



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENF NODU
METASTAZ LOKALİZASYONUNUN DAĞILIMI
VE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZINI
PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe YILMAZ ALTAY

Antalya, 2014



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENF NODU
METASTAZ LOKALİZASYONUNUN DAĞILIMI
VE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZINI
PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe YILMAZ ALTAY

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarımnda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK hocam olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU'na, Sayın Prof.Dr. Münire E. AKAR'a, Sayın Prof.Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN'a, Sayın Doç.Dr. Abdullah BOZTOSUN'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya, Sayın Yrd.Doç.Dr. Murat ÖZEKİNCİ'ye, Sayın Yrd.Doç.Dr. N. Utku DOĞAN'a, Sayın Yrd.Doç.Dr. Metin KABA'ya, tez çalışmalarımnda yardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Tayfun TOPTAŞ'a, Uzm.Dr. Cem SANHAL'a, Uzm.Dr. Selen DOĞAN'a ve birlikte çalışma şansına sahip olduğum tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve her zaman bana en büyük desteği veren sevgili eşime, varlığıyla hayatıma anlam katan canım oğluma ve bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan aileme ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Risk Faktörleri	2
2.1.1. Obezite	2
2.1.2. Nulliparite	3
2.1.3. Diabetes mellitus ve hipertansiyon	3
2.1.4. Karşılanmamış östrojen	4
2.1.5. Oral kontraseptif	4
2.1.6. Sigara	4
2.1.7. Irk	4
2.1.8. Tamoksifen	5
2.1.9. Lynch II sendromu (HNPCC)	5
2.2. Semptomlar	6
2.3. Tanı Yöntemleri	6
2.3.1. Dilatasyon ve küretaj, endometrial biyopsi (Pipelle biyopsi)	7
2.3.2. Papanicolaou (Pap) smear	7
2.3.3. Histeroskopi	7
2.3.4. Ultrason	7
2.4. Patoloji	8
2.4.1. Tümör histolojisi	8
2.4.2. Tümör grade'i	9
2.5. Prognostik Faktörler	10
2.6. Tedavi	15
2.7. Takip	20

3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	36
7. ÖZET	37
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Adenoakantoma
AS	Adenosquamos karsinoma
BSO	Bilateral salpingoofektomi
D&C	Dilatasyon ve küretaj
EC	Endometrium kanseri
ER	Östrojen reseptörleri
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GA	Güven aralığı
GnRH	Gonadotropin-releasing hormon
GOG	Jinekoloji Onkoloji Grup
HNPCC	Hereditör nonpolipöz kolon kanseri
HRT	Hormon replasman tedavisi
IMA	İnferior mesenterik arter
LN	Lenf nodu
LVI	Lenfovasküler boşluk tutulumu
m-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
MPA	Medroksiprogesteron asetat
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NPV	Negatif prediktif değer
OR	Odd's oranı
Pap	Papanicolaou
PPaLND	Pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu
PPV	Pozitif prediktif değer
PR	Progesteron reseptörleri
RF	Risk faktörleri
SC	Seröz adenokarsinom
SHBG	Seks hormon bağlayıcı protein
TH	Total histerektomi
USPC	Uterus seröz papiller karsinom

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Endometrium kanseri risk faktörleri	3
2.2. EC’inde prognostik faktörler	10
2.3. FIGO 2009 EC evrelendirmesi	11
2.4. EC’inde 5 yıllık sağkalım oranı	11
2.5. EC’inin evrelere göre dağılımı	11
2.6. Grade ile LN metastaz ilişkisi	12
2.7. Myometrial invazyon ve LN metastaz ilişkisi	12
2.8. Grade ile evre 1 hastalardaki myometrial invazyon ilişkisi	13
2.9. Evre 1 EC’inde adjuvan tedavi	16
2.10. Evre II, III ve IV EC’inde adjuvan tedavi	17
2.11. Tümör farklılaşması ile reseptör bulunmasının ilişkisi	18
2.12. Reseptör içeriği ile progesteron tedavisine cevap arasındaki ilişki	18
2.13. Erken evre endometrium kanserinde fertilite koruyucu yaklaşım çalışmaları	19
4.1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri	25
4.2. Paraaortik LN metastazını öngördüren faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	26
4.3. Lenfatik bölgelere göre metastatik lenf nodu lokalizasyonları	27
4.4. Lenfatik yayılım üst noktasına göre metastatik LN yerleri	28

1. GİRİŞ

Endometrium kanserinin (EC) optimal cerrahi tedavisi ile ilgili tartışmalardan birisi lenfadenektominin rolü ve genişliğidir. Lenfadenektomi, hastalığın evresinin ve dolayısıyla adjuvan tedavi gereksiniminin saptanmasını sağlar, bunun yanı sıra muhtemel terapötik bir etkiye de sahip olabilmesi açısından önemlidir (1-3). Lenfadenektomi, lenf nodu (LN) metastazının saptanmasında en etkin yöntemdir.

Erken evre EC hastaları 5 yıllık %90 sağkalım oranı ile iyi bir prognoza sahiptir. Ancak, tümör bölgesel LN'larına yayıldığı zaman bu oran %57'ye kadar düşmektedir (4). Ayrıca, paraaortik LN tutulumu, pelvik LN tutulumundan daha kötü bir prognozla ilişkilidir (5). LN metastaz riski; histolojik tip, derin myometrial invazyon ve lenfovasküler alan tutulumu (LVSI) gibi uterin risk faktörleri ile anlamlı olarak ilişkilidir (6). Yaygın olarak kabul edilen görüşe göre, lenfadenektomi düşük riskli olarak kabul edilen bazı seçilmiş hastalarda (yüzeyel myometrial invazyon, grade 1-2 tümör, endometrioid histoloji) hastalığın prognozu üzerine olumsuz bir etkisi olmaksızın ihmal edilebilir (7,8). LN metastazı için yüksek riskli hastalarda ise kombine pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu (PPaLND) sağkalımı arttırabilir (9). Lenfadenektomi, güncel pratikte, sadece sınırlı bir pelvik LN örneklemesinden, sistematik pelvik lenfadenektomi, pelvik-alt paraaortik lenfadenektomi (inferior mezenterik arter seviyesine kadar), ve renal ven seviyesine kadar sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektomiyi (PPaLND) içeren farklı şekillerde uygulanmaktadır. EC'inde LN metastazının düşük ama önemsiz olmayan insidansı, lenfadenektomi pratiğindeki bu farklılıkların majör nedenidir.

EC'inde bölgesel LN metastazını öngördüren faktörlerin analizini içeren birçok çalışma bulunmakla birlikte bunların çok azı paraaortik LN'larına odaklanmıştır (10,11). Bu çalışmamızda, metastatik lenf nodlarının lokalizasyonlarını saptamayı ve spesifik olarak paraaortik LN metastazını öngördüren faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

EC, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın genital sisteme özgü kanserler içinde en sık görülen malignite iken, kadınlarda görülen en sık 4. kanserdir. Tüm kanserler içinde ise 7. sıradadır (12). Endometrium karsinomu insidansındaki artış son 30 yılda belirginleşmiştir. EC'inin artış nedeni ne olursa olsun, bu artış, EC'ini önemli hale getirmiştir. Ülkemizde de globacan verilerine göre en sık rastlanan jinekolojik kanserdir.

EC reproduktif ve menopoz yıllarında oluşabilir. Uterin korpus adenokarsinomu olan hastalar için ortalama yaş 63'tür. Hastaların çoğu 50- 59 yaşları arasında bulunmaktadır. Kadınların yaklaşık %5'i 40 yaşından önce, %20-%25'i menopoz öncesi tanı almaktadır (4). Yaş, endometrium kanseri ve kompleks hiperplazi için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Yetmiş yaş üstü bir kadında vajinal kanama varsa bu kadının endometrium kanseri olma olasılığı %50'dir. Eğer bu kadın aynı zamanda nullipar ve diabete sahipse risk %87'ye yükselmektedir (13).

2.1. Risk Faktörleri

EC için birçok risk faktörü vardır. MacMahon bunları 3 kategoriye ayırmaktadır (14, 15).

- 1- Normal anatomi ve fizyolojinin varyantları (Obezite, nulliparite, geç menopoz ve erken menarş),
- 2- Lynch sendromu,
- 3- Dış karsinojen maddelere maruz kalma (Tamoksifen, östrojen).

Eğer bir hasta nullipar, obez ve menapoza 52 yaş veya üzeri girmişse EC riski 5 kat artmıştır (14, 15).

2.1.1. Obezite

EC'li hastalarda bel-çevre oranı, karın-kalça oranı, suprailiak-kalça oranı kontrol gruplarına göre fazla bulunmuştur. Bu oranlar arttıkça endometrium kanseri rölatif riskinin arttığı belirtilmiştir. Üst gövdede bulunan yağ oranı EC'inde önemli bir risk faktörüdür. Hem vücut ağırlığı, hem de bel-kalça oranı

fazla olanlarda risk 5.8 kat artmaktadır. Üst vücut yağ oranı arttıkça seks hormon bağlayıcı proteinin (SHBG) baskılanmaktadır. SHBG azaldıkça proteine bağlı olmayan endojen estradiol artmaktadır (16).

Tablo 2.1. Endometrium kanseri risk faktörleri (15).

Risk faktörleri	Risk
Obezite	2.5-4.5 kat
Nulliparite	
1 çocukla karşılaştırıldığında	2 kat
5 çocukla karşılaştırıldığında	3 kat
Geç menopoz	2.4 kat

EC’inde diyet alışkanlıkları da önemlidir. Vejeteryan postmenopozal kadınlarda SHBG seviyesinin yüksek olduğu ve östriol, total östrojen ve prolaktin seviyelerinin düşük olduğu görülmektedir. Et, yumurta, fasulye, yağ ve şeker tüketim sıklığı ile risk artmaktadır. Taze meyve, tam tahıllı ekmek, makarna tüketenlerin ise EC’inden korundukları saptanmıştır. Askorbik asid ve beta karoten alımının artması riskin azalmasına neden olmaktadır (17).

2.1.2. Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Nulliparlarda, beş ve daha fazla doğum yapmış kadınlara göre risk 3 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise, risk daha da artmaktadır. Meme kanserinde olduğunun aksine endometrial kanser ilk doğum yapıldığı yaşla bağlantılı değildir (18). Bununla birlikte son doğumdaki yaşın ileri olması bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir (19).

2.1.3. Diabetes mellitus ve hipertansiyon

Diyabet, çoğunlukla EC’i ile birliktelik gösterir. İnsülin benzeri growth faktör 1’in yüksek seviyeleri, fazla miktardaki östrojenle birleştiğinde EC’i riskinde artışa ve neoplastik potansiyele sahip olmaktadır (20).

Hipertansiyon, obez hastaların çoğunda bulunmaktadır ancak hipertansiyon kendi başına anlamlı bir risk faktörü değildir. EC’li hastaların %25’inde hipertansiyon veya aterosklerotik kalp hastalığı bulunmaktadır (20).

2.1.4. Karşılanmamış östrojen

Tek başına östrojen, kullanım süresi ve doz bağımlı olarak endometrium kanser riskinde artışa neden olmaktadır (21,22). Progestin eklenmesi rölatif riskin azalmasını sağlar (23). Östrojen kullanan kadınlarda, multiparite ve obezite gibi risk faktörleri, hastalığın evresi ve histolojik derecesi daha düşüktür. Östrojen kullananlarda, kullanmayanlara göre daha az myometrial invazyon mevcuttur, berrak hücreli karsinom ve adenoskuamoz karsinom gibi kötü prognostik faktörler daha az sıklıktaadır. Sonuç olarak, östrojen kullananlarda sağkalım oranlarının östrojen kullanmayanlara göre daha iyi olduğu görülmektedir (24).

2.1.5. Oral kontraseptif

Kombine oral kontraseptif kullanımı EC riskini azaltmaktadır. Bu koruyucu etki, en az 12 ay oral kontraseptif kullanan kadınlarda meydana gelmekte ve oral kontraseptif kullanımından sonraki 10 yıl boyunca koruyuculuk devam etmektedir. Koruma, nulliparlarda daha belirgindir (25- 27).

