



**T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN  
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERİNDE PARAAORTİK  
LENF NODU TUTULUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda Kocaman**

**ANKARA**

**2018**



**T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN  
HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**ENDOMETRİÖİD TİP ENDOMETRİUM KANSERİNDE PARAAORTİK  
LENF NODU TUTULUMU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda Kocaman**

**Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Ülkü Esra Kuşçu**

**ANKARA**

**2018**

**29.08.2018 tarihli ve KA 18/236 nolu bu tez çalışması,  
Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış ve Başkent Üniversitesi  
Araştırma Fonunca desteklenmiŐtir.**

## TEŞEKKÜR

Henüz tıp fakültesindeyken, “Hasta bitmeden çıkmak yok.” cümlesiyle, talebe olarak adım attığım bu ailede, asistan oldum, büyüdüm, uzman oldum. Zaman zaman çiçek açtım, zaman zaman soldum; yeri geldi, bitecek mi, dedim; çoğu zaman, hiç bitmesin. Hep koştum, bazen yoruldum.

Öğrendiğim, gördüğüm, duyduğum, deneyimlediğim; uçsuz bucaksız bir deryanın yanı sıra, her yönüyle hayattı. Çalışmak buydu. Hekim olmak buydu. İnsan olmak buydu. Sevmek, gülmek; her güne, sanki önceki gün biraz daha yıpranmamışız, biraz daha yaşlanmamışız gibi, umutla sarılmak buydu. Günler geçti, aylar geçti, yıllar geçti.

Yaşamaktı bu.

Bitti mi?

Hasta hiç bitmedi. Bu yol, henüz bitmedi. Hiç bitmesin.

Hayatımın bu evresinde, yanibaşında büyümeme fırsat tanıyan; her daim aklımda, ruhumda ve kalbimde sonsuz minnet, saygı ve sevgi ile taşıyacağım sayın hocam Prof. Dr. Ali Ayhan’a en derin şükranlarımı sunuyorum.

Kendisinden mesleki bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra güç ve cesaret aldığım; bu meslekte, bir kadın olarak hekimin yerini en iyi koruduğuna inandığım sayın hocam, tez danışmanım, Prof. Dr. Ülkü Esra Kuşçu’ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum,

Bilgilerini ve sevgilerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Haberal, Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Prof. Dr. Filiz Yanık, Prof. Dr. Göğşen Önalın, Prof. Dr. Polat Dursun, Prof. Dr. Nihan Haberal, Prof. Dr. Özlem Özen ve Doç. Dr. Sertaç Esin’e en içten teşekkürlerimi sunuyorum,

Her konuda ve her zaman desteğini hissettiğim, bu tezin hazırlanması sırasında da yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Hanifi Şahin ve asistanlığımın son yıllarında, deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Latife Atasoy Karakaş, Uzm. Dr. Yusuf Aytaç Tohma ve Uzm. Dr. Hüseyin Akıllı’ya en içten teşekkürlerimi sunuyorum,

Asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalıştığım; iyiyi kötüyü, doğruyu yanlış sayelerinde gördüğüm başta Uzm. Dr. Mehmet Tunç ve Uzm. Dr. Günel Necefova olmak üzere geçmişteki asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum,

Geriye kalan son asistan iken, aramıza katılan sevgili Dr. Nick Bolankake’ye, ayrıca sevgili arşiv çalışanlarına ve Ercan Tokyürek başta olmak üzere diğer tüm mesai arkadaşlarımıza en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Yabancı olduğumuz bir dünyaya benimle birlikte adım atan, yokluğumu anlayışla karşılayan, sadece varlıkları yeten, dönüp dolaşıp sığındığım güzel yuvamı oluşturan canım anneme, canım babama, canım kardeşime ve ailemin bir parçası olan, yolumu güzelleştiren, ayna tutan candostlarıma...

**Dr. Eda Kocaman**

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, tamamına komplet cerrahi evreleme uygulanmış endometrioid tip endometrium kanseri (EEK) hastalarında, paraaortik lenf nodu (LN) metastazı için risk faktörlerini belirlemektir.

Bu çalışmada, 2007-2018 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye de içeren cerrahi uygulanmış olan olan 894 EEK hastası çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri paraaortik lenf nodu tutumu açısından değerlendirildi ve paraaortik lenf nodu metastazı (PALNM) için prediktif faktörleri saptamak amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri kullanıldı.

Hastaların 87 (%9,7)'sinde lenf nodu metastazı mevcuttu ve izole pelvik, izole paraaortik ve pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı; sırasıyla, 48 (%5,4), 6 (%0,7) ve 33 (%3,7) hastada saptandı. Tek değişkenli analizde; derin myometrial invazyon, grade 3 tümör, primer tümör çapı ( $\geq 2$  cm), servikal stromal invazyon, yükselmiş Ca-125 değeri, lenfovasküler alan invazyonu (LVSİ), serozal tutulum, adneksiyal tutulum, pelvik lenf nodu metastazı varlığı ve metastatik pelvik LN sayısının iki veya ikiden daha fazla olmasının, PALNM riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı saptanırken ( $p < 0,001$ ); tanı yaşı ( $p=0,83$ ) ve metastatik pelvik lenf nodu boyutu çapının ( $p=0,50$ ), bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Çok değişkenli analizde ise, EEK hastalarında, pelvik LN metastazı varlığı [odds oranı (OR), 13,1; %95 güven aralığı (GA), 3,27-52,9;  $p < 0,001$ ] ve pozitif pelvik LN sayısının iki veya ikiden daha fazla olması [OR, 4,4; %95 GA, 1,25-15,8;  $p =0,021$ ], PALNM için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

EEK'de pelvik lenf nodu tutulumunun yanı sıra metastatik pelvik lenf nodu sayısının iki veya ikiden daha fazla olması, PALNM için bağımsız risk faktörleri olarak görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Metastaz, Lenfadenektomi, Paraaortik lenf nodu, Risk faktörleri

## ABSTRACT

### **Risk Factors for Paraaortic Lymph Node Metastasis in Endometrioid Type Endometrial Cancer**

The aim of this study was to determine the risk factors for paraaortic lymph node (LN) metastasis in endometrioid type endometrial cancer (EEC) patients who underwent comprehensive surgical staging.

The data of patients who underwent surgery for endometrial cancer at Baskent University Ankara Hospital between 2007 and 2018 were reviewed retrospectively. A total of 894 patients with EEC who underwent surgery including pelvic and paraaortic lymphadenectomy included in this study. Patient data were analyzed with respect to paraaortic lymph node metastasis (PALNM), and univariate and multivariate logistic regression models were used to identify the predictive factors for PALNM.

Lymph node metastasis was detected in 87 (%9.7) patients, isolated pelvic LN metastasis in 48 (%5.4), isolated PALNM in 6 (%0.7), and both pelvic and paraaortic metastasis in 33 (%3.7) patients, respectively. The risk of PALNM was shown to significantly increase in patients with deep myometrial invasion, grade 3 tumor, primary tumor diameter ( $\geq 2$  cm), cervical stromal invasion, elevated serum Ca-125 level, lymphovascular space invasion (LVSI), serosal invasion, adnexal involvement, pelvic LN metastasis and two or more positive pelvic LNs ( $p < 0.001$ ) whereas age at diagnosis ( $p=0.83$ ) and the diameter of the metastatic pelvic LN ( $p=0.50$ ) did not seem to have a significant effect, at the end of univariate analysis. Multivariate analysis showed that the presence of pelvic LN metastasis [odds ratio (OR), 13,1; 95% confidence interval (CI), 3.27-52.9;  $p < 0.001$ ] and two or more positive pelvic LNs [OR, 4,4; 95% CI, 1.25-15.8;  $p =0.021$ ] as independent risk factors for PALNM in women with EEC.

The presence of two or more metastatic pelvic LNs besides pelvic LN involvement appear to be independent risk factors for PALNM in patients with EEC.

Keywords: Endometrial cancer, Metastasis, Lymphadenectomy, Paraaortic lymph node, Risk factors

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Teşekkür</b>	iii
<b>Özet</b>	iv
<b>İngilizce Özet (Abstract)</b>	v
<b>İçindekiler Dizini</b>	vi
<b>Kısaltmalar Dizini</b>	vii
<b>Şekiller ve Tablolar Dizini</b>	viii
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	1
<b>2. Genel Bilgiler</b>	3
2.1. İnsidans	3
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3. Patogenez ve Histolojik veya Moleküler Sınıflandırmalar	4
2.4. Evrelendirme, Yayılım Paternleri, Prognostik Faktörler ve Sağkalım	6
2.5. Tanı, Tedavi ve Takip	8
2.5.1. Cerrahi Tedavi	9
2.5.2. Lenf Nodu Tutulumu Risk Faktörleri ve Lenfadenektominin Yeri	10
2.5.3. Adjuvan Tedavi ve Takip	13
<b>3. Gereç ve Yöntem</b>	16
3.1. Hasta Seçimi	16
3.2. İstatistiksel Analiz	17
<b>4. Bulgular</b>	18
<b>5. Tartışma</b>	26
<b>6. Sonuç</b>	31
<b>7. Kaynaklar</b>	32

## KISALTMALAR DİZİNİ

ASTE $C$ : *A Study of Endometrial Cancer*

ASTRO: *The American Society of Radiation Oncologists*

Ca-125: kanser antijen 125

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESMO-ESTRO-ESGO: *The first joint European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) and European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)*

FIGO: *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*

GS: genel sağkalım

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolon kanseri

HS: hastalıksız sağkalım

İnv.: İnvazyon

KRT: kemoradyoterapi

LN: lenf nodu

LRR: lokorejyonel rekürrens

LVSİ: Lenfovasküler alan invazyonu

Met.: Metastatik

MSİ: mikrosatellit instabilite

n: sayı

PALNM: paraaortik lenf nodu metastazı

PLNM: pelvik lenf nodu metastazı

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*

TAH+BSO: Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi

## ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1.** Endometrium kanseri için Kanser Genom Atlası'nda tanımlanan dört genomik grubun karakteristikleri (s., 5)

**Tablo 2.2.** FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi (s., 6)

**Tablo 2.3.** Endometrium kanserinde risk grupları (s., 8)

**Şekil 4.1.** Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hastaların akış şeması  
LN: lenf nodu (s., 20)

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik ve patolojik karakteristikleri (s.. 21)

