188 necropsies . *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:570–576.

- 26)** Burke TW, Levenback C, Tornos C, 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; 62:169–173
- 27)** Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. In: *Proceedings of the FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1):S105–S143
- 28)** Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-883.
- 29)** Bucy GS, Mendenhall WM, Morgan LS et al. Clinical stage 1 and 2 endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment related factors. *Gynecol Oncol* 1989;33:290-259
- 30)** Aalder J, Abeler V, Kolstad V, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980;56:419-426
- 31)** Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A Jr, et al. Endometrial adenocarcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83-94
- 32)** Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;84:979-982
- 33)** Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Gynecol Oncol* 1987;70:216-219
- 34)** Schink JC, Rasemaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794
- 35)** American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society, 2008. **36)** Nasca P, Pastides H, Eds. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. 2nd Edition. Massachusetts Jones and Barlett, Inc. ; 2008.
- 37)** GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012
- 38)** SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2014, National Cancer Institute
- 39)** Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2006;56:106-30.

- 40)** Pastner B , Orr JW , Mann Wj . Use of serum Ca-125 measurements in posttreatment surveillance of early –stage endometrial carcinoma . Am J Obstet Gynecol 2003; 162:427-9
- 41)** Price F , chambers S, Carcanoğlu M. Ca-125 may not reflect disease status in patients uterin seros carcinoma . Canver 1998 ; 82 :1720-5 74
- 42)** Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) Cancer Causes and Control 1999;10:43-49
- 43)** Dotters D . Preoperative Ca-125 in endometrial cancer: is it useful ? Am J Obstet Gynecol 2000;182 (6) 1328 -35
- 44)** Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. Lancet Oncology 2007;8:831-41
- 45)** Lo S, Cheng D , NG T. Prognostic significance of tumor markers in endometrial cancer Tumor Biol 1997; 18:241-9
- 46)** Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Diabetes ad endometrial cancer: an italian case-control study. International Journal of Cancer 1999;81:539-542
- 47)** Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. Lancet, 361:1810-1812,2003 76
- 48)** Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) TeLinde's Operative Gynecology, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007,1445-
- 49)** Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endomretrial Cancer. Gynecol Oncol 1985;22:
- 50)** Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigal RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carsinoma and cardiovascular metabolic problems. Am J Obstet and Gynecol. 1988;158:1120.
- 51)** MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. Gynecol Oncol 1974;2:122-129.
- 52)** Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. Obstetrical and Gynecological Pathology. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995:421-511.
- 53)** Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. in. Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439-486.
- 54)** Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL: Epidemiology of cancer of endometrium.

Clin Obstet Gynecol 1982;25:5.

55) DiSaia PJ: Risk factors in recurrent patterns in stage 1 endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:1009

56) Maass H: Epidemiologie Gynakologischer Tumoren. in: Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, eds. Gynakologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme 1444, 1988.

57) John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. TeLinde's Operative Gynecol 1997;50:1503-1504.

58) Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. Gynecol Oncol 1976;4:222.

59) Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.

60) Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2001,299-322.

61) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. American Journal of Obstetric and Gynecology 1991;164:522-527

62) Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) Cancer Causes and Control 1999;10:43-49

63) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983;61:403.

64) Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. Clin Obstet Gynecol 1982;25:19.

65) Yavuz H: Endometrium Kanseri, in: Yıldırım M, (ed) Klinik Jinekoloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992,196-210

66) Gusberg SB & Hail RE. Precursors of corpus cancer. IH. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. Obstetrics and Gynecology 1961; 17:397-412

67) Persson I, Adami HO, Berkvist L et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. British Medical Journal 1989; 298:147-151