2.1.6. Sigara

Sigara kullanımı EC riskini azaltmaktadır. Her gün bir paket sigara içildiğinde rölatif risk %30 azalmakta, günlük paket sayısı birden fazla ise risk bir %30 daha azalmaktadır. Bu azalmış riskin olası nedeni, periferik aromatzasyonu engellemesidir (28). Sigaranın etkisi, menstrüel durum veya eksojen östrojen alımından bağımsızdır. Sigaranın riski azaltma etkisi kilolu kadınlarda daha belirgindir (29,30).

2.1.7. Irk

Siyahi kadınlar ile karşılaştırıldığında insidans ve sağkalım beyaz kadınlarda daha yüksektir. İnsidans siyahilerde %30 daha az, mortalite %26 daha fazladır. Kemoterapiye genel yanıt siyahilerde daha düşüktür. Afro-Amerikan kadınların büyük çoğunluğunda tanı yaşı 70'in üzerindedir, kötü prognostik faktörler daha fazladır. Histolojik tiplerden berrak hücreli ve papiller seröz karsinom daha çok bulunmaktadır. Siyahi kadınlarda, beyaz kadınlara göre, ilerlemiş hastalık, yüksek grade, vasküler alan tutulumu, derin invazyon, lenf nodu metastazı daha fazladır (31).

2.1.8. Tamoksifen

Tamoksifen, meme kanserini önlemek veya tedavi etmek için kullanılmaktadır. İlk olarak 1970'lerin başlarında üretilmiş ve 1978'de FDA tarafından postmenopozal kadınlardaki meme kanseri tedavisi için onaylanmıştır. Antiöstrojenik olarak bilinmesine rağmen, zayıf östrojenik özellikleri de vardır (32). Plasebo kullanan kadınlara göre, tamoksifen kullanan meme kanserli hastaların diğer memesinde ikinci bir kanser gelişme insidansını azaltmaktadır. Meme kanseri rekürrensini ve mortaliteyi azaltmaktadır. Ayrıca, meme kanseri gelişmesini önlemede de yarar sağlamaktadır (33,34).

Tamoksifen alanlarda endometrium kanseri gelişmesi rölatif riski 2.3'tür (35). Tamoksifen de östrojen gibi olumlu prognostik faktörlerle birlikte. Tamoksifen kullananlarda, ultrason ile endometrial kalınlık %84 5mm ve daha fazla iken, tamoksifen kullanmayanlarda bu oran %19'dur (endometrial kalınlığın 10 mm'den fazla olması ise sırasıyla %51 ve %8 oranında). Tamoksifen kullananlarla kullanmayanlar arasındaki en önemli farklılık polip bulunma sıklığıdır. Tamoksifen kullananlarda polip sıklığı %18 iken, kullanmayanlarda %0'dır (36). Tamoksifen kullananlarda uterin volümde artış, endometriozis, uterin arter kan akışında düşük direnç, fokal periglandüler stromal hücrelerin yoğunlaşması ve epitelyal metaplazisi daha sıktır. Tamoksifen kullananlarda malignite %2-3 oranında saptanmıştır (37,38). Tamoksifen kullanan tüm kadınların yıllık jinekolojik kontrol yaptırmaları önerilmektedir (34,35,37,38).

2.1.9. Lynch II sendromu (HNPCC)

EC vakalarının çoğu sporadik olmakla birlikte, herediter nonpolipoz kolon kanseri (HNPCC) ile birlikte kalıtsal EC vakaları saptanmıştır. Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, DNA tamir gen (MSH2, MLM1 ve MSH6) mutasyonu ile oluşmaktadır (39). HNPCC tüm kolorektal kanserlerin sadece %1-5'inde mevcuttur. Ancak HNPCC hastalarının tüm yaşamları boyunca kolon kanserine yakalanma riski %39-%54, EC'ine yakalanma riski ise %30-%61'dir (40). Bu hastalarda over kanseri ve diğer nonjinekolojik kanser risklerinde de artış mevcuttur. Endometrium ve over kanseri, kolon kanserinden daha önce ortaya çıkmaktadır (41,42).

Ailesinde veya kendisinde erken başlangıçlı (50 yaşından önce) kolon kanseri öyküsü, erken başlangıçlı (premenopozal veya 50 yaşından önce) EC'i öyküsü, 2 veya daha fazla HNPCC ile ilişkili kanser öyküsü varsa, kişi mutlaka HNPCC yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalığı olan bireylerin 25 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir kolonoskopi yaptırması önerilmektedir. Endometrial kanser açısından, 25-35 yaşlarından itibaren kadınlar ultrason ve endometrial örnekleme ile takip edilmelidirler. Eğer hastanın çocuk istemi yoksa endometrium ve over kanseri için yüksek risk taşıyan hastalarda uterus ve overlerin çıkartılması da bir seçenektir (43).

2.2. Semptomlar

Anormal vajinal kanama en sık semptomdur (%80 - %90). Bir menstrüal siklusa 2 veya daha fazla kanama olması, postmenopozal kanama, sıklık ama anemiye neden olacak kadar fazla kanama, menstrüal siklus arasında lekelenme şeklindeki kanamalar anormal kanama olarak kabul edilmektedir (44,45).

Asemptomatik kadında endometrium kanseri için rutin tarama önerilmemektedir. HRT (hormon replasman tedavisi) alan kadınlarda, anormal kanamaları olmadıkları sürece, tedaviye başlamadan veya tedaviyi aldıkları sürede endometrial biyopsi alınmasına gerek yoktur. Uterin kanaması olan tüm postmenopozal kadınlar EC açısından araştırılmalıdır (46,47,48). Bu hastaların sadece %20'sinde endometrial kanser saptanmaktadır (49). Menopozdan sonra yaş ilerledikçe EC'e bağlı uterin kanama olma olasılığı artmaktadır. Perimenopozal dönemde menstrüal kanama gittikçe daha az ve daha uzun aralıklarla olmaya başlar. Daha farklı kanama şekilleri akla endometrial kanseri getirmelidir.

2.3. Tanı Yöntemleri

Anormal uterin kanaması olan kadında ilk yapılacaklar; anemnez, fizik muayene, transvajinal ultrason ve endometrial örneklemedir (50,51,52). Semptomatik postmenopozal hastalarda ilk tanı tekniği olarak endometrium örnekleme tercih edilmektedir. Eğer histolojik bulgular negatif ise hasta gözlem

altına alınır. Negatif çıkan endometrial örneklemeye rağmen hasta semptomatik ise Dilatasyon ve küretaj (D&C) yapılır (47,48,49).

2.3.1. Dilatasyon ve küretaj, endometrial biyopsi (Pipelle biyopsi)

Anestezi ve hospitalizasyona gerek olmamasından dolayı çoğu kişi endometrial örnekleme için ofis prosedürü kullanmaktadır (53). EC tespitinde endometrial biyopsi doğruluğu yaklaşık olarak %90'dır (54). Ayaktan endometrial kavite örneklemede kullanılmak üzere birçok ticari kanül mevcuttur. Endometrial biyopsi ve D&C EC'yi teşhis açısından eşdeğerdir (55). D&C eskiden beri endometrium kanserini ekarte etmede en iyi yöntem olmuştur (56). Histerektomi sonrası tümör grade'inin endometrial biyopside, D&C materyalinden daha düşük çıktığı görülmüştür. Semptomatik hastada patolojik değerlendirme için yetersiz örnek alınmışsa veya hiç örnek elde edilememişse mutlaka D&C yapılmalıdır (57).

2.3.2. Papanicolaou (Pap) smear

Pap smear, endometrial kanserde servikal hastalık teşhisinde olduğu kadar efektif değildir. Endometrium adenokanserine sahip hastaların sadece üçte birinde anormal servikal sitoloji saptanmıştır (52).

2.3.3. Histeroskopi

Histeroskopi endometrial kanser tanısını koymada ve hastalığın derecesini saptamada yardımcı olarak önerilmiştir. Eğer biyopsi sonucu negatif ve daha ileri araştırma gerekli ise histeroskopi ile devam edilmektedir. Patolojik lezyonun direkt görülmesini ve oradan biyopsi alınmasını sağlama, polip, fibroid gibi diğer tanıları belirleme ve ayaktan yapılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Endometrial kanser tanısında doğruluğu oldukça yüksektir ve anormal kanama ile gelen hastada klinik olarak yarar sağlamaktadır. Histeroskopide ayrıca endoservikal kanal değerlendirilebilmektedir (58).

2.3.4. Ultrason

Ultrasonun düzensiz kanaması olan, özellikle postmenopozal kadınlarda tanı aracı olarak kullanılması önerilmektedir (59-61). Çoğu çalışma, ultrason ile endometrial kalınlık ince (≤ 4 mm) ise endometrial örneklemenin gerekli olmadığı,

atrofik endometriumun mevcut olduğu belirtmektedir. Endometrial kalınlık ≤ 4 mm ise %0.6 oranında endometrium kanseri saptanmıştır. Endometrial kalınlık ≥ 5 mm ise bu oran %18.7, ≥ 5 mm ve hastada atipik hiperplazi varsa %20.2'dir (62).

2.4. Patoloji

Endometrium kanseri bölgesel lenf nodlarına, pelvis veya vajinaya direkt yayılım, embolizasyonla ve hematogen yolla uzak organlara yayılım gösterebilir. Yayılım riski tümör grade, myometrial invazyon ve histolojik tip gibi faktörlere bağlıdır (63). Endometrioid tip adenokarsinoma, genellikle atipik endometrial hiperplazi zemininde gelişen, en yaygın görülen histolojik tiptir (64).

2.4.1. Tümör histolojisi

Endometrioid tip

Bu tümöre sahip hastalarda, özellikle grade 1-2 lezyonu ve hiperplazisi olanlarda, etyolojide hiperöstrojenizm vardır (65). Adenokarsinoma farklılaşma derecesi (hafif, orta ve şiddetli, ya da grade I-III) prognostik açıdan önemlidir ve FIGO cerrahi evrelemede yeri vardır. Endometrium kanseri %60-65 bu alt tiptedir (66).

Adenosquamos tip

Squamos komponentin endometrium adenokarsinoma ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (67,68). Eskiden eğer squamos komponent benign ise adenoakantoma (AA), malign ise adenosquamos karsinoma (AS) olarak adlandırılmaktaydı. AA iyi prognoz, AS kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte idi (69-71). Bugünlerde, squamos komponentin farklılaşması yerine glandüler komponentin farklılaşmasının prognostik açıdan daha önemli olduğunu belirtmektedirler (72).

Papiller seröz tip

Seröz adenokarsinom (SC) aynı zamanda uterus seröz papiller karsinom (USPC) olarak da adlandırılır (73). Tüm adenokarsinomaların %10'undan azını oluşturmaktadır. Ancak oldukça agresif seyretmektedir. Yaygın görülen diğer

türlerin aksine USPC hiperöstrojenizm ile ilişkili değildir ve atrofik endometrium zemininde gelişir. Yaşlı ve siyahi kadınlarda daha yaygın görülür. Çoğu UPSC tümör anöploiddir. Seröz kanserler saf veya diğer histolojik tipleri (endometrioid, berrak hücreli, karsinosarkoma) ile karışık halde olabilir. Tanı anında bile, evre 1 UPSC tümörlerin ekstrauterin yayılımları olabilmektedir (74-78).

Berrak hücreli karsinom

Nadir bulunan bir tiptir. Bazı yazarlar mezonefritik tip hobnail hücrelerin bu türün bir parçası olduğunu belirtirken bazıları ise bu histolojik tipin berrak hücreli tipin dışında da bulunduğunu belirtmektedir (79, 80). Berrak hücreli karsinomalar kötü prognozludur. Evre 1’de bile 5 yıllık sağkalım sadece %44’dür (81,82).

2.4.2. Tümör grade’i

Tümör grade’i hastalığın prognoz ve tedavi planlamasında oldukça önemlidir. Konvansiyonel olarak yapısal grade baz alınmalıdır.

EC’inde FIGO’nun Grade tanımlaması (1989)

Yapısal grade, solid tümörün büyüklüğü ile ilgilidir.

Grade 1; Tümör büyüklüğünün %5’inden azında solid tümör vardır.

Grade 2; %6-50 oranında solid tümör içerir.

Grade 3; Neoplastik hücrelerin %50’sinden fazlasında solid kitle vardır.

Grade 1; İyi diferansiye, fazla östrojen ile ilişkili, hiperplastik endometriuma benzer, genellikle iyi prognozludur.