**Tablo 4.2.** Hastaların klinik-patolojik özelliklerine göre izole pelvik, pelvik-paraaortik ve izole paraaortik lenf nodu tutulumu dağılımları (s., 22)

**Tablo 4.3.** Endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu metastazı riskini predikte eden faktörler (s., 24)

**Tablo 4.4.** İzole paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların klinik-patolojik özellikleri (s., 25)

**Tablo 5.1.** Endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu metastazı için prediktif faktörleri inceleyen güncel çalışmalar (s., 28)





## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Hastaların çoğu postmenopozal dönemde tanı alırken; %5'i, 40 yaş öncesinde tanı almaktadır (2). Endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti EK için temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3). Yakın dönemde yapılan çalışmalar, EK heterojenitesini göstermiş ve moleküler sınıflama gündeme gelmiş olsa da, günümüze kadar, histopatolojik karakteristiklere dayanan dualistik modele göre tip I ve tip II olarak sınıflandırılmıştır (4). Tip I EK daha sık görülmekte ve endometrioid histoloji, düşük tümör derecesi, hormon reseptör pozitifliği, diploidi ve iyi prognoz özelliklerine sahipken; tip II EK, nonendometrioid histoloji, anöploidi, yüksek tümör derecesi, hormon reseptör negatifliğini içermektedir ve kötü prognozludur (3). En yaygın kabul gören evrelendirme *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* 2009 evrelendirmesidir (5). Tanı anında, evre I ve II'yi içeren erken evre EK oranı %75 ve 5 yıllık genel sağkalım (GS) oranları %74-91'ken; GS, evre III'te %57-66, evre IV'te ise %20-26 oranlarındadır (3,6). Yayılım paternleri, direkt invazyon, serbest hücrelerin transtubal geçişi, hematojen ve lenfatik yayılımı içermektedir (7).

Tedavide köşetaşı uterus ile birlikte adnekslerin cerrahi olarak rezeksiyonudur ve günümüzde cerrahi yaklaşım yöntemleri, özellikle lenfadenektomi açısından, cerrahlar, merkezler ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Lenf nodlarının değerlendirilmesi *FIGO* evreleme sisteminin bir parçasıdır ve lenf nodu durumunun bilinmesi, genel prognoz ve rekürrens paternlerindeki belirgin etkileri nedeniyle, tanısal açıdan önemlidir. Hastaların yaklaşık %20'sinde, tanı sırasında uterus dışında hastalık mevcutken; uterusu sınırlı hastalığı olduğu düşünülenlerin yaklaşık %10'unda tanı sırasında lenf nodu metastazı mevcuttur (8,9). Hastalığın yayılımını kesin olarak gösterecek tek yöntem, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu da içeren komplet evreleme olsa da; introperatif kanama, lenfokist formasyonu, lenfödem, şilöz asit ve ve derin ven trombozu gibi lenfadenektomi komplikasyonları, hangi hastaların lenf nodu tutulumu açısından risk altında olduğunun ve lenfadenektomiden fayda göreceğinin araştırılmasına yol açmıştır.

Lenf nodu metastazı için tanımlanan ilk histopatolojik risk faktörleri, tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliğidir (8). Daha sonra, bu faktörlere ek olarak, hasta yaşı ve tümör derecesini de içeren kombinasyonlara göre risk grupları belirlenmiştir (10).

Paraaortik lenf nodu tutulumunun genel sıklığı ise %0-17 arasındadır ve ileri evre, yüksek tümör derecesi, derin myometrial invazyon, LVSİ, servikal tutulum ile pelvik lenf nodu metastazı varlığıyla ilişkilendirilmiştir (8,11,12). Endometrioid tip endometrium kanserinde (EEK) ise, pelvik lenf nodu metastazı, ovaryan metastaz ve LVSİ, paraaortik lenf nodu metastazı (PALNM) için bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (13-16).

Adjuvan tedavinin planlanmasında yol gösterici olan lenfadenektominin rolü, kapsamı ve sağkalıma olan etkisi halen araştırılmakta olan konulardır. Bu çalışmanın amacı EEK'de paraaortik lenf nodu tutulumu için risk faktörlerini tanımlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnsidans

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminde en sık görülen malignitedir ve *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)* verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılı için, yaklaşık 727200 uterin kanser hastasının yaşadığı saptanmıştır. Aynı verilere göre, 2018 yılı için tahmin edilen yeni uterin kanser vaka sayısı 63230; ölüm sayısı ise 11350 olarak belirtilmiş ve 2013-2015 verilerine dayanarak, bir kadının hayat boyu uterin kanser geliştirme riski yaklaşık %2.9 olarak saptanmıştır (1). *GLOBOCAN 2012* veritabanına göre, tüm dünyada, kadınlardaki uterin kanserin her 100000'de yaşa standardize yaklaşık insidansı %4.8, mortalitesi %2.1 ve 5 yıllık prevalansı %7.1'dir (17). Türkiye'de ise her yıl yaklaşık 3800 yeni endometrium kanseri tanısı konulmakta ve her yıl yaklaşık 520 endometrium kanseri ilişkili ölüm görülmektedir (18-29).

### 2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Reproduktif ve postmenopozal dönemin hastalığı olan endometrium kanserinde, çoğu hasta tanı sırasında 50-59 yaşları arasında olmakla birlikte; ortanca tanı yaşı 63'tür (1).

Hastaların %14'ü premenopozal dönemde, %5'i ise 40 yaş öncesinde tanı almaktadır (2,21). Gelişmekte olan ülkelerde insidansı daha düşük olan endometrium kanserinde, beyaz kadınlardaki sağkalım siyah kadınlara göre daha yüksektir (22).

Endometrium kanserinde endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hiperlipidemi, obezite, infertilite, anovuluar uterin kanama, gecikmiş menopoz, tamoksifen kullanımı, östrojen salgılayan tümör mevcudiyeti gibi durumlarda risk artışı görülmekteyken; oral kontraseptif kullanımı gibi progesteron düzeyini arttıran ve östrojen maruziyetini azaltan faktörlerin koruyucu olduğu düşünülmektedir. Vücut kitle indeksinin 25 kg/m<sup>2</sup> ve daha fazla olması ve hipertansiyon özellikle tip I endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Diyabet ve endometrium kanseri ilişkisi ise tartışmalıdır (3,23,24).

Endometrium kanseri vakalarının çoğu sporadik olarak görülmekteyken; Lynch II

sendromu olarak da bilinen herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) varlığında, hayat boyu endometrium kanseri gelişme riski yaklaşık %60'tır (25).

### **2.3. Patogenez ve Histolojik veya Moleküler Sınıflandırmalar**

Geçtiğimiz yıllar içerisinde, endometrium kanseri Bokhman tarafından 1983 yılında oluşturulan ve histolojik karakteristikler, hormon reseptör durumu ve tümör derecesine dayanan dualistik modele göre, iki alt tipe ayrılarak sınıflandırılmıştır (3,4). En sık görülen alt tip olan tip I endometrium kanseri, endometrioid, düşük dereceli, diploid, hormon reseptörü pozitif ve iyi prognozluken; tip II ise non-endometrioid (uterin papiller seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom), anöploid, yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif, TP53 mutasyonu gösteren ve kötü prognozlu tümörleri içermektedir (3). Endometrioid tip kanserde K-ras,  $\beta$ -katenin, PTEN ve DNA yanlış eşleşme onarım genlerinde mutasyon görülmekteyken; non-endometrioid kanserde sıklıkla TP53 mutasyonu, anöploidi, CDKN2A inaktivasyonu, E-kadherin, CDH1 alterasyonları, heterozigosite kaybı ve ERBB2 overekspresyonu görülmektedir (26). Dualistik modeldeki bu sınıflama tüm endometrial tümörleri içermemekte ve yüksek dereceli endometrioid karsinomların, hem tip I hem de tip II endometrial kanserin özelliklerini taşıyabildiği görülmektedir (27).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003 yılında, endometrium kanserini histolojik açıdan; endometrioid karsinom ve varyantları ile müsinöz karsinom, seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom, mikst karsinom, skuamoz hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve andifferansiye karsinomu içeren diğer adenokarsinomlar olarak sınıflandırmıştır (28). DSÖ'nün bu sınıflandırması 2014 yılında güncellenmiştir (29).

Tip I endometrium kanserinde sıklıkla PIK3CA yolağında alterasyonlar gelişmekteyken; tip II'de her biri ayrı genomik ve moleküler özellikler gösteren birçok histolojik alt tip görülmektedir (3,30,31).

Yakın dönemde, endometrium kanserinin heterojenitesini gösteren Kanser Genom Atlası analizinde dört ayrı moleküler alt grup tanımlanmıştır. Bu alt gruplar; POLE ultramutasyonu, mikrosatellit instabilite (MSI) hipermutasyonu, düşük kopya sayılı mikrosatellit stabil ve yüksek kopya sayılı seröz benzeri grubu içermektedir (Tablo 2.1.)

(32-35).

**Tablo 2.1.** Endometrium kanseri için Kanser Genom Atlası'nda tanımlanan dört genomik grubun karakteristikleri

	<b>POLE (ultramutasyon)</b>	<b>MSI (hipermutasyon)</b>	<b>Düşük kopya sayılı (endometrioid)</b>	<b>Yüksek kopya sayılı (seröz benzeri)</b>
Kopya sayısı aberasyonları	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek
Mutasyon oranları	Çok yüksek	Yüksek	Düşük	Düşük
MSI/MLH 1 metilasyonu	Mikst MSI yüksek düşük, stabil	MSI yüksek	MSI stabil	MSI stabil
Sık mutasyona uğrayan genler (prevalans)	POLE (%100) PTEN (%94) PIK3CA (%71) PIK3R1 (%65) FBXW7 (%82) ARID1A (%76) KRAS (%53) ARID5B (%47)	PTEN (%88) RPL22 (%37) KRAS (%35) PIK3CA (%54) PIK3R1 (%40) ARID1A (%37)	PTEN (%77) CTNNB1 (%52) PIK3CA (%53) PIK3R1 (%33) ARID1A (%42)	TP53 (%92) PPP2R1A (%22) PIK3CA (%47)
Histolojik tip	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Seröz, endometrioid ve mikst seröz ve endometrioid
Tümör derecesi	Mikst (grade 1-3)	Mikst (grade 1-3)	Grade 1 ve 2	Grade 3
Progresyonsuz sağkalım	İyi	Orta	Orta	Kötü

MSI: mikrosatellit instabilite

“Murali, R., R.A. Soslow, and B. Weigelt, Classification of endometrial carcinoma: more than two types. The Lancet Oncology, 2014. 15(7): p. e268-e278.”