- 68)** Sturdee D W: HT'nin ilkeleri. The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004,23-38
- 69)** Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR et aL. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the assosiation. *Maturitas* 1980;2:185-190
- 70)** Stockwell HG & Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;157:35-40
- 71)** Disaia C. Adenocarsinama of the uterus,in:Clinical gynecologic oncology p: 156- 188, fourth edition, Mosby (1993)
- 72)** Weiderpass E, Adami HO, Baron JE et aL. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1999;10:277- 284
- 73)** Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynecol Obstet Fertil*, 31: 1047-1051,2003.
- 74)** Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243.
- 75)** Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR etal. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am jEpidem.* 116:333-342,1982
- 76)** Egeland GM, Matthews KA, Küller Lh & Kelsey Sf. Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Preventive Medicine* 17:403-411,1988.
- 77)** Gruber Sb & Thompson WD. A population-based study of endometria cancer and famillal risk in younger vvomen. *Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer, Epidemiology, Biomarkers andPrevention.* 5:411-417,1996.
- 78)** Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG et aL. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obs Gyne Reprod Bio.* 82:139- 141,1999
- 79)** Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) *TeLinde's Operative Gynecology*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003,1445-
- 80)** Killackey MA,Hakes TB,Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients in recieving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep.* 1985;69:237
- 81)** Philip JD. Adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1997. Mosby Year Book.

- 82)** Fabjani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czenvenka K, Sliutz G, Leodolter S, Reiner A, Zeillinger R. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. *Cancer Letters* 175:205-211,
- 83)** Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS: Tumor size in endometrial cancer: aprognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 2007;70:216-9
- 84)** Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC: Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *ObstetGynecol* 2006;74:930-3. .
- 85)** Moronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospectif study. *Obstet Gynecol* 2004;63:825-32. 83
- 86)** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 2007;60:2035-41.
- 87)** Zaino RJ, Kurman Rj, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the 84 distinetion between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77:1115-1121,2007.
- 88)** Amant F,Moerman P,Neven P,Timmerman D,Limbergen EV,Vergote I.Endometrial cancer.*Lancet* 2005;366:491-505
- 89)**Chen JL,Trost DC,Wilkinson EJ.Endometrial papillary adenocarcinomas:two clinicopathologic types.*Int J Gynecol Pathol* 1985;4:279-288
- 90)**Sutton GP,Brill L,Michael H,et al.Malignant papillary lesions of the endometrium.*Gynecol Ooncol* 1987;27:294-304
- 91)**Christophenson WM,Alberhasky RC,Connelly PJ.Carcinoma of the endometrium :a clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma.*Cancer* 1982;49:1511-1523
- 92)** Ayhan A,Dursun P,Gültekin M,Taşkıran Ç :Jinekolojik Onkoloji ,Güneş Kitapevi 2013; 167-192//399-435//417-423//839-844
- 93)** Kurman RJ,Ellenson LH,Ronnet BM.Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract .Springer ,2011

- 94)** Herrington S. Recent advances in molecular gynecologic pathology. *Histopathology* 55:243-49, 2009
- 95)** Berek J.S: Berek & Novak Jinekoloji, Nobel Tıp Kitapevi 2011; 1343-1401
- 96)** Ayhan A, Yasui V, Yokozaki H ve ark. Genetic abnormalities and expression of p53 in human colon carcinomas. *Int j Oncol* 1:431-437, 1992
- 97)** Ayhan A, Tuncer S ve ark. Abnormal expression of cripto and p53 protein in endometriyal carcinoma and its precursör lesions. *Eur J Gynecol Oncol* 19(3):316-319, 1998.
- 98)** Sturdee D W: HT'nin ilkeleri. The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004, 23-38
- 99)** Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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* 2001 ;40:55-65.
- 100)** Kadar N, M.D., Howard D. Hamesley, M.D., John H. Malfetano, M.D. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol. Oncol.* 46, 145-149, 2002
- 101)** Chambers JT, MacLusky N, Eisenfeld A, et al. Estrogen and progesterin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;31 :65.
- 102)** Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;67:463-467.
- 103)** Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy. Myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 2002;45:235-239.
- 104)** Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer *Gynecol Oncol.* 2000 Aug;78(2):181-6.
- 105)** Shalini R, Amita S, Neera MA. How alarming is post-coital bleeding--a cytologic, colposcopic and histopathologic evaluation. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45(3):205-8.
- 106)** Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage IH and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 2010; 38: 210-5.