Grade 2; Orta diferansiye, ara bir prognoza sahiptir.

Grade 3; Kötü diferansiye, normal endometriuma benzemeyen, genellikle kötü prognozludur (83).

2.5. Prognostik Faktörler

Histerektomi ve LN diseksiyonunu takiben, nüks riskini öngörmek ve optimal tedaviyi belirlemek için klinik ve patolojik özellikler kullanılmaktadır. EC için prognostik değere sahip birçok faktör tespit edilmiştir.

Tablo 2.2. EC’inde prognostik faktörler (84,85).

Histolojik tip
Histolojik farklılaşma (grade)
Evre
Myometrial invazyon
Peritoneal sitoloji
Lenf nodu metastazı
Adneksial metastaz
Servikal tutulum

Hastalığın evresi

EC’i 1988’den önce, uterus boyutu ve hastalığın klinik yayılımına bakılarak klinik olarak evrelendirilmekte idi. Hastalığın klinik olarak yayılımı ile ameliyat sonrası evlendirme arasında önemli derecede farklılıklar olmasından dolayı 1988’de FIGO tarafından cerrahi patolojik evreleme kabul edilmiştir (86). Bu FIGO evreleme sistemi 2009’da yeniden bazı değişikliklerle güncellenmiştir (Tablo 2.3) (87).

Malign hastalıklarda evreleme, tümörün boyutunu ve yayılımını sınıflandırarak prognostik değerini bulmak için tasarlanmıştır (88, 89). Hastalığın evresi ile sağkalım oranı bağlantılıdır (90). FIGO’ya (1988) göre evre ile 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 2.4’de belirtilmiştir (91). EC’i yaklaşık %75 hastada uterusa sınırlıdır (Tablo 2.5) (64).

Tablo 2.3. FIGO 2009 endometrium kanseri evrelendirmesi (87).

Evre	Kriter
Evre I	Tümör korpus uteri içine sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok ya da %50 den az
IB	Myometrial invazyon %50 veya daha fazladır.
Evre II	Servikal stromal invazyon varlığı, tümör uterus dışına çıkmamış
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
IIIA	Seroza ve/veya adneks invazyonu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC 1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC 2	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz
IV A	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
IV B	İnguinal LN ya da uzak metastaz vardır.

Tablo 2.4. Endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı (91).

Evre	Hasta sayısı (n)	5 yıllık sağkalım (%)
IA	1063	91
IB	2735	90
IC	1219	81
IIA	364	79
IIB	426	71
IIIA	484	60
IIIB	73	30
IIIC	293	52
IVA	47	15
IVB	160	17

Tablo 2.5. Endometrium kanserinin evrelerine göre dağılımı (64).

Evre	Hasta (n, %)
I	3839 (73)
II	574 (11)
III	694 (13)
IV	166 (3)

Lenf nodu metastazı

LN metastazı (Evre 3C) prognostik ve terapotik öneme sahiptir (90,92). Tümör invazyonu ve tümör grade'i arttıkça LN metastaz sıklığı da artmaktadır (93). Cerrahi evreleme yapılan hastaların yaklaşık %10'unda nodal metastaz bulunmaktadır. Sadece klinik şüpheli LN'ları çıkartıldığı zaman %1-3 hastada LN metastazı saptanmaktadır.

LN metastazı olan hastaların 3 ve 5 yıllık sağkalımları %50 ve %75 iken, LN metastazı olmayanlarda %80 ve %95'tir. LN rezeksiyonunun kapsamı ve çıkarılan LN sayısı da önemlidir.

Tablo 2.6. Grade ile LN metastazı ilişkisi (6).

Grade	Pelvik LN (n, %)	Paraaortik LN (n, %)
G1 (180)	5 (3)	3 (2)
G2 (288)	25 (9)	14 (5)
G3 (153)	28 (18)	17 (11)

Tablo 2.7. Myometrial invazyon ve LN metastazı ilişkisi (6).

İnvazyon	Pelvik LN (n, %)	Paraaortik LN (n, %)
Sadece endometrium	1 (1)	1 (1)
Yüzeyel kas	15 (5)	8 (3)
Orta kas	7 (6)	1 (1)
Derin kas	35 (25)	24 (17)

Myometrial invazyon

Evre I hastalık için myometrial invazyon önemli bir prognostik faktördür (94,95). Evre I hastalarda rekürrens direkt olarak myometrial invazyonla ilişkilidir (90). Myometrial invazyon arttıkça sağkalım azalmaktadır. Tümörün uterin serozaya yakınlığı da önemlidir. Uterin serozanın 5 mm yakın invazyon olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %65 iken, tümörü uterin serozadan 10 mm uzaklıkta olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %97'dir (92).

Servikal tutulum

Servikal tutulum, genellikle, hastalığın ekstrauterin yayılımı veya lokal rekürrens riski için belirteçtir. Alt uterin segment tutulumu olan hastalarda pelvik ve paraaortik lenf metastazı fundal tutulumu olanlara göre fazladır (96,97).

Adneksial tutulum

EC'lilerde %5 adnekslere metastaz vardır (98). Adneksial veya serozal tutulumu olan hastalar Evre IIIA olarak adlandırılır ve peritoneal nüks ile rekürrens riski fazladır. Adneksial tutulumu olanlarda %32 pelvik ve %20 paraaortik LN metastazı vardır. Grade, invazyon derinliği, servikal tutulum adneksial metastazla ilişkilidir (99).

Tümör grade

Tümör grade'i ile sağkalım ters orantılıdır. Tümör grade'i arttıkça sağkalım azalır. Grade diğer prognostik faktörlerle de koreledir. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça myometrial invazyon derinliği artmaktadır (85).

Tablo 2.8. Grade ile evre 1 hastalardaki myometrial invazyon ilişkisi (92).

Myometrial invazyon	G1 %	G2%	G3%
Yok	24	12	11
Yüzeyel	53	45	35
Orta	12	24	16
Derin	10	20	42

Lenfovasküler alan tutulumu (LVSI)

LVSI bağımsız önemli bir prognostik faktördür. Kötü diferansiye, derin invazyonlu hastalarda daha çok bulunabilen bir bulgudur. Vasküler alan tutulumu olanlarda rekürrens %44, olmayanlarda ise bu oran %2'dir. LVSI postoperatif radyoterapi tedavi başarısızlığı ile ilişkili bir faktördür (100).

Tümör boyutu

Tümör boyutu bağımsız bir prognostik faktördür. İki cm'den küçük tümörler LN metastazı için düşük risklidir (101).

Peritoneal sitoloji

Peritoneal sitolojinin önemi tartışmalıdır. Periton sitoloji örneği pozitif ise, genellikle, bilinen diğer kötü prognostik faktörler de tespit edilmektedir (102-104). FIGO 1988’de pozitif periton sitoloji Evre IIIA olarak belirtilirken FIGO 2009’da sitoloji evreleme sisteminden çıkartılmıştır. Ancak yine de operasyonda sitoloji örneğinin alınması ve sitolojik durumun belirtilmesi önerilmektedir (87). Pozitif sitoloji ile ekstreuterin hastalık arasında yüksek korelasyon vardır (105-108).

Hormon reseptörleri

Progesteron reseptör pozitifliği, EC’inde önemli bir bağımsız faktördür. Progesteron reseptör durumu olmadığında, östrojen reseptörü bağımsız bir prognostik faktördür, ancak progesteron reseptörü kadar önemli değildir. Hormon reseptör durumu grade’e ışık tutmaktadır (109,110).

Sitogenetik çalışmalarda, yaklaşık %80 normal DNA, %20 anöploidi saptanmıştır. Anöploidi olan kısım genellikle yüksek grade, ekstreuterin hastalık, yüksek riskli histolojik tip ve kötü prognozla ilişkilidir. RAS gen ailesi, EC’inde %10-30 oranında bulunur. EC’li hastaların %10-15’inde ERBB-2 protein (HER2/neu) overekspresyonu vardır. Bu daha çok yüksek dereceli veya ileri evre tümörlerde görünmektedir. FMS onkojeni, makrofaj koloni sitümile edici faktör (m-CSF) reseptör olarak hizmet eden bir tirozin kinaz kodudur. FMS salınımı, yüksek grade, derin invazyon ve ileri evre hastalık ile koreledir. TP53, insan kanserlerinde en sık görülen tümör supresyon gen mutasyonudur. EC’lerinin %10-%30’unda görülür. PTEN mutasyonu EC’li hastaların %30-%50’sinde bulunmaktadır. EC’de tanımlanan en sık moleküler genetik değişikliktir. Mikrosatellit insitabiliteyi sergileyen EC’ler, tip 1 olma eğilimindedir ve genelde iyi prognoza sahiptir. Tip 1 EC’ler, genelde obez, nullipar kadınlarda gözlenir. İyi diferansiye, yüzeysel invazyonlu ve iyi prognozludurlar. Bu tümörler ayrıca diploid, düşük alleik imbalance, K-RAS, MLH1 metilasyon ve PTEN moleküler değişikliklere sahiptirler. Kötü prognostik özellikleri olan Tip 2 endometrial kanserler, anöploidi, yüksek alleik imbalanse, K-RAS, TP53 ve HER2/neu değişikliklerine sahiptir (111).

2.6. Tedavi

Cerrahi tedavi

Endometrial kanserin primer tedavisi cerrahidir (112). Histerektomi vajinal, abdominal, laparoskopik (asiste veya total) veya robotik cerrahi şekilleri ile yapılabilir. Çoğu endometrial kanserli hastanın cerrahi olarak değerlendirilmesi; peritoneal boşluğun incelenmesi, sitoloji için batın yıkama sıvısı alınması ve pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ile birlikte histerektomi içerir. Histerektomi ekstrasfasial olmalıdır. Endometrial kanser tedavisinde TH (total histerektomi) + BSO (bilateral salpingooferektomi) tedavinin esas parçasıdır (113). Adnekslerin çıkartılması önemlidir, çünkü endometrial kanserin yaklaşık %5’inde overlere veya fallop tüplerine metastaz olduğu saptanmıştır (98). Ayrıca senkron over ve endometrium kanseri de özellikle genç hastalarda seyrek değildir. Vajinal histerektomi, seçilmiş hastalarda (morbid obez, önemli kardioplumoner komorbid hastalığı olan, ilerlemiş yaş) ve uygun uterus özellikleri (düşük dereceli lezyonlar, küçük uterus) olanlarda yapılabilir (114,115). Lenf nodu durumu prognostik açıdan önemlidir. Bugün için hangi hastada (hepsi, hiçbiri, bazıları) lenfadenektominin yarar sağladığı ve tekniğin hangisi olması (pelvik, pelvik-paraaortik, paraaortiğin seviyesi) konusunda tartışmalar vardır. Yaş, endometrial materyaldeki histoloji, grade, LVSI durumu ve görüntüleme yöntemlerindeki bulgular (tümör büyüklüğü, myometrial invazyon, servikal tutulum, LN tutulumu), intraoperatif frozen çalışmadaki histoloji, grade, myometrial invazyon veya sentinal lenf nodu örneklemesi ve postoperatif nihai patoloji sonucuna bakılarak lenfadenektomiye karar verilmesi gibi çok farklı yaklaşımlar bulunmaktadır (116,117,118). Diseksiyonun üst sınırı bazı ekollere göre inferior mesenterik arterdir (IMA), bazılarına göre ise de üst sınır renal ven seviyesidir. İzole paraaortik lenf nodu metastaz oranı %5’ten azdır. Grade 1 - 2 tümörü olanlarda, tümör boyutu 2 cm’den az olanlarda ve myometrial invazyon %50’den az olanlarda pozitif paraaortik lenf nodu metastazı ihmal edilebilir. Düşük riskli gruplarda paraaortik lenf nodu diseksiyonunun yararı olmadığı, yüksek riskli hastalarda ise terapötik rolü olduğu belirtilmektedir (6,119). Yüksek riskli hastalarda 11’den fazla lenf nodu çıkartılması sağkalımı arttırmaktadır (120). Büyümüş lenf nodları tamamen çıkartılan hastalarda, cerrahi sonrası rezidü

tümörlü lenf nodu kalan hastalara göre sağkalım daha iyidir. Pelvik lenfadenektomide paraaortik lenfadenektomiye göre morbidite daha azdır ve metastazların %97-99'u saptanmaktadır (121). Ancak %1-3 oranında skip metastaz atlanabilir. Sadece pelvik lenfadenektomide paraaortik lenf nodlarının durumu bilinmediği için gereğinden fazla veya az tedavi verilmesine neden olabilir (3). Servikal tutulum varsa, radikal histerektomi yapılması uygun olacaktır (122). Laparoskopik lenf nodu diseksiyonu, beceri kazanmış ellerde, hastanede kısa yatış süresi ve ameliyat sonrası hızlı iyileşme gibi avantajlara sahiptir. Laparoskopik cerrahi evreleme endometrium kanseri olanlarda güvenle uygulanabilir (123). Ancak veriler sağkalım ve rekürrens açısından cerrahi teknikler arasında farklılık olmadığını göstermektedir (124).

Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, EC için adjuvan tedavinin dayanak noktasıdır (125). Rekürrens riski yüksek olan hastalara postop radyoterapi verilmektedir (126,127). Vajinal brakiterapi ile pelvik radyoterapi alanlar arasında 5 yıllık sağkalımda farklılık saptanmamıştır (128-130). Evre I EC'de rutin pelvik radyoterapi kullanımının sağkalıma avantaj sağlamadığı ve tedavinin faydasının toksisite ve morbidite ile dengelendiğini belirtilmiştir (131,132,133). Orta riskli erken evre EC'li hastalar sadece vajinal brakiterapi ile tedavi edilebilir (128). LN diseksiyonu yapılmayan hastalarda vajinal brakiterapide pelvik başarısızlığın daha fazla olduğuna dikkat edilmelidir (134).

Tablo 2.9. Evre I endometrium kanserinde adjuvan tedavi (132,135).

	G1	G2	G3
Evre IA RF (-)	Gözlem	Gözlem/vajinal brakiterapi	Gözlem/vajinal brakiterapi
Evre IA RF (+)	Gözlem/vajinal brakiterapi	Gözlem/vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT	Gözlem/vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT
Evre IB RF (-)	Gözlem/vajinal brakiterapi	Gözlem/vajinal brakiterapi	Gözlem/vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT
Evre IB RF (+)	Gözlem/vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT	Gözlem/vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT	Pelvik RT ve/veya vajinal brakiterapi +/- KT

Risk faktörleri (RF)= grade, yaş, LVSI, tümör boyutu, alt uterin segment tutulumu

Tablo 2.10. Evre II, III ve IV endometrium kanserinde adjuvan tedavi (100,133,136-140).

Evre	Tedavi
Evre II	G1: Vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G2: Pelvik RT+ brakiterapi G3: Pelvik RT+ vajinal brakiterapi +/- KT
Evre IIIA	KT +/- RT veya tümöre yönelik RT +/- KT veya pelvik RT +/- vajinal brakiterapi
Evre IIIB, IIIC	KT ve/veya tümöre yönelik RT
Evre IV	KT +/- RT

RT; radyoterapi, KT; kemoterapi

Kemoterapi

Tekrarlayan ve yaygın hastalıkta, erken evre yüksek riskli ve ileri evre hastalarda birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır (141,142). Adjuvan tedavi alan hastaların %3-23'ünde sistemik tedaviye ihtiyaç duyan uzak bölgelerde nüks vardır. İlerlemiş veya tekrarlayan endometrium kanserinde doksorubisin, platin ajanları (sisplatin, carboplatin) ve taksanın (paklitaksel) önemli bir aktivitesi olduğunu belirlenmiştir (143). Tek başına kullanılmalarına göre ilaçların kombine kullanılmasında daha iyi cevap alınmaktadır (144). Evre III veya evre IV hastalığı olan hastaların tedavisi büyük ölçüde cerrahi rezeksiyonun ölçüsüne bağlıdır (122). Evre III-IV hastalar ve 2 cm'den az rezidü kalan hastalar kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Kemoterapi, tek başına pelvik radyoterapi kullanılmasına göre sağkalıma daha çok katkı sağlamaktadır. Yüksek riskli hastalara (grade 3, myometrial invazyon %50'den fazla, evre 2-3 hastalar) adjuvan radyoterapiye kemoterapi (en az üç siklus siklofosfamid, doksorubisin, sisplatin, CAP rejimi) eklenmesi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı arttırmaktadır (139,141,144).

Hormonal tedavi

Progestinler, hastaların üçte birinde yanıt veren ve düşük toksisiteye sahip önemli bir sistematik tedavidir (145,146,147). İyi diferansiye tümörlü hastalar, orta veya kötü diferansiye lezyonu olan hastalara göre daha çok yanıt vermektedir (148,149). Neoplastik uterin dokusuna spesifik östrojen (ER) ve progesteron (PR)

reseptörleri tümörden tümöre farklılık gösterir. İyi diferansiye lezyonlarda kötü diferansiye olanlara göre daha fazla östrojen ve progesteron reseptörü bulunmaktadır (150).

Tablo 2.11. Tümör farklılaşması ile reseptör bulunmasının ilişkisi (150).

Farklılaşma	ER ve PR pozitif (%)
İyi	28/40 (70)
Orta	21/38 (55)
Kötü	11/27 (41)

Tablo 2.12. Reseptör içeriği ile progesteron tedavisine cevap arasındaki ilişki (151).

Reseptör içeriği	Progesteron cevabı (%)
Pozitif	44/55 (%80)
Negatif	4 /76 (%5)

Hem ER, hem de PR pozitifse tedavi sansı oldukça iyidir. Reseptör durumu negatifse, progestin cevabını az olacağı için vakit kaybetmeden doğrudan sitotoksik ajanlara geçilmelidir. Progestin tedavisi birçok farklı yolla olabilmektedir. Medroksiprogesteron asetat (MPA, depo-provera) haftalık intramusküler 400 mg, oral MPA (Provera) 150 mg/gün, megestrol asetat (megace) 160 mg/gün şeklinde verilebilir (152,153). Objektif bir yarar elde edilirse progestine devam edilir. Hastalığın ilerlemesi tespit edilirse, progestinler kesilmeli ve kemoterapi düşünülmelidir (154). Progestinler, rekürensleri önleme umuduyla yardımcı tedavi olarak değerlendirilmiştir.

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları, küçük bir hasta grubunda, EC tedavisinde değerlendirilmiştir. Ancak kanser hücreleri üzerinde doğrudan önleyici bir etkiye sahip olabileceğini söylemek için daha ileri çalışmalar gereklidir (155).

Fertilite koruyucu yaklaşım

Endometrium kanserinin %5'i 40 yaşından önce, %20-25'i menopoz öncesi tanı almaktadır (4). Genel olarak genç hastalarda gözlenen endometrium kanseri daha iyi diferansiyedir, histolojik tipi daha iyidir, myometrial invazyon sık gözlenmez ve ekstrauterin yayılım nadirdir (156,157). Endometrial kanserli hangi

hastanın fertilite koruyucu tedaviye uygun olduğunu belirleyecek optimal bir metot bulunmamaktadır (158). Myometrial invazyonun olmadığı veya minimal olduğu, grade1 endometrioid tip kanserlerin prognozu iyi olduğu için bu gruptaki hastalar konservatif tedavi için daha uygun gözükmektedirler (159). Endometrial karsinomda progesteron reseptörü varlığı ile progestinlere cevap arasındaki ilişki gösterilmiştir (151). Progesteron reseptörü (+) ise cevabın %80 düzeyinde olduğu, reseptör (-) ise cevabın %5 civarı olduğu bildirilmiştir (151). Hastaların çoğunluğu nullipardır ve obezite, adet düzensizliği, kronik anovulasyon, polikistik over ve infertilite tabloları ile karşımıza çıkarlar (159). Bu hastalarda yardımcı üreme teknikleri gebelik şansını artırır, gebe kalmak için gerekli süreyi azaltır. Gebe kalma süresinin kısalığı nükslerin ortaya çıkma olasılığını ve fertilite tamamlandıktan sonra histerektominin zamanlamasını etkiler (160). Bu hasta grubunda standart ve spesifik bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Ancak en sık olarak progestinlerin kullanılmaktadır (158). Progestinler sistemik olarak uygulanabildikleri gibi lokal olarak da uygulanabilirler (161). Kırk yaş altındaki kadınlarda iyi diferansiye adenokarsinomun progestinle tedavisinin histerektomiye güvenli bir alternatif olarak gözüktüğü, premenopozal kadınlarda progestinin tek ajan olarak kullanılmasıyla fertilite potansiyelinin korunabileceği, kombine konservatif yaklaşımın kabul edilebilir olduğu, lokal progesteron uygulamasının bazı erken evre endometrial kanserleri eradike edebileceği belirtilmiştir (159,161,162,163) (Tablo 2.13).

Tablo 2.13. Erken evre endometrium kanserinde fertilite koruyucu yaklaşım çalışmaları (159,161,162,163).

Kullanılan ajan	Hasta sayısı	Takip süresi	Remisyon %	Nüks	Gebelik %	Hayatta kalan
Megestrol asetat 40-160mg/gün veya MPA	12	40 ay	75	1	20	Hepsi
Aylık megestrol asetat 160mg	21	7-46 ay	62	3	14	19
Megestrol asetat, tamoksifen, GnRH analog kombinasyonu	9	69 ay	88	4	Veri yok	Hepsi
Progesteron içeren rahim içi araç	12	12 ay	50	Veri yok	Veri yok	Hepsi

Tamoksifen ilerlemiş veya nüksetmiş endometrial karsinomun tedavisinde kullanılmış ve orta derecede cevap alınmıştır (139,164). Sürekli progestin verilmesi ile progesteron reseptörü down-regülasyonu ihtimali göz önüne alınarak tamoksifenin progestin ile kombine kullanımı önerilmiştir (163). GnRH analogları, GnRH reseptörlerinde down-regülasyon yaparak direkt antiproliferatif etkiyle tümör büyümesini azaltacağı düşünülerek tekrarlayan endometrium karsinomlarında ve sinerjik etki amacıyla erken evre endometrium karsinomunda progestin veya tamoksifen ile kombine edilerek kullanılmıştır (155,163,165,166). Remisyon tespit edildiği andan itibaren yardımcı üreme teknikleri uygulanmalıdır. Remisyon için net bir zaman yoktur. Üç ila dokuz ay arasında süreler verilmektedir (159,162). İlk inceleme en erken 3. ayda yapılmalıdır (160). Üç-altı aylık aralıklarla dilatasyon küretaj uygulanarak takip edilebilirler (159). Nüks oranları %11-50 arasında değişmektedir ve yaklaşık ortalama 40 ay olarak belirtilmiştir (167). Bu nedenle aile tamamlandıktan sonra mutlaka histerektomi uygulanmalıdır.

2.7. Takip

Postoperatif adjuvan tedavi olan veya almayan, tüm endometrium kanserli hastalar rutin tarama programına girmelidir. Çoğu nüks ilk 2 yıl içinde olmaktadır (168). Bu nedenle ilk 2 yılda 3-4 ayda bir kontrol önerilmektedir. Takiplerde hastaya pelvik, bacak veya sırt ağrısı olup olmadığı, vajinal kanamasının veya idrar ve mesane alışkanlığı değişikliği olup olmadığı sorulmalıdır. Pelvik fizik muayene yapılmalıdır. Vajen güdük nüksünün erken teşhisi amacıyla vajinal pap-smear alınması tercih edilmektedir. Bazı araştırmacılar, rutin pap smearın cost-effektif olmadığını, nükslerin palpabl olduğunu veya hastada klinik semptomla ilişkili olduğunu savunmaktadır. Postoperatif radyasyon tedavisi sınıflandırmayı zorlaştıran sitolojik değişikliklere neden olmaktadır (169). Yeni şikayetleri olan veya abdominal/ pelvik şikayetleri kötüleşen hastalarda ek çalışmalar yapılmalıdır (BT, kolonoskopi). CA 125 ileri veya tekrarlayan endometrium adenokanseri takibinde kullanılmaktadır. Hastaların dörtte üçünde CA 125 yüksektir. CA 125 seviyesi, tekrarlayan ve ilerlemiş hastalardaki nüks ile koreledir. Özellikle, nüks

riski fazla olan ve serum değerinin yüksek olduğu tedavi alan hastalarda takip için yardımcı olmaktadır (170,171).