## 2.4. Evrelendirme, Yayılım Paternleri, Prognostik Faktörler ve Sağkalım

Endometrium kanseri evrelemesinde *FIGO*'nun 2009 yılında yeniden düzenlediği sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (3,5).

**Tablo 2.2.** FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi

Evre I	Tümör uterusu sınırlı
Evre IA	Tümör endometriuma sınırlı veya <%50 myometrial invazyon
Evre IB	≥%50 myometrial invazyon
Evre II	Servikal stromal tutulum mevcut fakat uterus dışına uzanım yok
Evre III	Lokal veya rejyonel yayılım gösteren tümör
Evre IIIA	Seroza veya adneks veya her ikisinin tutulumu
Evre IIIB	Vajinal veya parametrial tutulum
<b>Evre IIIC</b>	<b>Rejyonel lenf nodu tutulumu</b>
<b>Evre IIIC 1</b>	<b>Rejyonel pelvik lenf nodu tutulumu</b>
<b>Evre IIIC 2</b>	<b>Pelvik lenf nodu durumuna bakılmaksızın rejyonel paraaortik lenf nodu tutulumu</b>
Evre IV	Mesane veya barsak mukozası tutulumu veya uzak metastaz varlığı (veya bunların herhangi bir kombinasyonu)
Evre IVA	Mesane veya barsak mukozası tutulumu veya her ikisinin birden tutulumu
Evre IVB	Uzak metastaz varlığı (inguinal lenf nodu, intraperitoneal yayılım, akciğer, kemik veya karaciğer metastazı)

“Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 105(2): p. 103-104., Morice, P., et al., Endometrial cancer. The Lancet, 2016. 387(10023): p. 1094-1108.”

Endometrium kanseri komşu organlara direkt invazyon, serbest hücrelerin transtubal geçişi, lenfatik ve hematojen yollarla yayılmaktadır. En sık yayılım yolu direkt invazyondur ve myometriumdaki başlanarak uterin serozaya kadar penetre olabilmektedir ve vajinal yayılım da genellikle bu şekilde olmaktadır. Erken evre endometrium kanseri vakalarında peritoneal sitoloji pozitifliği ve yaygın batın içi metastazlar bulunabilmesi, fallop tüplerinden retrograd akım ile peritoneal yayılım olabileceğini göstermektedir. Lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarında gerçekleşmektedir ve pozitif pelvik lenf nodu yokluğunda pozitif paraaortik lenf nodu saptanması nadir olmakla birlikte bazı hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodlarında mikroskopik metastaz saptanması, bu yayılımın eş zamanlı olabileceğini göstermektedir. Hematojen yayılım ile en sık tutulan uzak bölge akciğer olmakla birlikte; karaciğer, kemik ve beyin metastazları da görülebilmektedir (7).

Endometrium kanserindeki prognostik faktörler; FIGO evresi, yaş, histolojik tip ve tümör derecesi, myometrial invazyon, tümör boyutu, LVSİ, DNA ploidi ve diğer genetik ve moleküler belirteçler, peritoneal sitoloji ve hormon reseptör durumudur (3,7). Evre I endometrium kanserinde vajinal rekürrens prediktörleri grade 3 histoloji ve LVSİ varlığı; tüm evrelerde >%50, evre I'de ise >%66 olmak üzere derin myometrial invazyon en güçlü hematojen rekürrens prediktörüdür. Peritoneal rekürrens prediktörleri; evre IV hastalık ve servikal invazyon, pozitif lenf nodu, non-endometrioid histoloji, pozitif peritoneal sitolojiden iki veya daha fazlasını içeren evre II veya III hastalık varlığıdır. Lenfatik başarısızlık genellikle pozitif lenf nodu ve servikal stromal tutulum varlığında gelişmektedir (36,37).

*ESMO-ESGO- ESTRO* Konsensus Konferansı'nda endometrium kanseri hastaları evre, histoloji, grade, myometrial invazyon derinliği ve LVSİ durumuna bağlı olarak; düşük riskli, orta riskli, orta yüksek riskli, yüksek riskli, ileri evre ve metastatik olmak üzere yeni gruplara ayrılmıştır (Tablo 2.3) (38).



**Tablo 2.3.** Endometrium kanserinde risk grupları

Risk grubu	Tanım
Düşük risk	Evre I endometrioid, LVSİ yok, grade 1-2, <%50 myometrial invazyon
Orta risk	Evre I endometrioid, LVSİ yok, grade 1-2, ≥%50 myometrial invazyon
Orta yüksek risk	LVSİ'ye bakılmaksızın, Evre I endometrioid, <%50 myometrial invazyon, grade 3 Myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak, Evre I endometrioid, grade 1-2, LVSİ pozitif
Yüksek riskli	LVSİ'ye bakılmaksızın, Evre I endometrioid, ≥%50 myometrial invazyon, grade 3 Evre II Rezidüsüz evre III endometrioid Nonendometrioid histoloji
İleri evre	Rezidüsü olan evre III ve evre IVA
Metastatik	Evre IVB

LVSİ: lenfovasküler alan invazyonu

“Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015. 27(1): p. 16-41.”

Endometrium kanseri %75 oranında FIGO evre I veya II'yi içeren erken evrede tanı almaktadır ve 5 yıllık genel sağkalım oranları erken evre için %74-91, evre III için %57-66 ve evre IV için %20-26 oranları arasında değişmektedir (3,6).

## 2.5. Tanı, Tedavi ve Takip

Endometrium kanserinin doğal gelişim sürecinde anormal uterin kanamanın hastaların yaklaşık %90'ında ve erken dönemde görülmesi nedeniyle, efektif tarama yöntemleri olmamasına rağmen erken evrede tanı konulmaktadır (26,36). Abdominal distansiyon ve ağrı gibi semptomlar ileri evre hastalıkta ve geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Endometrial

kanserden şüphelenildiği durumlarda endometrial biyopsi alınarak tanı doğrulanmalıdır. Fertilite arzusu olan hastalarda öncelikle konservatif yöntemlere başvurulmaktadır.

### **2.5.1. Cerrahi Tedavi**

Aşkar olarak evre I endometrium kanserine yaklaşımda standart tedavi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomidir (TAH+BSO) fakat günümüzde cerrahi yaklaşım yöntemi; cerrahlar, merkezler ve ülkeler arasında, tüm hastalarda sadece TAH+BSO, tüm hastalarda TAH+BSO+komplet pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu ve TAH+BSO artı preoperatif görüntüleme ve intraoperatif bulgulara göre cerrahın bireysel nodal tutulum risk değerlendirmesine bağlı olarak lenfadenektomi uygulanması şeklinde değişiklik göstermeye devam etmektedir. Geleneksel olarak laparotomi uygulanmaktadır fakat endometrium kanseri olan hastalarda sıklıkla görülen komorbiditeler varlığı nedeniyle vajinal histerektomi veya minimal invaziv cerrahi uygulanabilmektedir. Genellikle basit histerektomi yeterli olmakla birlikte, servikal tutulumun olduğu veya tümörün primer orijininin bilinmediği vakalarda radikal histerektomi uygulanmaktadır (3,7). Şeffaf hücreli veya seröz karsinom, servikal tutulum varlığı, myometrial invazyonun %50'den fazla olması, grade II ve >2 cm veya grade III tümörü olan yüksek riskli evre I ve okült evre II endometrium kanserinde ise cerrahi evreleme yapılmalıdır. Cerrahi evreleme, lenfadenektomi, omental biyopsi ve peritoneal yüzeylerin dikkatle incelenmesini ve peritoneal biyopsiyi içermektedir. Batında yaygın tümöral yayılım olan vakalarda ise sitoredüktif cerrahi uygulanmaktadır.

İnkomplet cerrahi varlığında, hasta düşük ve düşük orta riskliyse, lenf nodu metastaz oranları düşük olması nedeniyle ek cerrahi önerilmemekte; hasta orta yüksek riskliyse adjuvan tedavi ihtiyacını belirleyebilmek amacıyla tamamlayıcı cerrahi yapılması önerilmektedir. Yüksek riskli endometrium kanserinde ise sistemik kemoterapi verileceği için, ikinci cerrahi, bulky tümör bulunmadığı sürece önerilmemektedir (36).

### 2.5.2. Lenf Nodu Tutulumu Risk Faktörleri ve Lenfadenektominin Yeri

Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı açısından, tümör derecesi ile derin myometrial invazyon ilk belirlenen risk faktörleridir ve paraaortik lenf nodu metastazı için ise pelvik lenf nodu metastazı varlığı, en önemli risk faktörlerindedir (8,13,39-41). PALNM için prediktif faktörleri araştıran çalışmalarda, non-endometrioid histoloji, grade 3 endometrioid karsinom, derin myometrial invazyon, LVSİ ve artmış CA-125 düzeyi, önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (40,42,43).

Lenf nodlarının değerlendirilmesi FIGO evreleme sisteminin bir parçasıdır ve lenf nodu tutulumunu içeren evre IIIC, 2009'da yeniden düzenlenen sınıflandırmaya göre sadece pelvik lenf nodu tutulumunun olduğu evre IIIC1 ve pelvik lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak pozitif paraaortik lenf nodunun görüldüğü evre IIIC2 olarak iki alt sınıfa ayrılmıştır (5).

Evre I endometrium kanseri hastalarını içeren bir prospektif Gynecologic Oncology Group (GOG 33) çalışmasında, endometrium kanserinde cerrahi evrelemenin rolü ilk defa tanımlanmış, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını da içeren ekstrauterin hastalık görece yüksek bulunmuş ve lenf nodu metastazı insidansı ilk defa bu çalışma ile verilmiştir (8). Endometriuma sınırlı herhangi bir grade ve dış bir bölü üçten daha az myometrial invazyon gösteren grade 1 tümörlerde pelvik lenf nodu metastazı %0-3 olarak en az oranda saptanmışken; dış bir bölü üçe myometrial invazyon gösteren tümörlerde ise bu oran %11-34 arasında raporlanmıştır (8). Bu çalışmayı takiben, Ayhan ve ark., tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, primer olarak lenfadenektomiye de içeren komplet evreleme cerrahisi uygulanan, klinik olarak evre I hastalar lenf nodu metastazı açısından değerlendirilmiştir (44). Pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve izole paraaortik lenf nodu tutulumu oranları, sırasıyla, %15.1, %8.5 ve %2.8 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı insidansının; artan tümör derecesi, alt uterin segment tutulumu, artan myometrial invazyon ve adneksiyal tutulum ile birlikte arttığı saptanmıştır (44).