- 107)** Deckardt R, Lueken Rp, Gallinat A, Möller Cp, Busche D, Nugent W J et al. Comparison Of Transvaginal Ultrasound, Hysteroscopy, And Dilatation And Curettage In The Diagnosis Of Abnormal Vaginal Bleeding And Intrauterine Pathology In Perimenopausal And Postmenopausal Women. *Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 Aug;9(3):277-82.
- 108)** Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer.*Eur Radiol.* 2011 Mar;21(3):468-73. Epub 2010 Nov 27
- 109)** Vergote I, jorstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. *Cancer* 2009; 64:1011-90.
- 110)** Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4:239.
- 111)** Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy.*Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):120-6.
- 112)** Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol.* 2011 Jun;20(2):e102-8.
- 113)** Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in post-menopausal bleeding. A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;79(11):1006-10
- 114)** Klug PW; Leitner G: Gegenüberstellung vaginal-sonographischer und histologischer Befunde am Endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2009;49:797.
- 115)** Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, Kucukali T, Ayhan A. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 May-Jun;16(3):1342-7.
- 116)** Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jun;182(6):1506-19
- 117)** Fujimoto I, Shlmizu Y, Hirai Y, et al. Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;48: 196-202.
- 118)** Amit A, Weiner Z, Ganem N, et al: The diagnostic value of Power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol*, 77: 243-247, 2000. 82

- 119)** Maneschi F, Ceccacci I, Perugini A, Pane C, Simeone A, Manicone A Endometrial cancer: prognostic significance of risk classification based on pre-intraoperative findings. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul 22
- 120)** Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 2006; 4:239.
- 121)** Pickel H: Endometrial cancer. in Burghardt E: *Surgical Gynaecol Oncol* Georg Thieme Verlag Stuttgart Newyork 334, 2003.
- 122)** International Federation of Obstetrics and Gynecology: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;9:172-80.
- 123)** International Federation of Obstetrics and Gynecology: Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;28:189-93.
- 124)** Héту V, Petignat P, Wu Y, Drouin P, Sauthier P, Provencher D, Gauthier P *Gynecol* Positive adnexal or uterine serosal involvement in stage IIIC endometrial cancer is an adverse factor for recurrence. *Obstet Invest*. 2009;67(3):173-7. Epub 2008 Dec 17.
- 125)** Chuang L, Burke TW, Tornos C, et al: Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assesment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;58:189
- 126)** Lutz MH et al: Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 6:83,1978
- 127)** Karamürsel BS, Güven S, Tulunay G, et al: Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer*, 15:127-131,2005.
- 128)** Nolan JF, Huen A: Prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 4:384,2006.
- 129)** Prat J. Prognostic parameters of endometriyal carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35(6):649–62.
- 130)** Carcangiu ML, Tan LK, Chambers JT. Stage 1A uterine serous carcinoma. A study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1507- 14.
- 131)** Lutz MH et al: Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 6:83,2008
- 132)** Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 2005; 55:1753-7.

- 133)** Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E: Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer*, 2: 9-32,2002.
- 134)** Zaino RJ, Kurman Rj, Diana KL, Morrow CP. 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* 77:1115-1121,1997.
- 135)** Benedetti Panici P,Basile S,Maneschi F,Lissoni AA,Signorelli M,Scambia G,et al.Systematic pelvic lymphadenectomy vs.no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma:randomized clinical trial.*J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707-16
- 136)** ASTEC study group,Kitchener H,Swart AM,Qian Q, Amos C,Parmar MK.Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer:a randomised study .*Lancet* 2009;373(9658):125-36
- 137)** Todo Y ,Kato H,Kaneuchi M, et al.Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer ;a retrospective cohort analysis.*Lancet* ;2010;375:1165-72
- 138)** Ayhan A,Taskiran C,Celik C,et al.Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high risk surgical stage I endometrioid cancer:*Gynecol Oncol* 2002,86:259-63
- 139)** Pickel H: Endometrial cancer. in Burghardt E: *Surgical Gynaecol Oncol* Georg Thieme Verlag Stuttgart Newyork 334, 1993.
- 140)** Stovall TG., Phthppulos GJ, Poston WM,etal. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2001;77:954.
- 141)** Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps.*The European Menopause Journal* 2007;190-197
- 142)** Mingzhu L, Lijun Z, Danhua S, Xiaoping L, Jianliu W, Lihui W. Clinical implications and prognostic value of single and combined biomarkers in endometrial carcinoma.*Chinese Medical Journal* 2014;127
- 143)** Watanebe M, Aoki Y, Kase H, Fujita K,Tanaka K. Low risk endometrial cancer: study of pelvic lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2003: 13(1) 38-41 86