Nüks hastalığı olanlarda, uzak metastaz veya birden çok nüks odağı mevcutsa, hormonal tedavi veya kemoterapi ile tedavi edilebilir. Özellikle postoperatif radyasyon tedavisi verilmeyen hastalarda, izole vajinal güdük nüksü olabilmektedir. Bařka hiçbir yayılım izlenmediğinde, bu olguların %60-80'i cerrahi ve radyasyon tedavisi ile uzun dönem kontrol altına alınabilmektedir. Pelvik yan duvar veya izole paraaortik nüks olan hastalarda genel prognoz vajinal nüksü olanlara göre daha kötüdür. Nadiren, radyasyon tedavisi sonrası vajinal/pelvik nüks olan hastaların tedavisi pelvik ekzenterasyon ile yapılmaktadır (172).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Eylül 2005 - Haziran 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı'nda opere edilmiş toplam 375 EC hastası dahil edilmiştir.

Etik Kurul'un 29.01.2014 tarih ve 72 sayılı onayını takiben, çalışmada kullanılmak üzere endometrium kanseri hastalarına ait cerrahi sırasındaki yaş, cerrahi prosedür tipi ve tarihi, histolojik tip, tümör boyutu, tümör grade'i, myometrial invazyon derinliği, LVSI, servikal tutulum, adneksiyel tutulum, peritoneal sitoloji, çıkarılan LN sayısı, LN tutulumu, izole paraaortik LN tutulumu (pelvik LN negatif olup paraaortik LN tutulumu olanlar), metastatik LN lokalizasyonu, metastatik LN sayısı, metastatik LN sayısının diseke edilen toplam LN sayısına oranı (metastatik LN oranı), ve primer senkron malignite birlikteliği gibi demografik ve patolojik veriler hasta dosyaları ve hastane bilgi-işlem veritabanında prospektif olarak kaydedilen bilgiler retrospektif olarak analiz edildi.

Laparoskopi veya laparotomi ile total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TH-BSO) ile birlikte sistematik PPaLND yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Primer veya neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi, radyoterapi veya hormonal tedavi almış olanlar, primer senkron malignitesi bulunanlar veya paraaortik LN diseksiyonu yapılmamış olanlar çalışmadan çıkartıldı.

Kliniğimizde rutin olarak tüm EC'i olgularına sistematik pelvik LN diseksiyonu yapılmaktadır. Pelvik LN diseksiyonunda eksize edilen bölgesel LN'ları; eksternal iliak, obturator, internal iliak ve common iliak LN'larını içermektedir. Paraaortik LN diseksiyonu kararı preoperatif tümör histolojisi, grade ve frozen incelemedeki myometrial invazyon derinliğine göre belirlenmektedir. Non endometrioid histoloji, grade 2 veya 3 tümör veya myometrial invazyon derinliği yarıdan fazla olan hastalara TH-BSO+PPaLND uygulanmaktadır. PPaLND; pelvik LN diseksiyonuna ek olarak presakral, prekaval, preaortik ve renal vena kadar paraaortik alanlardaki LN'larının çıkarılmasını kapsamaktadır. Bu çalışmada lenf nodu lokalizasyonunun tarif edilmesinde; prekaval; vena

kavanın ön ve sağ yan tarafını belirtmek için, preaortik; interaortakaval alan ve aortanın ön yüzünü, paraaortik ise aortanın sol lateral tarafını belirtmek için kullanılmıştır. Aort bifurkasyonunun üstündeki tüm LN'ları, İMA seviyesine göre “alt ve üst” olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın primer sonlanım noktası; paraaortik LN metastazını predikte eden faktörlerin saptanmasıdır. Sekonder sonlanım noktası ise bölgesel LN metastaz lokalizasyonlarının saptanmasıdır. Verilerin sunumunda sürekli değişkenler medyan ve aralık olarak ifade edilmiştir. Ayrıca ikili değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. İlk olarak, tek yönlü regresyon analizi yapıldı. P değeri <0.05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Her bir faktörün, LN metastazı üzerine olan etkisi ki-kare testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar %95 güvenilirlik aralığında Odd's oranı (OR) ile ifade edildi. Tüm P değerleri için anlamlılık seviyesi <0.05 idi. İstatistiksel analiz için Stata yazılım paketi kullanıldı (Macintosh, OSX, StataCorp için özel baskı, Teksas, ABD).

4. BULGULAR

Toplam 375 hasta değerlendirildi. Bunlardan 202 hasta çalışma dışı bırakıldı; 25'inde LN diseksiyonu yoktu, 157'sinde sadece pelvik LN diseksiyonu yapılmıştı, 17'sinin primer senkron tümörü vardı ve 3 tanesi primer veya neoadjuvan tedavi olarak kemoterapi veya hormonal tedavi almıştı. Sonuç olarak, 173 hasta nihai analize dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 61 (24-88) idi. Çıkarılan medyan pelvik, paraaortik ve total LN (hem pelvik, hem de paraaortik) sayıları sırasıyla 26, 12 ve 40 idi. Hastaların çoğunluğu endometrioid histoloji (%72.8), %50'den fazla myometrial invazyona (%59.5) sahipti ve çoğunluğuna basit histerektomi uygulanmıştı (%82.7). LVSI hastaların %26.6'sında, servikal invazyon %26.6'sında, adneksiyel invazyon %10.9'unda, pozitif peritoneal sitoloji %8.7'sinde, LN tutulumu (pelvik ve/veya paraaortik) %21.9'unda, pelvik LN tutulumu %17.9'unda, paraaortik LN tutulumu %15'inde, hem pelvik hem paraaortik LN tutulumu %10.9'unda, izole pelvik LN tutulumu %6.9'unda ve izole paraaortik LN tutulumu %4'ünde gözlemlendi. Metastatik pelvik, paraaortik ve total (hem pelvik, hem paraaortik) medyan LN sayıları sırasıyla 2, 1.5 ve 3 idi. Ortalama metastatik LN oranı ise %6.5 olarak saptandı (Tablo 4.1).

Bu değişkenlerin paraaortik LN metastazı üzerine bir etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla regresyon analizi yapıldı (Tablo 4.2). Tek değişkenli analizde paraaortik LN metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olan faktörler, non endometrioid histoloji ($p=0.032$), grade 3 tümör ($p=0.034$), %50'den fazla myometrial invazyon ($p=0.049$), LVSI ($p=0.006$), adneksiyel invazyon ($p=0.001$), pelvik LN tutulumu ($p=0.001$) ve metastatik pelvik LN sayısı ($p=0.001$) idi. Ancak, çok değişkenli analizde bu faktörlerden yalnızca metastatik pelvik LN sayısı ≥ 2 ($p=0.030$) paraaortik LN metastazını öngördüren bağımsız bir parametre olarak saptandı.

Tablo 4.1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

Değişkenler	Değerler
Cerrahi yaşı, ortalama (yaş aralığı)	61 (24-88)
Cerrahi, sayı (%)	
Basit histerektomi	143 (82.7)
Radikal histerektomi	30 (17.3)
Çıkarılan pelvik LN sayısı, ortalama (aralık değerler)	26 (6-59)
Çıkarılan paraaortik LN sayısı, ortalama (aralık değerler)	12 (1-49)
Çıkarılan toplam LN sayısı (pelvik ve/veya paraaortik), ortalama	40.5 (14-107)
Histolojik tip, sayı (%)	
Endometrioid	126 (72.8)
Non-endometrioid	47 (27.2)
Seröz	4 (2.3)
Berrak hücreli	10 (5.8)
Müsinöz	2 (1.2)
Mikst hücreli ^a	9 (5.2)
Andiferansiye	3 (1.7)
Küçük hücreli	1 (0.6)
Karsinosarkom	18 (10.4)
FIGO grade, endometrioid histolojideki hastalarda, sayı (%)	
Grade 1	58 (46.0)
Grade 2	46 (36.5)
Grade 3	22 (17.5)
Tümör boyutu, ortalama (aralık değerler), cm	3.5 (0.1-18)
Myometrial invazyon	
<1/2	68 (39.3)
≥1/2	103 (59.5)
Lenfovasküler invazyon, sayı (%)	46 (26.6)
Servikal invazyon, sayı (%)	46 (26.6)
Adneksial invazyon, sayı (%)	19 (10.9)
Pozitif periton sitoloji, sayı (%)	15 (8.7)
LN tutulumu (pelvik ve/veya paraaortik), sayı (%)	38 (21.9)
Pelvik LN tutulumu, sayı (%)	31 (17.9)
Paraaortik LN tutulumu, sayı (%)	26 (15.0)
Hem pelvik hem paraaortik LN tutulumu, sayı (%)	19 (10.9)
Izole pelvik LN tutulumu, sayı (%)	12 (6.9)
Izole paraaortik LN tutulumu,(skip metastaz) sayı (%)	7 (4.0)
Metastatik pelvik LN sayısı, ortalama (aralık değerler)	2 (1-10)
Metastatik paraaortik LN sayısı, ortalama (aralık değerler)	1.5 (1-11)
Metastatik total LN sayısı (pelvik ve/veya paraaortik), ortalama	3 (1-17)
Metastatik LN oranı, %, ortalama (aralık değerler)	6.5 (1.8-47.8)

LN: lenf nodu, ^a Endometrioid tipte birlikte berrak hücreli, seröz, müsinöz ve andiferansiye tipler

Tablo 4.2. Paraaortik LN metastazını öngördüren faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	%95 GA	P	OR	%95 GA	P
Yaş						
<61	1			1		
≥61	0.392	0.116-1.326	0.132	-	-	-
Çıkarılan pelvik LN sayısı						
< 26	1					
≥ 26	0.975	0.302-3.153	0.967	-	-	-
Çıkarılan paraaortik LN sayısı						
< 12	1					
≥ 12	4.639	0.985-21.844	0.052	-	-	-
Çıkarılan total LN sayısı (pelvik ve/veya paraaortik)						
< 40.5	1					
≥ 40.5	1.435	0.437-4.713	0.551	-	-	-
Histolojik tip						
Endometrioid	1					
Non-endometrioid	3.500	1.111-11.028	0.032	3.940	0.322-48.138	0.283
Grade						
1 ve 2	1					
3	3.750	1.107-12.708	0.034	1.060	0.091-12.290	0.963
Tümör boyutu						
< 3.5	1					
≥ 3.5	1.029	0.312-3.397	0.963	-	-	-
Myometrial invazyon						
< ½	1					
≥ ½	8.011	1.010-63.559	0.049	8.227	0.335-201.863	0.197
Lenfovasküler invazyon						
Hayır	1					
Evet	5.137	1.586-16.637	0.006	3.539	0.590-21.231	0.167
Servikal invazyon						
Hayır	1					
Evet	2.571	0.816-8.102	0.107	-	-	-
Adneksial invazyon						
Hayır	1					
Evet	9.692	2.836-33.129	0.001	4.096	0.499-33.585	0.189
Positive periton sitoloji						
Hayır	1					
Evet	3.700	0.896-15.277	0.071	-	-	-
Pelvik LN tutulumu						
Hayır	1					
Evet	38.500	7.947-186.506	0.001	5.235	0.227-120.902	0.301
Metastatik pelvik LN sayısı						
< 2	1					
≥ 2	45.152	10.825-188.328	0.001	23.389	1.354-403.990	0.030

LN: lenf nodu, OR: odds oranı, %95 GA: %95 güven aralığı.

Mevcut çalışmada, 38 hastada LN metastazı vardı. Bu olguların, 31'inde pelvik LN metastazı, 26'sında paraaortik LN metastazı, 7'sinde ise izole paraaortik LN metastazı mevcuttu. En sık tutulan bölgesel LN lokalizasyonları eksternal iliak (%50), obturator (%50) ve alt prekaval (%36.8) bölgeler olarak saptandı. En az sıklıktaki LN metastaz bölgesi ise üst prekaval LN'ları (%5.3) idi. Paraaortik LN metastazı ve izole paraaortik LN metastazı olan hastalarda, alt prekaval alan en sık tutulan lenfatik bölgeydi (sırasıyla %53.8 ve %57.1) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Lenfatik bölgelere göre metastatik lenf nodu lokalizasyonları.