Tüm endometrium kanseri hastalarına lenfadenektomi uygulandığında, düşük oranda pozitif pelvik lenf nodu saptanması ve lenfadenektominin kısa dönem ve uzun dönem

komplasyonları nedeniyle; sadece lenf nodu tutulumu açısından yüksek riskli hastalarda lenfadenektomi uygulanması yaklaşımı gündeme gelmiştir. Mariani ve arkadaşları, 422 hastayı içeren çalışmalarında, endometrioid histoloji, ekstrauterin hastalık varlığı ve senkronize tümör bulunmaması durumunda; myometrial invazyon yoksa veya myometrial invazyon <%50, grade 1 veya 2 ve tümör boyutu  $\leq 2$  cm ise, lenfadenektominin ek bir faydası olmadığını saptamıştır. Aynı çalışmada, özellikle grade 3 tümörlerde, myometrial invazyon  $\geq 50$  olduğunda lenf nodu metastazı riski artarken; myometrial invazyon <%50 ise, PALNM riskinin sadece %2,2 olduğu saptanmıştır. Ek olarak, lenfatik yayılım varlığı gösterilen hastaların %16'sında izole paraaortik lenf nodu metastazı ve lenf nodu tutulumu olan hastaların %67'sinde pozitif paraaortik lenf nodu varlığını raporlamışlardır (36,37).

Mariani ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada paraaortik tutulum için yüksek risk faktörleri olan 137 hasta ile pozitif pelvik veya paraaortik lenf nodu saptanan 51 hasta karşılaştırılmıştır ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağkalımı arttırdığı saptanmış; seçilmiş yüksek riskli hastalarda terapötik rolü olabileceği sonucuna varılmıştır (45).

Panici ve arkadaşları tarafından yapılan bir prospektif çalışmada 514 evre I endometrium kanseri hastası pelvik sistematik lenfadenektomi uygulananlar ve uygulanmayanlar olarak randomize edilmiş ve lenfadenektominin sağkalım avantajı olmadığı saptanmıştır (46). Diğer bir prospektif çalışma olan A Study of Endometrial Cancer (ASTEAC) çalışmasında preoperatif dönemde uterusu sınırlı hastalığı olduğu düşünülen ve histolojik tanısı doğrulanmış 1408 endometrium kanseri hastası TAH+BSO, peritoneal yıkama ile paraaortik lenf nodu palpasyonu yapılanlar ve standart cerrahi artı lenfadenektomi yapılanlar olarak randomize edilmiştir (47). Bu çalışmada genel sağkalım ve rekürrensiz sağkalım açısından bir farklılık saptanmamış; erken evre endometrium kanserinde, pelvik lenfadenektominin sağkalım avantajının olmadığı savunulmuştur. Bu iki çalışma, lenfadenektominin sadece pelvise sınırlı olması ve paraaortik nodları değerlendirmemiş olması, düşük riskli hastaları içermesi ve postoperatif tedavi açısından bir öneri getirememesi nedenleriyle eleştirilmiştir (36).

Büyük bir retrospektif çalışma olan SEPAL çalışmasında 671 endometrium kanseri hastası komplet sistematik pelvik lenfadenektomi yapılanlar veya pelvik ve paraaortik

lenfadenektomi yapılanlar olarak karşılaştırılmıştır (48). Genel sağkalım pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılan grupta, sadece pelvik lenfadenektomi yapılan gruba göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış ve bu farkın özellikle orta ve yüksek riskli hasta alt grubunda daha belirgin olduğu; düşük riskli hastalarda ise lenfadenektomi tipinin sağkalımı etkilemediği raporlanmıştır. Bu çalışma, retrospektif olması ve paraaortik nod pozitifliği olan hastaların diğer seridekilere göre daha yüksek oranda adjuvan kemoterapi veya radyoterapi almış olmaları nedeniyle eleştirilmiştir (36,48).

Lenf nodu durumunun, genel prognozda ve rekürrens paternlerindeki belirgin etkisi nedeniyle, tanısasal bir önemi mevcuttur. Adjuvan tedavi kararı açısından da, lenf nodu durumunun bilinmesi önemli olmakla birlikte, hem nod negatif hem de nod pozitif yüksek riskli hastalarda, lenfadenektominin terapötik etkisi gösterilmiştir. Cerrahi olarak evrenmiş, lenf nodu metastazı olmayan fakat yüksek riskli uterin özelliklere sahip evre I hastalarda, çıkartılan lenf nodu sayısının da sağkalım açısından önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir (36,49). Çıkartılan lenf nodu sayısı 11'in üzerinde olduğunda, sağkalımın arttığını raporlayan çalışmalar mevcuttur (36,49-51).

Endometrium kanserinde sistematik lenfadenektomiye bağlı morbiditeyi azaltabilmek amacıyla preoperatif dönemde endometrial biyopsi ile histolojik tip, myometrial invazyon derinliği ve grade değerlendirilebilmekte, fakat yüksek tümör derecesi olan vakaların %10-26'sı ve agresif histolojik alt tiplerin %36-54'ü, küretaj materyalinde yakalanamamaktadır (52-54). Servikal tutulum, myometrial invazyon veya adneksiyal tutulumun değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografiden faydalanılabilmektedir. İntraoperatif dönemde *frozen* seksiyoyla uterin risk faktörleri belirlenebilmektedir, fakat tümör derecesi için diskordans %16-31; myometrial invazyon derinliği için ise %12-13 oranlarındadır (35,55,56). Moleküler bazda ise, östrojen ve progesteron reseptörleri, TP53 ve *Stathmin* gibi immün belirteçler kullanılabilmektedir. Küretaj materyalinde *Stathmin* immünohistokimyasal boyamanın EK'de lenf nodu metastazı ve kötü sağkalım sonuçları için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir (57). Ek olarak, endometrioid tip endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunu predikte etmek amacıyla klinik ve patolojik faktörleri içeren birçok risk skorlama modeli geliştirilmiştir (10,43,58-60).

Lenfadenektomi ilişkili komplikasyonlardan kaçınabilmek amacıyla uygulanan diğer bir yöntem, sentinel lenf nodu diseksiyonudur (SLN) ve EK'de tanı oranı %60-100 arasında değişmekte; yanlış negatiflik oranı ise, belirli protokollerle birlikte, %5'in altına düşmektedir (61). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda, patolojik ultra evreleme sayesinde düşük volümlü metastazların saptanabilmesi ve izole tümör hücreleri veya mikrometastaz varlığında verilen adjuvan tedavi ile birlikte, sağkalım sonuçlarının olumlu yönde etkilendiği raporlanmıştır (62-64). Klinik olarak evre I EK hastalarında SLN ile lenfadenektomiye karşılaştıran ve sonuçları 2017 yılında yayınlanan prospektif *FIRES* çalışmasında, SLN sensitivitesi %97,2 (%95 GA 85,0-100) ve negatif prediktif değeri %99,6 (97,9-100) olarak raporlanmıştır; nod pozitif hastaların %3'ünün SLN ile tanınamayacağı, fakat önemli sayıda hastada, SLN ile, lenfadenektomi komplikasyonlarından kaçınılabileceği bildirilmiştir (65). Günümüzde, erken evre ve lenf nodu tutulumu açısından düşük riskli olan hastalarda SLN uygulanması kabul görmekteyken, yüksek riskli hastalarda SLN uygulaması için ise, uzun dönem takip sonuçları beklenmektedir.

### **2.5.3. Adjuvan Tedavi ve Takip**

Adjuvan tedavinin belirlenmesinde, farklı rekürrens paternleri için risk altında olan hasta alt gruplarının tanımlanması yol göstericidir ve bu hasta alt grupları ne kadar iyi tanımlanabilirse, sağkalım sonuçları da, olumlu yönde aynı derecede artacaktır (Bkz., Tablo 2.2) (38).

Endometrium kanserinde kemoterapi uygulanması neoadjuvan veya adjuvan temelinde ve radyoterapi duyarlılığını arttırmak amacıyla gerçekleştirilmektedir.

Erken evre çoğu endometrium kanseri hastasında tek başına cerrahi küratif olmakla birlikte; metastatik ve ileri evre endometrium kanseri tedavisinde KT köşetaşdır. Faz II çalışmaları, EK'de ilk olarak sisplatin ve doksorubisini standart tedavi olarak tanımlamıştır (66,67). Günümüzde ileri evre veya rekürren EK'de birinci basamakta, yüksek yanıt oranları nedeniyle paklitaksel bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır ve özellikle karboplatin ile kombine edildiğinde daha düşük toksisite oranları bildirilmiştir (68,69).

İkinci basamak veya daha ileri basamaklar içinse standart bir tedavi rejimi bulunmamaktadır (36). Kemoterapi başarısızlığı genellikle tümör hücrelerindeki kemoterapi direncine bağlıdır ve EK, diğer jinekolojik malignitelere göre daha kemorezistan olarak kabul edilmektedir. Moleküler araştırmaların artmasıyla birlikte EK’de, anjiyogenez inhibitörleri, EGFR inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, PI3K inhibitörleri ve Ras/Raf/MEK/ERK inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar araştırılmaya ve kullanılmaya başlanmıştır (33,36). EK’de ilk olarak kullanılmaya başlanan hedefe yönelik tedavi ise hormonoterapidir. Medroksiprogesteron asetat ve megestrol asetat, ileri evre EK’de kemoterapi sonrasında kullanılabilen hormonoterapi ajanlarından olmakla birlikte, ilaç etkinliği ile hormon yanıtı, moleküler profil ve histoloji ile ilişkisi, henüz tam olarak netleştirilememiştir (36,70,71). EK tedavisinde PARP ve IGF-1’i hedefleyen ajanların ve immünoterapinin de kullanımıyla ilgili araştırmalar devam etmektedir (72,73).