- 144)** Kukura V, Zovko G, Ciglar S, et al. Serum CA-125 tumor marker in endometrial adenocarcinoma. *Eur J gynecol Oncol* 2003,24 (2) 151-3
- 145)** Girardi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1993 May;49(2):177-80.
- 146)** Arango HA, Hoffman MS, Roberts WS, DeCesare SL, Fiorica JV, Drake J. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 2000 Apr;95(4):553-6.
- 147)** Cherkis RC, Patten SF, Andrews TJ, et al: Significance of normal endometrial cells detected by cervical cytology. *Obstet Gynecol* 71:242,2008
- 148)** Chuang L, Burke TW, Tornos C, Marino BD, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Gershenson DM. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 1995 Aug;58(2):189-93.
- 149)** Ashfaq R, Sharma S, Dulley T, et al: Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women. *Diagn Cytopathol*, 25: 235-238,2001.
- 150)** Farrell T, Jones N, Owen P, et al: The significance of an 'insufficient' Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Açta Obstet Gynecol Scand*, 78: 810-812,2009
- 151)** FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:189-193
- 152)** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035-2041
- 153)** Christopherson WM & LA. Gray premalignant lesions of the endometrium Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. *In gynecology*. M. Coppleson Ed 531, Churchill Livingstone New York, 1981.
- 154)** *Obstet Gynecol Sci*. 2014 Mar;57(2):115-20. doi: 10.5468/ogs.2014.57.2.115. Epub 2014 Mar 15.)
- 155)** E, Eicher O, Sagemüller J, Schmidt M, Pilch H, Tanner B, Hengstler JG, et al. *Int J Gynecol Cancer*. 2001 Nov-Dec;11(6):483-7
- 156)** Sanjeev Kumar , Karl C. Podratz , Jamie N. Bakkum-Gamez , et al. *Gynecologic Oncology* 132 (2014) 38–43

- 157)** Kwang-Beom Lee, MD, PhD, Kyung-Do Ki, MD, et al, *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2882–2887 DOI 10.1245/s10434-009-0535-0
- 158)** *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Aug;292(2):391-7. doi: 10.1007/s00404-015-3621-5. Epub 2015 Jan 22.
- 159)** Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
- 160)** Euscher E, Fox P; *Am J Surg Pathol.* 2013 Nov;37(11):1728-36. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2ab.
- 161)** Taner Turan, Deniz Hizli, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 158 (2011) 274–279
- 162)** Yanazume S, Saito T, Eto T, et al. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:531.e1-7.
- 163)** AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC; *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):294-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.009. Epub 2012 Oct 17
- 164)** Mahdi H, Munkarah AR; *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jul;292(1):183-90. doi: 10.1007/s00404-014-3609-6. Epub 2014 Dec 31
- 165)** Chattopadhyay S, Cross P; *Gynecol Oncol.* 2013 Jun;129(3):500-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.032. Epub 2013 Mar 1
- 166)** Saketh R. Guntupalli, Israel Zigelboim; *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 31–35
- 167)** Hahn HS, Lee IH; *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jun;23(5):861-8. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182915c3e.
- 168)** Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold C, Lichtenegger W. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149 (2010) 199–203
- 169)** Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):833-8.
- 170)** D.S. Chi; *Int J Gynecol Cancer* 20 JUL 2007 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00996.x

- 171)** Karabagli P, Ugras S;Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):391-7. doi: 10.1007/s00404-015-3621-5. Epub 2015 Jan 22.
- 172)** H.Nomura ;Int J Gynecol Cancer 25 APR 2006DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00529.x
- 173)** Lee JY, Kim HS, Chung HH,Int J Gynecol Cancer. 2006 Mar-Apr;16(2):795-8
- 174)** Li B;Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2011 Aug;46(8):595-9