	Pozitif LN olan hastalarda (n=38)	Pozitif paraaortik LN olan hastalarda (n=26)	İzole paraaortik metastaz olan hastalarda (n=7)
Eksternal iliak	%50.0(19/38)	%42.3 (11/26)	-
Obturator	%50.0 (19/38)	%46.2 (12/26)	-
İnternal iliak	%7.9 (3/38)	%11.5 (3/26)	-
Common iliak	%21.1 (8/38)	%26.9 (7/26)	-
Presacral	%13.2 (5/38)	%19.2 (5/26)	-
Alt prekaval	%36.8 (14/38)	%53.8 (14/26)	%57.1 (4/7)
Alt preaortik	%21.1 (8/38)	%30.8 (8/26)	%28.6 (2/7)
Alt paraaortik	%10.5 (4/38)	%15.4 (4/26)	-
Üst prekaval	%5.3 (2/38)	%7.7 (2/26)	%14.2 (1/7)
Üst preaortik	%13.2 (5/38)	%19.2 (5/26)	-
Üst paraaortik	%21.1 (8/38)	%30.8 (8/26)	%14.2 (1/7)

LN: lenf nodu

Lenfatik yayılımın üst sınırı; hastaların %28.9'unda iliak bifurkasyon, %5.3'ünde aortik bifurkasyon, %39.5'inde IMA ve %26.3'ünde renal ven olarak tespit edildi (Tablo 4.4).

Paraaortik LN metastazı olan hastaların %57.7'sinde IMA altında, %42.3'ünde IMA üstünde tutulum saptandı. Ayrıca, izole paraaortik LN metastazı olan 7 hastanın, 6 tanesinde (%85.7) LN metastazı IMA altındayken, sadece 1 tanesinde (%14.3) IMA üstünde idi.

Tablo 4.4. Lenfatik yayılım üst noktasına göre metastatik LN yerleri.

	İliak bifurkasyon	Aortik bifurkasyon	IMA	Renal ven
Pozitif LN olan hastalarda	%28.9 (11/38)	%5.3 (2/38)	%39.5 (15/38)	%26.3 (10/38)
Pozitif paraaortik LN olan hastalarda	-	-	%57.7 (15/26)	%42.3 (11/26)
İzole paraaortik metastazı olan hastalarda	-	-	%85.7 (6/7)	%14.3 (1/7)

LN: lenf nodu, IMA: inferior mezenterik arter.

5. TARTIŞMA

Kanser cerrahisinde lenfadenektominin rolü uzun bir süre tartışılmıştır. 18. yüzyılın ortalarında, Sharp (1743), James (1745), ve Le Dran (1749) büyük damarları zarar vermeden LN ekstirpasyonunun mümkün olduğunu ve bu lenf nodlarının yerinde bırakılmasının hastalığın iyileşmemesine neden olduğunu belirtmişlerdir (173). Bundan sonra, rutin kanser cerrahisinin bir parçası olarak lenfadenektomini gerçekleştirme fikri ivme kazanmıştır. EC'li hastalarda lenfadenektominin potansiyel terapötik etkisi, sınırı ve rutin performansı konusunda tartışmalar halen devam etmektedir.

Bu günlerde, özellikle erken evre hastalığa sahip olan hastalarda, LN tutulumunu tahmin etmek ve lenfadenektomi kararını vermek için çok sayıda risk değerlendirme modelleri önerilmektedir. İlk başlarda, Mariani ve arkadaşları, grade 1-2 olan, endometriod histolojiye sahip, $\leq$ %50 myometriyal invazyon derinliği ve tümör boyutu $\leq$ 2 cm olan tümörleri “Mayo Kriterleri” olarak adlandırılan düşük risk kriterleri olarak tarif etmişlerdir (8). Bu kriterlere sahip olan hastaların hiçbirinde LN metastazı olmadığını ve hiçbirinin hastalığa bağlı olarak ölmediklerini belirtmişlerdir. Daha sonra, Todo ve arkadaşları, düşük risk grubunu grade 1-2 tümörü olan hastalar, endometrioid histoloji, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümör hacim endeksi < 25 ve düşük Ca-125 düzeyi olarak belirlemişlerdir (174). Bu raporda, düşük risk grubunda pelvik ve paraaortik nodu metastazı sırasıyla %3.6 ve %0.7 olarak bulunmuştur. Kang ve arkadaşları ayrıca serum Ca-125 ve üç MRG parametresini (derin myometrial invazyon, LN genişlemesi ve uterus korpus dışına uzanım) preoperatif risk değerlendirme modeli olarak kullanmışlardır (175). LN metastaz tahmini için 0.11 negatif olabilirlik oranı (%95 GA, 0,04 - 0,29) bildirmişlerdir. Son zamanlarda, Vargas ve arkadaşları, Mayo kriterlerini kullanılarak nüfus tabanlı bir veri analizi raporlamışlardır. Bu raporda, tümör boyutuna bakılmaksızın myometrial invazyon $<$ %50 olanlar ile tüm grade 1 tümörlerin ve tümör boyutu $<$ 3 cm olup, myometrial invazyon %50'den az olanlar ile grade 2 tümörlerin de düşük risk grubuna dahil edilmesini önermişlerdir (176). Analizlerine göre LN metastaz oranının %2.3'den az olduğu ortaya konulmuştur. Bu modeller kullanılarak, lenfadenektomi,

hastaların önemli bir kısmında elimine edilebilir ve lenfödem, kanama, derin ven trombozu ve lenfokist oluşumu da dahil olmak üzere, lenfadenektominin bazı komplikasyonları önlenabilir. Hangi model kullanılırsa kullanılsın, her zaman LN metastazının atlanması için küçük bir risk (~%3) vardır. Ayrıca, miyometrial invazyon derinliği ve intraoperatif histolojik alt tip değerlendirilmesi ile preoperatif tümör grade'inin nihai patoloji ile kötü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (177,178). Neubauer ve arkadaşlarının preoperatif grade 1 hastalarda lenfadenektominin rolünü araştırdıkları 581 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada hastaların %9.7'sinin intraoperatif, %25'inin ise nihai patolojide grade'in yükseldiği, %9'unda ileri evre hastalık saptandığı belirtilmiştir (177). Böylece, mevcut modellerin hiçbiri, çoğu klinik uygulama kılavuzları tarafından EC yönetiminde standart bir uygulama olarak tavsiye edilmemiştir (179,180).

Lenf nodunda metastaz olup olmadığının belirlenmesinin non-invaziv veya minimal invaziv bir yolunu bulmak için birçok çalışma yapılmış ve bunlar arasından preoperatif PET/CT çekilmesi veya sentinel lenf nodu belirleme işlemi uygulanması ön plana çıkmaktadır. Connor ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda preoperatif çekilen BT'nin lenf nodu metastazını göstermedeki değerini ölçmeyi amaçlayan çalışmalarında, preoperatif BT lenf nodu pozitifliği bulgularıyla, postoperatif histopatolojik bulguları karşılaştırmışlar ve lenf nodu tutulumu için pozitif prediktif değeri %50, negatif prediktif değeri ise %94 saptamışlardır. Ayrıca, BT'nin tedavi planını değiştirmeye katkısının yetersiz olduğunu vurgulamışlardır (181). Cobby ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı %60, spesifikliği %93, PPV %73, NPV %88 olarak saptanmıştır (182). Son 10 yılda PET/CT, tümörün morfolojik ve metabolik değerlendirilmesini sağlayarak onkolojide hasta yönetimi, teşhisi, evrelemesi, tedavi optimizasyonu, yeniden evreleme, tedavi izlemi ve prognoz belirlenmesinde önemli bir yer tutmuştur (183,184). Grisar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BT, MR ve USG gibi standart görüntüleme yöntemleri patolojik lenf nodu tespitinde %72 başarı gösterebilirken, PET'in patolojik lenf nodlarının tümünü gösterdiğini bulmuşlardır. (185). Horowitz ve arkadaşları lenf nodu metastazını değerlendirmede PET/CT'nin orta duyarlılık (%60) ancak yüksek özgüllük (%98) gösterdiğini belirtmiştir (186). Signorelli ve

arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada 18F-FDG PET/CT'nin pelvik lenf nodu metastazlarının preoperatif değerlendirmesi için doğru bir yöntem olduğunu, yüksek negatif belirleyicilik değeri nedeniyle ameliyat ve cerrahi komplikasyonları en aza indirerek, sadece lenfadenektomiden fayda görecektir hasta seçiminde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (187). Ancak aksine, Park ve arkadaşları PET/CT'nin orta duyarlılık gösterdiğini ve cerrahi evrelemenin yerini alamayacağını, ama lenf nodu metastazını saptamada MR'a göre daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir (188). Sofie ve arkadaşları endometrium kanserinde preoperatif PET/CT, MR ve USG'nin değerini karşılaştırdıkları çok merkezli prospektif bir çalışmada bu bulguları destekler şekilde lenf nodu metastazında PET/CT'nin PPV'ini %59, NPV'ini %96, MR'ın PPV'ini %40 ve NPV'ini %97 bulmuşlardır (189). Kitajima ve arkadaşları endometrium kanserli hastalarda FDG-PET/CT'nin pelvik-paraaortik lenf nodu metastazını göstermedeki doğruluğunu araştıran çalışmalarında metastatik LN 10 mm ve daha büyükse duyarlılık %100, 5-9 mm arasında ise %66.7, 4 mm ve daha küçükse %12.5 saptamışlardır (190). Kitajima ve arkadaşları 2011'de yaptıkları çalışmada kontrastlı PET/CT negatif bile çıksa nodal metastazın dışlanamayacağı sonucuna varmışlardır (191). Kakhki ve arkadaşları 2013 yılında 60 çalışmanın incelendiği bir araştırmada, 18F-FDG'nin lenf nodu evrelemesinde tanınabilir performansının pelvik bölgeye göre paraaortik bölgede daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, 18F-FDG PET'in endometrial kanser lenf nodu evrelemesinde görüntüleme duyarlılığının rutin preoperatif kullanımı için yeterince yüksek olmadığını, diğer taraftan spesifikliğin ise yeterli olduğunu belirtmişlerdir (192). Chung ve arkadaşlarının 2014'de yaptıkları bir çalışmada preoperatif PET/CT ile pelvik LN metabolik aktivitenin değerlendirilmesinin endometrial kanserde primer tümörden ziyade nüks tahmini için daha doğru bir prognostik araç olduğunu belirtmişlerdir (193). LN metastaz riski (orta ve/veya yüksek) olan EC hastalarında LN tutulumu, çeşitli çalışmalarda %17-29 olarak bildirilmiştir (10,11,194). Bu oran bizim çalışmamızda %21.9'du. Buna ek olarak, daha önceki sonuçlarla benzer olarak, pozitif pelvik düğümü olan hastaların yarısından fazlasında pozitif paraaortik LN metastazı da vardı.

Lenfadenektominin LN metastaz riski (orta ve/veya yüksek) olan EC hastalarında gerekli olduğu konusunda yaygın bir fikir birliği vardır, ancak lenfadenektominin anatomik sınırları tartışmalı olmaya devam etmektedir. 1988 yılında, FIGO EC'nın klinik evrelemesini kapsamlı bir cerrahi evreleme sistemine değiştirmiştir (87). Ancak FIGO lenfadenektominin yeterli kabul edilecek optimum sınırlarını tanımlamak için yeterli bilgi vermemiştir. GOG (Jinekoloji Onkoloji Grup) cerrahi kılavuzuna göre, tam bir lenfadenektominin üst sınırı IMA kökeni olmalıdır (195). Soliman ve arkadaşlarının jinekolog onkologlarla yaptığı bir araştırmada, cerrahların %50'sinin üst sınır olarak IMA kullandığını ve sadece %11'inin renal venleri diseke ettiğini bildirmişlerdir (196). Bununla birlikte, Kumar ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları prospektif bir çalışmada, hastalar Mayo kriterlerine dayanarak lenf nodu metastaz riski düşük olanlar ve metastaz riski bulunanlar olarak ayrılmış ve LN metastaz riski bulunanlara lenfadenektomi uygulanmışlardır. Lenfadenektomi yapılan hastaların %17'sinde pelvik, %12'sinde paraaortik LN metastaz olduğunu saptamışlar ve paraaortik LN metastazı olanlarının ise %88'inin IMA üstünden kaynaklandığını rapor etmişlerdir (194). Mariani ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada lenfadenektomi yapılan hastaların %67'sinde paraaortik LN metastazı bulunduğunu ve bunların %77'si IMA üstünden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca IMA üstü LN metastaz oranının yüksek olduğundan dolayı lenfadenektominin yarar sağlamadığı düşük riskli gruplar hariç (grade 1-2 endometrioid tümör, myometrial invazyon $\leq$ %50, tümör boyutu $\leq$ 2 cm) hastalara renal vene kadar sistematik pelvik paraaortik lenfadenektomiyi önermişlerdir. (197). Çalışmamızda, paraaortik metastaz %42.3 IMA üzerinde idi. Son çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları, sistematik lenfadenektomi sınırının, üst alan tutulumunun yüksek oranı nedeniyle, renal venlere kadar yapılması fikrine destek vermektedir.