Adjuvan radyoterapi (RT) kullanımı için ise *The American Society of Radiation Oncologist (ASTRO)* tarafından vaka bazlı kılavuzlar yayınlamıştır (74). Düşük riskli hastalarda rekürrens oranının düşük ve ek tedavi verilmeden rekürrenssiz sağkalım oranının yaklaşık %95 olması nedeniyle, bu hastalarda adjuvan RT’nin endike olmadığı düşünülmektedir (36).

Orta riskli evre I hastaları içeren bir çalışmada hastaların tamamına histerektomi ve vajinal brakiterapi uygulandıktan sonra gözlem ve pelvik RT karşılaştırılmış; genel sağkalım (GS) açısından her iki grup arasında farklılık görülmezken, pelvik radyoterapi alan hastalarda lokorejyonel rekürrens (LRR) oranı daha düşük saptanmıştır (75). Evre I veya okült evre II hastaları içeren GOG-99 çalışmasında ise tüm hastalara TAH+BSO+lenfadenektomi uygulanmış, sonrasında gözlem ve pelvik RT karşılaştırılmış ve aynı şekilde, sağkalım farklılığı gözlenmezken; pelvik RT alan hastalarda rekürrens daha düşük oranda gözlenmiştir (10). ASTEC/EN.5 çalışmasında ise, TAH+BSO+opsiyonel lenfadenektomi yapılmış olan evre I-II orta riskli ve yüksek riskli hastalar dahil edilmiş ve pelvik RT alanlar ve gözlem grubu olarak randomize edilmiştir. Her iki grup arasında sağkalım farkı saptanmamış; pelvik RT alanlarda izole LRR daha düşük oranda bulunmuştur (76). PORTEC-1 çalışmasında orta yüksek riskli evre I hastalar TAH+BSO sonrasında pelvik radyoterapi alanlar ve gözlem grubu olarak randomize edilmiş, GS veya hastalısız sağkalım (HS) farklılığı saptanmazken; RT grubunda LRR oranı daha düşük saptanmıştır

(77). GOG-99 ve PORTEC-1 çalışmalarında, en sık lokal rekürrens vajende görülmesi üzerine PORTEC-2 çalışması gerçekleştirilmiş, TAH+BSO uygulanmış olan orta yüksek riskli hastalar pelvik RT veya vajinal brakiterapi alanlar şeklinde randomize edilmiştir. Her iki grup arasında GS, HS, LRR veya vajinal rekürrens açısından anlamlı farklılık saptanmazken; tek başına vajinal brakiterapi alanlarda pelvik rekürrens oranı daha sık görülmüş; pelvik RT grubunda ise akut RT toksisitesi daha sık saptanmıştır (78). Bu çalışmaların sonucunda, orta veya yüksek riskli hastaların çoğunun adjuvan RT'den fayda göreceği düşünülmeyle birlikte, tek başına vajinal brakiterapinin de benzer başarıyı sağlayacağı ve böylece pelvik RT ilişkili komplikasyonlardan kaçınılabileceği de savunulmaktadır (36).

Yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun, daha iyi onkolojik sonuçlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (79-81). Yakın dönemde sonuçları yayınlanan PORTEC-3 çalışmasında, yüksek riskli hastalarda radyoterapi sonrasında veya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi (KRT) kullanımı karşılaştırılmış, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun GS'yi arttırmadığı; KRT'nin ise 5 yıllık rekürrenssiz sağkalımı, tek başına radyoterapiye göre arttırdığı saptanmıştır (82).

Endometrium kanseri hastalarının çoğunda, tanıdan itibaren ilk 3 yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir. Çoğu rekürrens, asemptomatik bir hastanın taranması ile değil; semptomatik hastanın değerlendirilmesiyle saptanmaktadır. Rutin kontrollerde vajinal sitolojinin, lokal rekürrensi saptamadaki yeri tartışmalıdır (36,83).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümü'nde retrospektif olarak yürütüldü ve Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu'ndan etik onay alındı. Bu çalışmada endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu tutulumu için risk faktörleri araştırıldı.

#### 3.1. Hasta Seçimi

Kliniğimizde Mart 2007-Haziran 2018 tarihleri arasında primer cerrahi uygulanmış endometrial kanser hastaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri endometrioid histoloji ve total abdominal histerektomi ve salpingo-ooforektomi ile birlikte sistematik pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonunu içeren evreleme cerrahisi olarak belirlendi. Dışlama kriterleri ise neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi öyküsü, nonendometrioid histoloji, inkomplet cerrahi ve eşlik eden primer senkronize malignansi olarak belirlendi.

Hastaların cerrahi sırasındaki yaşları, serum kanser antijen 125 (Ca-125) değerleri ve menopozal durumları gibi medikal kayıtları hasta dosyalarından, ameliyat notlarından ve patoloji raporlarından elde edildi. Histolojik tip, tümör derecesi, myometrial invazyon derinliği ( $<50\%$  ve  $\geq 50\%$ ), primer tümör boyutu ( $<2$  cm, 2-3,9 cm veya  $\geq 4$  cm), servikal invazyon varlığı, metasatik pelvik lenf nodu boyutu ( $<15$  mm veya  $\geq 15$ mm), peritoneal sitoloji durumu (pozitif veya negatif), adneksiyal invazyon ve LVSI varlığı ile ilgili bilgiler patoloji raporlarından elde edildi.

Cerrahinin kapsamı ile ilgili olarak ise eksize edilen total, pelvik ve paraaortik lenf nodu sayıları ve aynı şekilde, eksize edilen total, pelvik ve paraaortik metastatik lenf nodu sayıları ile hastalığın evresi kaydedildi. Evreleme için 2009 FIGO evrelendirme klasifikasyonu kullanıldı. Cerrahisi 2009 yılından önce yapılmış hastaların evreleri, patoloji raporlarına göre belirlendi. Pelvik lenfadenektomi; eksternal, ana iliak ve obturator bölgelerdeki lenf nodlarının eksizyonu olarak tanımlandı. Paraaortik lenfadenektomi ise aortik bifurkasyo seviyesinden sol renal ven seviyesine kadar lenf nodu eksizyonu olarak

tanımlandı.

Cerrahi spesimenlerin yapısal derecelendirilmesi FIGO kriterlerine göre gerçekleştirildi. Primer tümör boyutu ve primer metastatik pelvik lenf nodu boyutu, tümörün her üç boyuttaki en büyük düzlemine göre belirlendi. Birden fazla lezyon mevcut ise, tümör boyutu en büyük çaptaki lezyona göre belirlendi. LVSİ uterin spesimenlerdeki endotel benzeri kanallarda adenokarsinom varlığı olarak tanımlandı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 23 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak; sürekli ölçümler ise ortanca ve dağılım aralığı şeklinde gösterildi. Tümör karakteristikleri ve paraaortik lenf nodu metastazı arasındaki korelasyonu saptamak için basit lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi. p değeri  $<0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve p değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler için çoklu lojistik regresyon analizi uygulandı. Paraaortik lenf nodu metastazı için her faktörün etkisi ayrı olarak değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 1167 hastaya endometrium kanseri nedeniyle cerrahi uygulandı ve 894 hastanın (%76,6) çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olduğu saptandı.

Nonendometrioid histolojik tipe sahip 215 hasta, neoadjuvan kemoterapi almış olan 6 hasta, senkronize ikinci bir primer tümörü olan 21 hasta ve endometrioid histolojiye sahip olan fakat sistematik pelvik lenfadenektomi ile birlikte paraaortik lenfadenektomi uygulanmamış olan 37 hasta çalışma dışında bırakıldı. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların tamamı nonendometrioid histolojiye sahipti. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hasta sayılarını içeren akış diyagramı Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

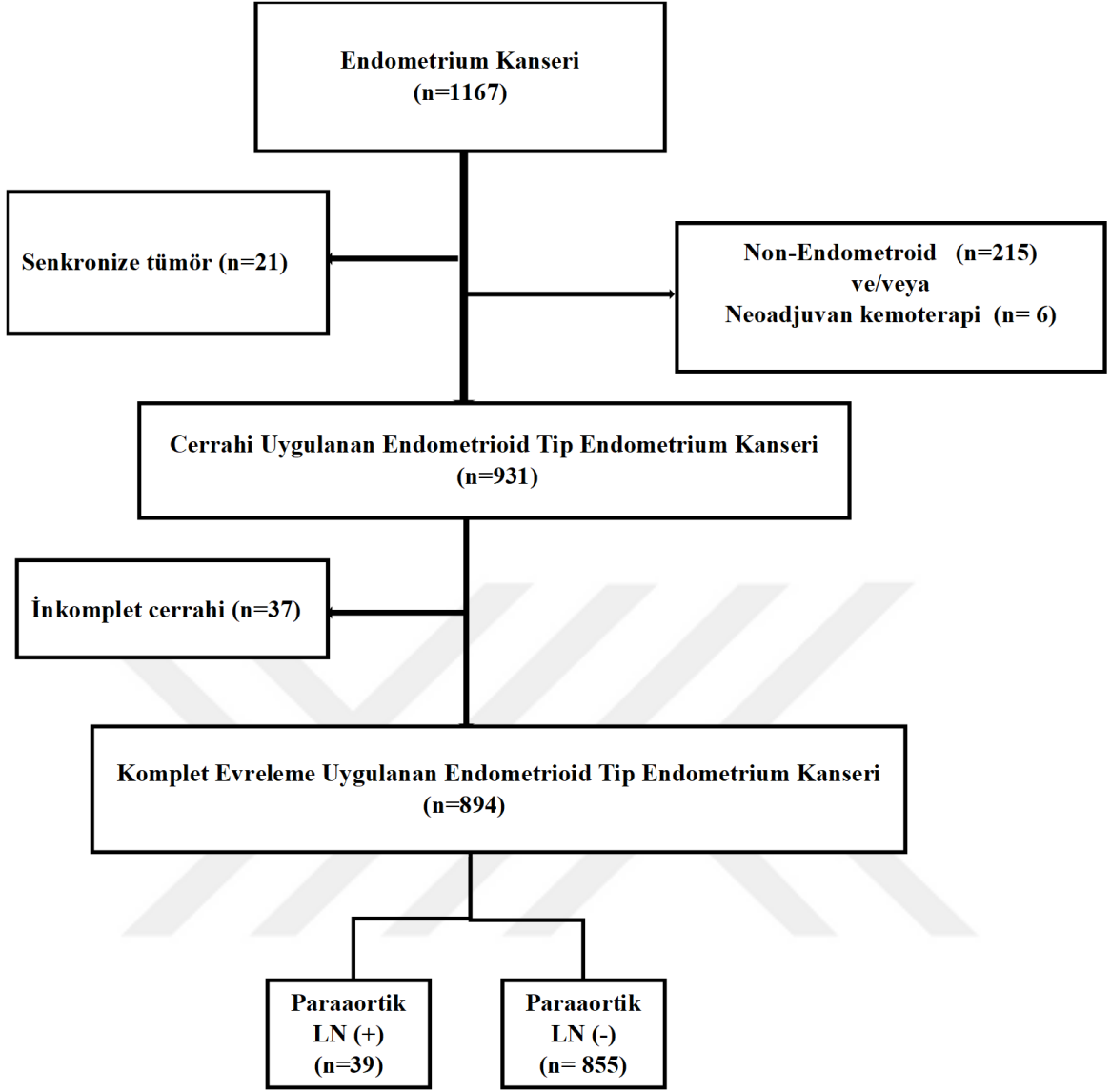
Tanı sırasında hastaların ortanca yaşı 58 (dağılım aralığı, 27-89 yaş)'di. Hastaların 202 (%22,6)'si premenopozal, 692 (%77,4)'si ise postmenopozal dönemdeydi. Myometrial invazyon 582 (%65,1) hastada  $<50$ ; 312 (%34,9) hastada ise  $\geq 50$  idi. Grade 1 tümör 463 (%51,8), grade 2 tümör 309 (%34,6) ve grade 3 tümör 122 (%13,6) hastada mevcuttu. Hastaların 237'sinde (%26,5) LVSİ pozitif; 657'sinde (%73,5) ise LVSİ negatifti. Ortanca primer tümör çapı 3 cm (dağılım aralığı, 0,1-18,5 cm) idi. Ortanca preoperatif serum CA-125 düzeyi 15,1 IU/dL (dağılım aralığı, 2-1547,9) idi. Hastaların 89'unda (%10) servikal stromal invazyon mevcutken; 805'inde (%90) servikal stromal invazyon yoktu. Peritoneal sitoloji, hastaların 870'inde (%97,3) negatif; 24'ünde (%2,7) ise pozitifti.

Evrelere bakıldığında, 534 (%59,7) hasta evre IA, 201 (%22,5) hasta evre IB, 55 hasta (%6,2) evre II, 13 (%1,5) hasta evre IIIA, 2 hasta (%0,2) evre IIIB, 41 hasta (%4,6) evre IIIC1, 29 hasta (%3,2) evre IIIC2 ve 19 hasta (%2,1) ise evre IV idi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara TAH+BSO+Pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu+İnfrakolik omentektomi uygulandı. Eksize edilen ortanca total lenf nodu sayısı 38 (dağılım aralığı, 20-115), eksize edilen ortanca pelvik lenf nodu sayısı 27 (dağılım aralığı, 15-76) ve eksize edilen ortanca paraaortik lenf nodu sayısı 11 (dağılım aralığı 5-40) idi. Hastaların 34'ünde (%3,8) adneksiyal tutulum mevcutken, 860'ında (%96,2) adneksiyal tutulum yoktu. Hastaların 862'sinde (%96,4) serozal tutulum yokken; 32'sinde (%3,6) serozal tutulum mevcuttu.

Metastatik lenf nodu tutulum alanlarına bakıldığında, hastaların 32'sinde (%3,6) hem pelvik hem paraaortik, 49'unda (%5,5) izole pelvik ve 6'sında (%0,7) ise izole paraaortik metastaz mevcuttu. Hastaların 813'ünde (%90,9) metastatik pelvik lenf nodu bulunmazken, hastaların 31'inde (%3,5) sadece bir adet; 50'sinde (%5,6) ise iki veya daha fazla metastatik pelvik lenf nodu mevcuttu. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 4.1'de ve klinikopatolojik özelliklerine göre izole pelvik, pelvik-paraaortik ve izole paraaortik lenf nodu tutulumu dağılımları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.





**Şekil 4.1.** Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hastaların akış şeması

LN: lenf nodu

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik ve patolojik karakteristikleri

<b>Karakteristikler</b>	<b>Değerler (n, %, ortanca, dağılım aralığı)</b>	
Yaş, yıl	58	(27-89)
Menopoz		
Premenopoz	202	(%22,6)
Postmenopoz	692	(%77,4)
Myometrial invazyon		
<%50	582	(%65,1)
≥%50	312	(%34,9)
Grade		
1	463	(%51,8)
2	309	(%34,6)
3	122	(%13,6)
Lenfovasküler alan invazyonu		
Pozitif	237	(%26,5)
Negatif	657	(%73,5)
Tümör çapı (cm)	3	(0,1-18,5)
Serum CA-125 düzeyi (IU/dl)	15,1	(2-1547,9)
Servikal stromal invazyon		
Pozitif	89	(%10)
Negatif	805	(%90)
Peritoneal Sitoloji		
Pozitif	24	(%2,7)
Negatif	870	(%97,3)
Evre		
IA	534	(%59,7)
IB	201	(%22,5)
II	55	(%6,2)
IIIA	13	(%1,5)
IIIB	2	(%0,2)
IIIC1	41	(%4,6)
IIIC2	29	(%3,2)
IV	19	(%2,1)
Total lenf nodu sayısı	38	(20-115)
Pelvik	27	(15-76)
Paraaortik	11	(5-40)
Adneksiyal tutulum		
Var	34	(%3,8)
Yok	860	(%96,2)
Serozal tutulum		
Var	32	(%3,6)
Yok	862	(%96,4)
Metastatik lenf nodu tutulum alanları		
İzole Pelvik	48	(%5,4)
İzole Paraaortik	6	(%0,7)
Pelvik+paraaortik	33	(%3,7)
Metastatik Pelvik lenf nodu sayısı		
0	813	(%90,9)
1	31	(%3,5)
≥2	50	(%5,6)

**Tablo 4.2.**Hastaların klinik-patolojik özelliklerine göre izole pelvik, pelvik-paraaortik ve izole paraaortik lenf nodu tutulumu dağılımları

	LN negatif	İzole pelvik LN met.	Pelvik+paraaortik LN met.	İzole paraaortik LN met.	Toplam n (%)
Yaş					
<60	467	23	19	4	513 (%57,4)
≥60	340	25	14	2	381 (%42,6)
Grade					
1	454	6	1	2	463 (%51,8)
2	266	23	19	1	309 (%34,6)
3	87	19	13	3	122 (%13,6)
Pozitif peritoneal sitoloji	10	4	10	0	24 (%2,7)
Myometrial inv.					
<%50	566	11	3	2	582 (%65,1)
≥%50	241	37	30	4	312 (%34,9)
Tümör çapı					
<2cm	186	3	0	1	190 (%21,3)
2-3,9cm	386	12	9	2	409 (%45,7)
≥4cm	235	33	24	3	295 (%33,0)
Servikal Sİ	61	11	16	1	89 (%10)
CA-125(IU/dl)					
<35	720	34	19	4	777 (%86,9)
≥35	87	14	14	2	117 (%13,1)
LVSI	166	39	28	4	237 (%26,5)
Serozal met.	13	6	12	1	32 (%3,6)
Adneksiyal met.	9	11	13	1	34 (%3,8)

LN: lenf nodu, met.: metastaz, inv.: invazyon, Sİ: stromal invazyon

Tek değişkenli analize göre paraaortik lenf nodu metastazı riski grade 3 tümör ( $p < 0,001$ ), peritoneal sitoloji pozitifliği ( $p < 0,001$ ),  $\geq 50\%$  myometrial invazyon varlığı ( $p < 0,001$ ), primer tümör boyutunun  $\geq 2$  cm olması ( $p < 0,001$ ), servikal stromal invazyon varlığı ( $p < 0,001$ ), CA-125 değerinin  $\geq 35$  IU/dL olması ( $p < 0,001$ ), serozal tutulum varlığı ( $p < 0,001$ ) ve adneksiyal tutulum varlığının ( $p < 0,001$ ), paraaortik lenf nodu metastazı riskini belirgin olarak arttırdığı saptanırken, yaşı ( $p=0,83$ ) ve metastatik pelvik lenf nodu çapının ( $p=0,50$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmedi (Tablo 4.2).

Çok değişkenli analizde ise, endometrium kanseri hastalarında paraaortik lenf nodu metastazı gelişme riskinde, pelvik lenf nodu metastazı varlığı [odds oranı (OR), 13,1; güven aralığı (GA), 3,2-52,9;  $p < 0,001$ ] ve metastatik pelvik lenf nodu sayısı [OR, 4,4; GA, 1,2-15,8;  $p = 0,021$ ] bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.3).

İzole paraaortik lenf nodu metastazı toplamda 6 hastada (%0,7) saptandı. Bu hastaların ikisinde grade 1, birinde grade 2 ve üçünde grade 3 tümör mevcuttu. Hastaların dördünde LVSİ pozitifken; ikisinde LVSİ negatifti. Myometrial invazyon derinliği ise, hastaların 4'ünde %50'nin üzerinde, 2'sinde ise %50'nin altındaydı (Tablo 4.4).