Bu aralar, ilgili bir konu olarak, skip (atlama) metastaz (negatif pelvik nodlarının olduğu ortamda izole paraaortik LN metastazı) soru haline gelmektedir. Hastaların < %5'inde rapor edilmiştir ve çoğunlukla farklı evre EC hastaların LN tutulumu için risk faktörü taşımaları ile ilişkilidir (194,198). Bogani ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları makalede skip metastaz oranının az olmasından dolayı

lenfadenektominin terapötik etki yaratmayacağı düşük riskli grupta sadece pelvik lenadenektominin yeterli olduğunu belirtmişlerdir (198). Skip metastaz, gonadal damarlar yoluyla fundus tümörlerin belirli lenfatik drenajı ile oluşabilir (199). Çalışmamızda, skip metastaz oranı %4 idi ve alt precaval alan bu hasta grubunda en sık tutulan lenf bölgesi oldu. Ancak, skip metastazı olan yedi hastanın birinde (%14.3) İMA üstünde metastazı vardı. Bu bulgu, Kumar ve arkadaşlarının izole paraaortik LN metastazının %67'sinin İMA üstünde olduğunu bildiren çalışmalarıyla tutarlı değildi (194). Tümöral özellikleri ve drenaj yollarındaki farklılıklar bu ayrıma neden olabilmektedir. Holloway ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada presakral ve düşük-paraaortik alanda sentinel LN varlığı %5.7 gibi yüksek bildirilmiştir ve bu bizim bulgularımızı desteklemektedir (200).

Günümüzde, kombine PPaLND'nin komplikasyon oranı iki kat fazla olduğundan paraaortik metastazı tahmin etmede yeni modellere ihtiyaç olduğu oldukça açıktır (201). Serimizde paraaortik LN metastazı tahmin etmede, diğer etkenler ayarlandıktan sonra, metastatik pelvik LN sayısı ≥ 2 , %97 negatif prediktif değer (NPV) ile tek bağımsız parametre olduğu saptanmıştır. Ne yazık ki, frozen-section ile ameliyatta tüm pelvik LN'larının değerlendirilmesi çok zaman alacaktır, bu yüzden de rutin uygulamada sınırlı bir değeri vardır. Ancak, diğer parametreleri kullanarak veya kullanmaksızın, frozen-section analizi ile birlikte sentinel LN haritalaması intraoperatif LN'larını değerlendirmede daha az zaman harcayan iyi bir alternatif olabilir. Sentinel lenf nodu belirlenme işlemi, endometrium kanserinde ameliyat öncesi sistematik lenfosintigrafiyi takiben ameliyat sırasında kolorimetrik (mavi boya tekniği) ve radyokolloid tekniğin kombine kullanımının %80-100 gibi yüksek sentinel lenf nodu saptama oranı sağladığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (202,203). Kabul edilebilir bir SLN saptama oranı çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermekle birlikte, tercih edilen %80 ve daha üstü saptama oranıdır (204). Khoury- Collado ve arkadaşları Eylül 2005 ile Mart 2009 arasında tedavi edilen 115 endometrium kanserli hastada SLN saptama oranını araştırmışlar ve bir cerrahın %90 saptama oranına ulaşması için kaç SLN haritalaması yapması gerektiği sorusuna cevap aramışlardır. Çalışmanın erken safhalarında (Eylül 2005 - Aralık 2007) 64 vakanın 50'sinde (%78), 2 yanlış negatiflikle SLN tanımlanırken, çalışmanın ileri

safhasında (Ocak 2008 - Mart 2009) 51 vakanın 48'inde (%94) SLN tanımlanmış ayrıca hiç yanlış negatiflik saptanmamıştır. Cerrahın deneyimi arttıkça SLN saptama oranının %77'den %94'e ($p=0.33$) arttığını belirtmişlerdir (204). Delphac ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 23 erken evre endometrium kanserli hastada tespit ettikleri 47 sentinel lenf nodundan 10 tanesini metastatik saptamalarına karşın 120 non-sentinel lenf nodunda metastaz saptamamışlar (205). 2012'de yayınlanan ve literatürde 1996-2009 yılları arasında endometrial kanserli hastalarda sentinel lenf nodu belirlenmesi için mavi boya (blue dye) ve radyokolloid maddeyi kombine kullanan 8 çalışmayı değerlendiren derlemede, sentinel lenf nodu saptama oranı %5-100 arasında saptanmıştır (206). Kang ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı ve servikal veya histeroskopik peritümoral veya subseröz uygulama yöntemlerinden birinin kullanıldığı 26 çalışmayı içeren toplamda 1101 hastayı kapsayan bir meta-analizde ortalama sentinel lenf nodu saptama oranı %78 (73-84), sensitivite %93 (85-100) bulunmuştur. Ortalama 2,6 (1-4,7) sentinel lenf nodu çıkarılmış, hastaların %61'inde sentinel lenf nodu pelviste çift taraflı saptanmıştır (207). Leita ve arkadaşları Evre IIIC endometrial kanser tespitinde minimal invaziv işlemlerle sentinel lenf nodu haritalaması kullanılmasının etkisini araştırmışlar ve SLN haritalama algoritmasının kullanılmasının standart lenfadenektomi ihtiyacını azalttığını ve evre IIIC hastalığı saptama oranını kötü etkilemediğini belirtmişlerdir (208). Raimond ve arkadaşlarının, 2014'de yayınladıkları erken evre endometrium kanserli hastalarda SLN haritalamasını değerlendirdikleri çalışmada retrospektif Ocak 2000 - Aralık 2012 tarihleri arasında 304 düşük ve orta riskli endometrium kanserli hasta taranmış ve SLN prosedürünün metastatik lenf nodunu lenfadenektomiye göre 3 kat daha fazla saptadığını belirtilmiştir (%5.1'e karşı %16.2). SLN biyopsisinin yanlış negatiflik oranı %0 (%95 GA: %0-1.6) bulunmuştur (209).

Fransa'da 9 merkezde yapılan ve 2011 yılında yayınlanan SENTI-ENDO çalışmasında endometrial kanserli hastalarda servikse radyokolloid ve mavi boya enjekte edilerek 125 hastanın 111 tanesinde (%89) sentinel lenf nodu bulunmuş, sensitivite %84 ve yanlış negatiflik oranı %3 olarak saptanmıştır. Bu 111 hastanın 3 'ünde (%31) sentinel lenf nodları tek taraflı, 77'sinde (%69) çift taraflı saptanmıştır. 5 hastada (%5) para-aortik bölgede sentinel nod saptanmış, izole

para-aortik sentinel nod saptanmamıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisinin erken evre, düşük ve orta riskli endometrial kanserlerde lenfadenektomiye alternatif olabileceği belirtilmiştir. Yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda pelvisin her iki tarafında da ayrı ayrı sentinel lenf nodu belirlenemiyor ise total pelvik lenfadenektomi yapılması önerilmiştir. (210). Ayrıca, seçilmiş LN'larında patolojik ileri evreleme, gizli tümör yayılması tespitini artırabilir ancak ileri evreleme ile düşük hacimli hastalık tespitinin önemi henüz bilinmemektedir (211).

Bu çalışmanın güçlü yönleri, lenfatik yayılım ve lenf nodu tutulumu ile ilgili ayrıntılı bölgeleri, paraaortik LN metastazı üzerinde etkisi olabilecek çeşitli klinikopatolojik faktörlerin ayrıntılı analizini içermesi ve jinekolojik onkoloji üzerine özelleşmiş kişiler tarafından sıkı bir cerrahi politika ile tek tip evreleme prosedürünün kullanılmış olmasıdır. Potansiyel sınırlamaları ise, sevk sistemi ile tek kurumsal yapı olması ve metastatik bölgesel LN yerleri için histoloji, grade ve myometrial invazyon ile tabakalı alt grup analizlerinin eksikliğidir. Sevk sistemi, üniversite ortamında yürütülen çalışmaların genellenebilirliğini etkileyen önemli bir sorundur. Bu yüzden, biz şu anki çalışmamızın sonuçlarının düzgün bir cerrahi protokol ile gelecekte çok merkezli çalışmaların tasarımı için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, EC hastalarının tedavisinde altın standart algoritmanın olmaması nedeni ile geniş cerrahi için hasta seçimi çok önemlidir. Bu çalışma metastatik pelvik LN sayısı ≥ 2 yüksek hassasiyet ve yüksek NPV ile paraaortik LN metastazının güçlü bir belirleyicisi olduğunu kanıtlar veriler sunmaktadır. Paraaortik lenfadenektomi yapılacak hastaların seçimini daha iyi sağlamak için ileride özellikle sentinel lenf nodu çalışmalarının araştırılması gerekmektedir. Öte yandan, şu an için, yüksek paraaortik lenf tutulumu için risk altındaki hastalarda, renal vene kadar rutin kombine PPaLND yapılması uygulanabilir bir model olarak tavsiye edilmektedir.

7. ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENF NODU METASTAZ LOKALİZASYONUNUN DAĞILIMI VE PARAAORTİK LENF NODU METASTAZINI PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Metastatik lenf nodu (LN) konumları hakkında ayrıntılı bilgi sağlamak ve LN tutulumu için risk altındaki endometrium kanserli hastalarda paraaortik LN metastazını tahmin eden faktörleri belirlemek.

Yöntem: Planlanan veri toplama ile prospektif vaka seri çalışması ile renal ven seviyesine kadar sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektomi ile tedavi edilen toplam 173 hastada yürütülmüştür. Pelvik ve paraaortik lenf bölgelerindeki tüm lenf nodları diseke edildi ve inferior mezenterik arter (IMA) düzeyini göre alt ve üst olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Paraaortik metastaz değişkenlerin etkisini belirlemek için lojistik regresyon analizleri yapılmıştır.

Bulgular: LN metastazı hastaların %21.9'unda gözlemlendi. Pelvik LN tutulumu %17.9, paraaortik LN tutulumu %15.0, hem pelvik hem paraaortik LN tutulumu %10.9, izole paraaortik LN tutulumu %4 idi.

En yaygın metastatik LN lokalizasyonu eksternal iliak (%50), obturator (%50) ve alt precaval alan (%36.8) idi. En az metastaz alan bölge üst precaval alanı (%5.3). Paraaortik LN metastazı olan hastalarda, %42.3 IMA üstünde metastaz vardı. Metastatik LN sayısı ≥ 2 %96.94 duyarlılık, %95.87 özgüllük, %98.6 pozitif öngörü değeri ve %97.0 negatif prediktif değeri (NPD) ile çok değişkenli analizde paraaortik metastazın tek bağımsız belirleyicisi oldu.

Sonuç: Bu çalışmada metastatik pelvik LN sayısının ≥ 2 yüksek sensitivite ve NPD ile paraaortik LN metastazının tek belirleyicisi olduğunu belirten kanıtlar sunulmaktadır. Yüksek riskli hastalarda pelvik-paraaortik renal vene kadar lenf nodu diseksiyonu yapılması gereklidir. Bu, paraaortik lenfadenektomi yapılacak hastaların daha iyi seçebilmek için sentinel lenf nodu çalışmalarında incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometrial kanser, metastatik lenf nodu lokalizasyonları, paraaortik lenf nodu metastazı.

8. ABSTRACT

ANALYSIS OF METASTATIC REGIONAL LYMPH NODE LOCATIONS AND PREDICTORS OF PARAAORTIC LYMPH NODE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Objective: To provide detailed knowledge of the metastatic lymph node (LN) locations and to determine factors predicting paraaortic LN metastasis in endometrial cancer patients at-risk for LN involvement.