**Tablo 4.3.** Endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu metastazı riskini predikte eden faktörler

Karakteristikler	Hastalar	Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz		
	n (%)	p değeri	OR	GA %95	p değeri
Yaş					
<60	22/513(%4,5)	0,837			
≥60	16/381(%4,2)				
Grade					
1-2	22/772 (%3)	<b>&lt;0,001</b>			
3	16/122(%13,1)				
Periton sitoloji					
Pozitif	10/24 (%41,7)	<b>&lt;0,001</b>			
Negatif	28/870 (%3,3)				
Myometrial inv.					
<%50	5/582 (%0,9)	<b>&lt;0,001</b>			
≥%50	34/312 (%10,9)				
Tümör çapı					
<2cm	1/190(%0,5)	<b>&lt;0,001</b>			
2-3,9cm	11/409(%2,7)				
≥4cm	27/295(%9,2)				
Servikal Sİ					
Var	17/89 (%19,1)	<b>&lt;0,001</b>			
Yok	22/805(%2,7)				
CA-125 (IU/dl)					
<35	23/777(%3)	<b>&lt;0,001</b>			
≥35	16/117(%13,7)				
LVSİ					
Var	32/237 (%13,5)	<b>&lt;0,001</b>			
Yok	7/657 (%1,1)				
Serozal tutulum					
Var	13/32 (%40,6)	<b>&lt;0,001</b>			
Yok	26/862 (%3)				
Adneksiyal tutulum					
Var	14/34 (%41,2)	<b>&lt;0,001</b>			
Yok	25/860 (%2,9)				
Met. pelvik LN çapı					
<15 mm	12/33 (%36,4)	0,506			
≥15 mm	21/48 (%43,8)				
Pelvik LN met.					
Var	33/81 (%40,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>13,1</b>	3,27-52,9	<b>&lt;0,001</b>
Yok	6/813 (%0,7)				
Met. Pelvik LNs					
0-1	11/844(%1,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,4</b>	1,25-15,8	<b>0,021</b>
≥2	28/50 (%54,9)				

n: sayı, myometrial inv.: myometrial invazyon, met.:metastatik, Sİ: stromal invazyon, LVSİ: lenfovasküler alan invazyonu, LN: lenf nodu, OR: odds oranı, GA: güven aralığı

**Tablo 4.4.** İzole paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların klinik-patolojik özellikleri

No	Yaş	Grade	LVSİ	MİD	PTÇ (cm)	Çıkarılan pelvik LN (n)	Çıkarılan paraaortik LN (n)	Metastatik paraaortik LN (n)
1	59	1	+	≥%50	10.0	24	11	1
2	80	2	+	≥%50	4.9	21	6	1
3	51	3	-	≥%50	2.5	30	13	1
4	65	1	-	<%50	0.5	36	11	1
5	53	3	+	≥%50	2.9	20	6	1
6	38	3	+	<%50	5.0	22	5	1

n:sayı, LVSİ: lenfovasküler alan invazyonu, MİD: myometrial invazyon derinliği, PTÇ: primer tümör çapı, LN: lenf nodu

## 5. TARTIŞMA

Literatürde endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu tutulumunu inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda tamamına total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomiye ek olarak sistematik bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış 894 endometrioid tip endometrium kanseri hastasında, pelvik lenf nodu metastazı varlığı ve metastatik pelvik lenf nodu sayısının iki veya ikiden daha fazla olmasını; paraaortik lenf nodu metastazı riski açısından bağımsız prediktörler olarak tanımladık. Bu sonuçlar göstermektedir ki, metastatik pelvik lenf nodu sayısı iki veya ikiden daha fazla olduğunda, paraaortik lenf nodu metastazı gelişme riski, diğer hastalara göre 4,4 kat artarken; tek başına pelvik lenf nodu metastazı varlığı ise paraaortik lenf nodu metastazı gelişme riskini 13,1 kat arttırmaktadır.

Günümüzde, endometrium kanserine yaklaşımda lenfadenektomi endikasyonları, lenfadenektominin genişliği ve sağkalım üzerindeki etkileri araştırılmaya devam edilmektedir (37,40). Lenfadenektomiden fayda görmeyeceği düşünülen hastaların introperatif kanama, lenfokist formasyonu, alt ekstremitede lenfödem, şilöz asit ve derin ven trombozu gibi lenfadenektomi komplikasyonlarından korunması gerekirken; lenfadenektomiden onkolojik sonuçlar açısından fayda görecektir hastalarda ise yeterli ve uygun cerrahi yaklaşımın gerçekleştirilmesi gerekmektedir (40,47). Pozitif paraaortik lenf nodu varlığının gösterilmesi ise, paraaortik lenf nodlarını da kapsayacak şekilde genişletilmiş alan radyoterapisi ve/veya sistemik kemoterapi gibi, daha agresif tedavi gerektiren hastaların belirlenmesini sağlayacaktır (15).

Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı için tanımlanan ilk histopatolojik risk faktörleri, tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliğidir (8,40). Paraaortik lenf nodu metastazı için ise en iyi bilinen risk faktörlerinden biri, pelvik lenf nodu tutulumu olmakla birlikte; endometrioid tip dışındaki histolojileri de içeren çalışmalarda, pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların yarısından daha fazlasında, paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır (13,15,16,37,39-41). Pelvik lenf nodu metastazı olmayan hastaların ise sadece

%2'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir (11,84). Sunulan bu çalışmada, pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların %40,7 (33/81)'sinde; pelvik lenf nodu metastazı olmayanların ise %0,5'inde (38/813) paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Paraaortik lenf nodu metastazı için gösterilmiş olan diğer prediktif faktörler ise grade 3 endometrioid histoloji, yüksek serum Ca-125 değeri, nonendometrioid histoloji, derin myometrial invazyon ve LVSİ varlığıdır (40,42,43).

Sarı ve ark., yakın dönemde yayınlanan ve %78,1 (501)'i endometrioid histolojiye sahip olan toplamda 641 hastayı içeren çalışmalarında, pelvik lenf nodu metastazı ve LVSİ varlığını, paraaortik lenf nodu tutulumu için bağımsız prediktif faktörler olarak saptamıştır (40). Endometrioid histolojiye ek olarak şeffaf hücreli, mikst ve seröz histolojiye sahip hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, Turan ve ark. pelvik lenf nodu metastazı ve LVSİ'yi (39); Kang ve ark., derin myometrial invazyon, nonendometrioid histoloji, Ca-125 seviyeleri ve LVSİ varlığını (43); Luomaranta ve ark., derin myometrial invazyon, grade 3 endometrioid ve non endometrioid histolojiyi (42); Altay ve ark., ise metastatik pelvik lenf nodu sayısının iki veya ikiden daha fazla olmasını (41), paraaortik lenf nodu metastazında bağımsız prediktörler olarak tanımlamıştır. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalardan farklı olarak, lenf nodu tutulumu açısından yüksek riske sahip olduğu bilinen nonendometrioid histoloji dışlanarak, sadece endometrioid histoloji değerlendirilmiştir.

Yakın dönemde yapılan, sadece endometrioid tip histolojiyi içeren üç çalışmada, pelvik lenf nodu metastazı ve LVSİ (14-16); bir çalışmada ise pelvik lenf nodu metastazına ek olarak ovaryan metastaz (13), paraaortik lenf nodu metastazı için bağımsız prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır (Tablo 5.1). Bu çalışmalara daha yakından bakacak olursak, Karube ve ark., 355 endometrioid histolojiye sahip hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, pelvik lenf nodu metastazı ve ovaryan metastaz varlığını paraaortik lenf nodu tutulumunda bağımsız prognostik faktörler olarak saptamış ve ek olarak metastatik pelvik lenf nodu lokalizasyonlarını da değerlendirmiştir (13). Bu çalışmada, obturator lenf nodu ve ana iliak lenf nodu metastazı da PALNM ile ilişkili saptanmıştır. Numanoğlu ve ark., evreleme cerrahisi uygulanan 157 hastayı değerlendirmiştir (15). Bu çalışmada, paraaortik lenf nodu tutulumunun, LVSİ ve pelvik lenf nodu metastazı varlığında belirgin

olarak arttığı ve pelvik lenf nodu metastazının, paraaortik lenf nodu tutulumundaki tek bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Solmaz ve ark., ise primer cerrahi sırasında veya rekürrenste lenf nodu tutulumu olan toplamda 827 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, LVSİ ve servikal stromal invazyonu, lenfatik yayılım için; LVSİ ve pelvik lenf nodu metastazı varlığını ise PALNM için bağımsız prediktörler olarak saptamıştır (16).

**Tablo 5.1.** Endometrioid tip endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu metastazı için prediktif faktörleri inceleyen güncel çalışmalar

Yazar	Yıl	Vaka/total hasta (n)	Bağımsız prognostik faktörler	OR
Karube ve ark. (13)	2010	29/355	Pelvik LN metastazı	25,6
			Ovaryan metastaz	7,4
Kumar ve ark. (14)	2014	49/424	Pelvik LN metastazı	24,1
			LVSİ	3,6
Numanoğlu ve ark. (15)	2014	19/157	Pelvik LN metastazı	60,3
			LVSİ	1,02
Solmaz ve ark. (16)	2015	30/516	Pelvik LN metastazı	20,5
			LVSİ	8,1
Mevcut çalışma	2018	39/894	Pelvik LN metastazı	13,1
			Met. pelvik nod sayısı $\geq 2$	4,4

OR: odds oranı, n: sayı, LN: lenf nodu, LVSİ: lenfovasküler alan invazyonu, met: metastatik, ark.: arkadaşları

Sari, M.E., et al., Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. International journal of clinical oncology, 2017. 22(5): p. 937-944.

Endometrioid tip endometrium kanseri hastalarının çoğunda cerrahi morbiditeyi azaltmak amacıyla paraaortik lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabileceğini ve bu hasta grubunun; pelvik lenf nodu tutulumu olmaması, myometrial invazyonun %50'den fazla olmaması ve LVSİ'nin olmaması faktörlerinin üçünü de içerecek şekilde tanımlanabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (13,40,43). Klinik olarak erken evre endometrium kanseri olan ve yaklaşık olarak %90'ı endometrioid histolojiye sahip hastaları içeren bir çalışmada, LVSİ'nin cerrahi yaklaşımdaki önemi gösterilmiş ve LVSİ negatif hastalarda, paraaortik lenf nodu metastazı insidansı %0,5 olarak raporlanmış (85); sadece endometrioid histolojiyi içeren başka bir çalışmada ise LVSİ görülmeyen grupta bu oran %31,6; LVSİ pozitif grupta ise %68,4 olarak raporlanmıştır (15). Sunulan bu çalışmada, LVSİ ve adneksiyal metastaz, tek değişkenli analizde, paraaortik lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olarak bulundu, fakat çok değişkenli analizde sadece pelvik lenf nodu metastazı varlığı ve pelvik lenf nodu sayısı, bağımsız faktörler olarak saptandı. Ek olarak, LVSİ pozitif hastaların %13,5'inde paraaortik metastaz mevcutken; bu oran, LVSİ negatif hastalarda %1,1 olarak saptandı.

Endometrium kanserinde bir diğer önemli konu ise, literatürde %0-6 oranları arasında raporlanan ve uterin korpustan, infundibülopelvik ligamentteki lenfatik kanallar aracılığıyla direkt olduğu hipotezi ortaya atılmış olan, izole paraaortik lenf nodu metastazı varlığıdır (15,84,86). Sunulan bu çalışmada izole paraaortik lenf nodu metastazı %0,7 (6/894) oranında saptanmıştır. Bu hastalardan birinde primer tümör çapı 0.5 cm olan, myometrial invazyon derinliği %50'nin altında, LVSİ negatif, grade 1 tümör bulunması, tümör biyolojisi ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kliniğimizde, endometrium kanserine yaklaşımda lenfadenektomi açısından, nihai patoloji raporu temelinde klasik cerrahi yaklaşımı tercih ediyor olmamız, bu çalışma açısından, tamamına komplet evreleme cerrahisi uygulanmış yüksek sayıda endometrioid histolojiye sahip hastaların değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Bu çalışmanın retrospektif dizaynı ve metastatik pelvik lenf nodu lokalizasyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmemiş olması, en önemli limitasyonlarını oluşturmaktadır. Diğer yandan, biyolojik davranış ve lenfatik yayılım paternleri açısından farklılık göstermeleri nedeniyle endometrioid dışı histolojilerin dışlanarak sadece endometrioid tip endometrium kanserine sahip, benzer demografik karakteristik gösteren homojen bir hasta grubunu içermesi; hastaların tek

merkezde, aynı protokolle opere edilmiş olmaları ve paraaortik lenf nodu metastazında önemli olabilecek çeşitli klinik ve patolojik faktörlerin incelenmiş olması, bu çalışmayı güçlendirmektedir.



## 6. SONUÇ

Bu çalışma, endometrioid tip endometrium kanserinde, pelvik lenf nodu metastazı varlığı ve tutulan pelvik lenf nodu sayısının iki veya ikinin daha üzerinde olmasının; paraaortik lenf nodu tutulumu riskini arttıran bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Bu bulguları doğrulamak için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.





## 7. KAYNAKLAR

1. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. [seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html) .
2. Evans-Metcalf, E.R., et al., Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 1998. 91(3): p. 349-354.
3. Morice, P., et al., Endometrial cancer. *The Lancet*, 2016. 387(10023): p. 1094-1108.
4. Bokhman, J.V., Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 1983. 15(1): p. 10-17.
5. Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009. 105(2): p. 103-104.
6. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. 65(1): p. 5-29.
7. Berek, J.S. and N.F. Hacker, *Berek and Hacker's gynecologic oncology*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Creasman, W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 1987. 60(S8): p. 2035-2041.
9. AlHilli, M.M. and A. Mariani, The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*, 2013. 18(2): p. 193-199.
10. Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 2004. 92(3): p. 744-751.
11. Morrow, C.P., et al., Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 1991. 40(1): p. 55-65.
12. Hirahatake, K., et al., A clinical and pathologic study on para- aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 1997. 65(2): p. 82-87.
13. Karube, Y., et al., Histopathological prognostic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in patients with endometrioid uterine cancer. *Gynecologic oncology*, 2010. 118(2): p. 151-154.
14. Kumar, S., et al., Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecologic*

- oncology, 2014. 132(1): p. 38-43.
15. Numanoglu, C., et al., The prediction of para-aortic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014. 34(2): p. 177-181.
  16. Solmaz, U., et al., Lymphovascular space invasion and cervical stromal invasion are independent risk factors for nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015. 55(1): p. 81-86.
  17. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
  18. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65(2): p. 87-108.
  19. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
  20. Ozgul, N., et al., Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A retrospective analysis of 250 cases. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2018. 28(1): p. 161-167.
  21. Duska, L.R., et al., Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecologic oncology*, 2001. 83(2): p. 388-393.
  22. Sud, S., et al., Clinical characteristics associated with racial disparities in endometrial cancer outcomes: A surveillance, epidemiology and end results analysis. *Gynecologic Oncology*, 2018. 148(2): p. 349-356.
  23. Purdie, D.M. and A.C. Green, Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2001. 15(3): p. 341-354.
  24. Friberg, E., et al., Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. 2007, Springer.
  25. Bartosch, C., B. Clarke, and T. Bosse, Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). *Pathology*, 2018. 50(2): p. 222-237.
  26. Bakkum-Gamez, J.N., et al., Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(1): p. 97-112.
  27. Zannoni, G.F., et al., Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Archiv*, 2010. 457(1): p. 27-34.
  28. Amant, F., et al., Endometrial cancer. *The Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
  29. Lax, S.F., [New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms]. *Pathologie*, 2016. 37(6): p. 500-511.

30. Byron, S.A. and P.M. Pollock, FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer. *Future Oncol*, 2009. 5(1): p. 27-32.
31. Kuhn, E., et al., Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 2014. 38(5): p. 660-665.
32. Hussein, Y.R., et al., Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern Pathology*, 2015. 28(4): p. 505.
33. Levine, D.A. and C.G.A.R. Network, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013. 497(7447): p. 67.
34. Talhouk, A. and J. McAlpine, New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic oncology research and practice*, 2016. 3(1): p. 14.
35. Murali, R., R.A. Soslow, and B. Weigelt, Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*, 2014. 15(7): p. e268-e278.
36. *Textbook of Gynecological Oncology*. 4 th ed, ed. M.G. A Ayhan, P Dursun, N Reed. 2016, Ankara: Güneş Kitabevi.
37. Mariani, A., et al., Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic oncology*, 2008. 109(1): p. 11-18.
38. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up, in *Annals of Oncology*. 2015. p. 16-41.
39. Turan, T., et al., Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. 158(2): p. 274-279.
40. Sari, M.E., et al., Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*, 2017. 22(5): p. 937-944.
41. Altay, A., et al., Analysis of metastatic regional lymph node locations and predictors of para-aortic lymph node involvement in endometrial cancer patients at risk for lymphatic dissemination. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2015. 25(4): p. 657-664.
42. Luomaranta, A., et al., Prediction of para-aortic spread by gross pelvic lymph node findings in patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2014. 24(4): p. 697-702.
43. Kang, S., et al., A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2014. 24(3): p. 513-519.

44. Ayhan, A., et al., Lymph node metastasis in early endometrium cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1989. 29(3): p. 332-335.
45. Mariani, A., et al., Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 2000. 76(3): p. 348-356.
46. Panici, P.B., et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2008. 100(23): p. 1707-1716.
47. Kitchener, H., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*, 2009. 373(9658): p. 125-136.
48. Todo, Y., et al., Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *The Lancet*, 2010. 375(9721): p. 1165-1172.
49. Chan, J.K., et al., Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer*, 2007. 109(12): p. 2454-2460.
50. Cragun, J.M., et al., Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3668-3675.
51. Lutman, C.V., et al., Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecologic oncology*, 2006. 102(1): p. 92-97.
52. Goff, B.A. and L.W. Rice, Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 1990. 38(1): p. 46-48.
53. Barakat, R.R., et al., Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches. *Gynecologic oncology*, 2007. 105(1): p. 150-156.
54. Wright, J.D., et al., Influence of lymphadenectomy on survival for early-stage endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*, 2016. 127(1): p. 109.
55. Kucera, E., et al., Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2000. 49(1): p. 62-66.
56. Wang, X., et al., Clinical factors affecting the diagnostic accuracy of assessing dilation and curettage vs frozen section specimens for histologic grade and depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. 201(2): p. 194. e1-194. e10.
57. Trovik, J., et al., Stathmin overexpression identifies high risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *Clinical cancer research*, 2011: p.

clincanres. 2412.2010.

58. Colombo, N., et al., Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2013. 24(suppl\_6): p. vi33-vi38.
59. Mariani, A., et al., Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*, 2000. 182(6): p. 1506-1519.
60. Korkmaz, V., et al., Comparison of three different risk-stratification models for predicting lymph node involvement in endometrioid endometrial cancer clinically confined to the uterus. *Journal of gynecologic oncology*, 2017. 28(6).
61. Cormier, B., et al., Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecologic oncology*, 2015. 138(2): p. 478-485.
62. Kim, C.H., et al., Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(3): p. 714-9.
63. Eriksson, A.G.Z., et al., Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecologic oncology*, 2016. 140(3): p. 394-399.
64. Clair, C.M.S., et al., Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2016. 23(5): p. 1653-1659.
65. Rossi, E.C., et al., A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(3): p. 384-392.
66. Tropé, C., et al., Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1984. 149(4): p. 379-381.
67. Barrett, R.J., et al., Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 1993. 16(6): p. 494-496.
68. Pectasides, D., et al., Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 2008. 109(2): p. 250-254.
69. Sorbe, B., et al., Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel—long-term follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2008. 18(4): p. 803-808.

70. Decruze, S. and J. Green, Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2007. 17(5): p. 964-978.
71. Pandya, K.J., et al., Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). *American journal of clinical oncology*, 2001. 24(1): p. 43-46.
72. Scott, C.L., E.M. Swisher, and S.H. Kaufmann, Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(12): p. 1397.
73. Soufla, G., S. Sifakis, and D.A. Spandidos, FGF2 transcript levels are positively correlated with EGF and IGF-1 in the malignant endometrium. *Cancer letters*, 2008. 259(2): p. 146-155.
74. Klopp, A., et al., The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*, 2014. 4(3): p. 137-144.
75. Aalders, J., et al., Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstetrics and gynecology*, 1980. 56(4): p. 419-427.
76. ASTEC, T., Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 137.
77. Creutzberg, C.L., et al., Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2011. 81(4): p. e631-e638.
78. Nout, R., et al., Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, 2010. 375(9717): p. 816-823.
79. Randall, M.E., N.M. Spirto, and P. Dvoretzky, Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III): Gynecologic Oncology Group Study No. 122. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 1995(19): p. 13-15.
80. Hogberg, T., et al., Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *European journal of cancer*, 2010. 46(13): p. 2422-2431.
81. Maggi, R., et al., Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *British journal of cancer*, 2006. 95(3): p. 266.
82. de Boer, S.M., et al., Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy

- versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(8): p. 1114-1126.
83. Sohaib, S., et al., Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clinical radiology*, 2007. 62(1): p. 28-34.
  84. Mariani, A., et al., Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecologic oncology*, 2004. 92(3): p. 833-838.
  85. Vaizoglu, F., et al., Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2013. 288(6): p. 1391-1397.
  86. Lecuru, F., et al., Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 1997. 26(4): p. 418-423.