Methods: A prospective case-series with planned data collection was conducted in a total of 173 patients who treated with systematic pelvic-paraaortic lymphadenectomy up to the renal vessels. All the LNs removed from pelvic and paraaortic basins – “low or high” according the level of inferior mesenteric artery (IMA) – were evaluated separately. Logistic regression analyses were performed to determine the impact of variables on paraaortic metastasis.

Results: LN metastasis was observed in 21.9% of the patients, pelvic LN involvement in 17.9%, paraaortic LN involvement in 15.0%, both pelvic and paraaortic LN involvement in 10.9%, and isolated paraaortic LN involvement in 4.0%. The most common metastatic LN locations were the external iliac (50.0%), obturator (50.0%), and low-precaval regions (36.8%). The least common location of metastasis was the high-precaval region (5.3%). Among patients with paraaortic LN metastasis, 42.3% had metastasis above IMA. The number of metastatic pelvic LNs ≥ 2 was the only independent predictor of paraaortic metastasis in multivariate analysis with 96.94% sensitivity, 95.87% specificity, 98.6% positive predictive value, and 97.0% negative predictive value (NPV).

Conclusion: The present study provides evidence that the number of metastatic pelvic LNs ≥ 2 is the sole predictor of paraaortic LN metastasis with a high sensitivity and NPV. In high-risk patients pelvic-para-aortic lymph node dissection up to the renal vessels required. It needs to be investigated in sentinel node studies to allow better selection of patients for paraaortic lymphadenectomy.

Key words: Endometrial cancer, metastatic lymph node locations, paraaortic lymph node metastasis

9. KAYNAKLAR

1. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, 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: 253-9.
2. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 689-95.
3. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 348-56.
4. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: 105-43.
5. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 651-7.
6. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987; 60: 2035-41.
7. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent longterm survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 373-80.
8. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1506-19.
9. 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; 375: 1165-72.
10. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 82-7.
11. Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 274-9.

12. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
13. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1055.
14. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 122.
15. MacMahon B. Overview of studies on endometrial cancer and other types of cancer in humans: Perspective of an epidemiologist. *Semin Oncol* 1997, 24: 1.
16. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH. Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA* 1991; 266: 1808.
17. Levi F, Francheschi S, Negri E, LaVecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3775.
18. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1991; 164: 522-7.
19. Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) *Cancer Causes and Control* 1999; 10: 43-9.
20. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59(4): 1055-60.
21. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of Endometrial Cancer Following Estrogen Replacement With and Without Progestins. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(13): 1131-7.
22. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164.
23. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, Bunin G, Berlin JA, Baumgarten M, et al. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006; 164(8): 775-86.
24. Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of Postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14(7): 1724-31.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report 1982; 31(29): 393-4.
26. Weiderpass E, Adami HO, Baron JE, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1999; 10: 277-84.
27. Kelley HW, Miles PA, Buster JE, Scragg WH. Adenocarcinoma of the endometrium in women taking sequential oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1972; 47: 200.

28. Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the association. *Maturitas* 1980; 2: 185-90.
29. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 157: 35-40.
30. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, Caputo T, Richart R, Jacobson H, et al. Smoking, body weight, and early stage endometrial cancer. 1987; 59(9): 1665-9.
31. Maxwell GL, Tian C, Risinger J, Brown CL, Rose GS, Thigpen JT, et al. Racial Disparity in Survival Among Patients With Advanced / Recurrent Endometrial Adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study 2006; 107(9): 2197-205.
32. Barakat RR. The effects of tamoxifen on the endometrium. *Oncology (Huntingt)* 1995; 9: 129.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687- 717.
34. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 273.
35. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WMK. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(7): 527-37.
36. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81 [5 (Pt 1)]: 660-4.
37. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343(8909): 1318-21.
38. Cohen I, Rosen DJD, Shapira J. Endometrial changes with tamoxifen: Comparison between tamoxifen-treated and non- treated asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 185.
39. Lindor NM, Hadley DW, Burke W, Petersen G, Lynch P, Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296(12): 1507-17.
40. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic Cancer as a "Sentinel Cancer" for Women With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105(3): 569-74.

41. Brown GJE, St.John DJB, Macrae FA Aittomäki K. Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3): 346-9.
42. Karen H. Lu, John O. Schorge, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC. Prospective Determination of Prevalence of Lynch Syndrome in young Women With Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(33): 5158-64.
43. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1537.
44. Anderson B. Diagnosis of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13: 739.
45. Creasman WT. Endometrial cancer: Incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol* 1997: 140-50.
46. Feldman S, Cook EF, Harlow BL, Berkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3): 376-81.
47. Giusa-Chiferi MG, Goncalves WJ, Baracat EC de Albuquerque Neto LC, Bortoletto CC, de Lima GR. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55(1): 39-44.
48. Weber AM, Belinsob JL, Bradley LD, Piedmonte MR. Vaginal ultrasonography versus endometrial biopsy in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(4): 924-9.
49. Nasri MH, Coast CJ. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(11): 1333-8.
50. Gupta JK, Wilson S, Desai P, Hau C. How should we investigate women with postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(5): 475-9.
51. Cohen CJ, Gusberg SB. Screening for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18(4): 27-39.
52. Creasman WT, Weed JC Jr. Screening techniques in endometrial cancer. *Cancer* 1976; 38(1 SUPPL): 436-40.
53. Hofmeister FJ. Endometrial biopsy: Another look. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(6): 773-7.
54. Goldchmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with or without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol* 1993; 82(5): 727-30.

55. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77(6): 954-6.
56. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, Johnson SR, Espeland MA, Trabal JF, et al. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 1792-8.
57. Mario M, Leita Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Rabbitt C, Chi DS, et al. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(3): 278.e1-6.
58. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7(3): 381-5.
59. Granberg S, Wikland M, Karlson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 47-52.
60. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280(17): 1510-7.
61. Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2): 195-9.
62. Gull B, Carlsson S, Yiöstalo P, Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(3): 509-15.
63. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40(1): 55-65.
64. Hendrickson MR, Ross J, Eifel PJ, Cox RS, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: Analysis of 256 cases of carcinoma limited to the uterine corpus. *Gynecol Oncol* 1982; 13(3): 373-92.
65. Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, Tsuruchi N, Sakai K, Hirakawa T, et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 60(1): 22-5.

66. Okadome M, Saito T, Nishiyama N, Ariyoshi K, Shimamoto K, Shimada T, et al. Prediction of histological types of endometrial cancer by endometrial cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(7): 1931-9.
67. Salazar OM, DePapp EW, Bonfiglio TA, Feldstein ML, Rubin P, Rudolph JH. Adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1977; 40(1): 119-30.
68. Zaino RJ, Kurtman R, Herbald D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation. *Cancer* 1991; 68(10): 2293-302.
69. Alberhasky RC, Connely PJ, Christopherson WN. Carcinoma of the endometrium IV: Mixed adenosquamous carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 77(6): 655-64.
70. Ng ABP, Reagan JW, Storaasli JP, Wentz WB. Mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol* 1973; 59(6): 765-81.
71. Silverberg SG, Bolin MG, DeGiorgi LS. Adenoacanthoma and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1972; 30(5): 1307-14.
72. Abeler UA, Kjorstad KE. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* 1992; 69(2): 488-95.
73. Chambers JT, Merino M, Kohorn EI, Peschel RE, Schwartz PE. Uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987; 69(1): 109-13.
74. Gitsch G, Friedlander ML, Wain GV, Hacker NF. Uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 1995; 75(9): 2239-43.
75. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, et al. Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 264-8.
76. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. Uterine papillary serous carcinoma revisited. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 261-3.
77. Jeffrey JF, Krepert GV, Lotocki RJ. Papillary serous adenocarcinomas of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1986; 67(5): 670-4.
78. Parkash V, Carcangiu ML. Uterine papillary serous carcinoma after radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 69(2): 496-501.
79. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: Analysis of 21 cases. *Cancer* 1976; 37(2): 872-82.
80. Photopulos GJ, Carney CN, Edelman DA, Hughes RR, Fowler WC Jr, Walton LA. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1979; 43(4): 1448-56.
81. Silverberg SG, DeGiorgi LS. Clear cell carcinoma of the endometrium: Clinical-pathological and ultra-structural findings. *Cancer* 1973; 31(5): 1127-40.

82. Christopherson WN, Alberhasky RC, Connely PJ. Carcinoma of the endometrium. I: A clinicopathological study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49(8): 1511-23.
83. Ng ABP, Reagan JW. Incidence and prognosis of endometrial carcinoma by histologic grade and extent. *Obstet Gynecol* 1970; 35(3): 437-43.
84. Genest P, Drouin P, Gerig L, Girard A, Stewart D, Prefontaine M. Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Oncol* 1987; 10(1): 71-7.
85. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53(1): 23-30.
86. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 189-93.
87. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103-4.
88. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 66(3): 413-6.
89. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors in recurrent patterns in stage I endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(8): 1009-15.
90. Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: Resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(5): 664-72.
91. Pecorelli S (ed), FIGO Annual Report, years 1996–98, *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83: 95.
92. Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Staging and Therapeutic Value of Lymphadenectomy in Endometrial Cancer, *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 163-4.
93. Ayhan A, Turner R, Turner ZS. Correlation between clinical and histopathologic risk factors; i.e., lymph node metastasis in early endometrial cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1994; 4: 306.
94. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrial adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy myometrial invasion and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3): 235-9.
95. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinicalpathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63(6): 825-32.

96. Onsrud N, Aalders J, Abeler V, Taylor P. Endometrial carcinoma with cervical involvement (stage II): Prognostic factors in value of combined radiological surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1982; 13(1): 76-86.
97. Eltabbakh GH, Moore AD. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74(1): 80-5.
98. Takeshima N, Hirai Y, Yano K, Tanaka N, Yamauchi K, Hasumi K. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 183-7.
99. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. Significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74(1): 74-9.
100. Hanson NB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. Prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55(8): 1753-7.
101. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: A prospective factor for lymph node metastases. *Obstet Gynecol* 1987; 70(2): 216-9.
102. Sutton GP. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Oncology* 1990; 4(6): 21-6.
103. Creasman WT, Rutledge FN. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(6): 773-81.
104. Creasman WT, DiSaia PJ, Blessing J, Wilkinson RH Jr, Johnston W, Weed JC Jr. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(8): 921-9.
105. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JF. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36(1): 97-100.
106. Haroung VR, Sutton EP, Clark SA, Geisler HE, Stehman FB, Ehrlich CE. The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 72(3 Pt 1): 394-8.
107. Lo SST, Cheng DKL, Ng TY. The prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 473.
108. Milosevic MF, Dembo AD, Thomas GM. Clinical significance of Malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2(5): 225-35.
109. Creasman WT, McCarty KS Sr, McCarty KS Jr. Clinical correlation of estrogen, progesterone binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 55(3): 363-70.

110. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. *Acta Oncol* 1989; 28(4): 561-6.
111. Matsushima-Nishiu M, Unoki M, Ono K, Tsunoda T, Minaguchi T, Kuramoto H, et al. Growth and gene expression profile analyses of endometrial cancer cells expressing exogenous PTEN. *Cancer Research* 2001; 61(9): 3741-9.
112. Leijon T, Rosenberg P, Boeryd B. Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. A sufficient treatment for patients with low risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Oncol* 1997; 7: 376.
113. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91(3): 355-9.
114. Lelle RJ, Morley GW, Peters WA. The role of vaginal hysterectomy in the treatment of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4(5): 342-7.
115. Massi G, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4): 1320-6.
116. Larson DM, Johnson K, Olson FA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: Morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992; 79(6): 998-1001.
117. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3): 340-3.
118. Moore DH, Fowler WC, Walton LA, Droegemueller W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74(2): 180-4.
119. Watanabe M, Aoki Y, Kase H, Fujita K, Tanaka K. Low risk endometrial cancer: A study of pelvic lymph node metastasis *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(1): 38-41.
120. Havrilesky LJ, Crogum JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in Stage III endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99(3): 689-95.
121. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups: Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 102.
122. Rutledge FN. The role of radical hysterectomy in adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974; 2(2-3): 331-47.
123. Childers JM, Spirtos NM, Brainard P, Surwit EA. Laparoscopic staging of the patient with incompletely staged early adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 83(4): 597-600.

124. Casey AC, Farias-Eisner R, Pisani AL, Cirisano FD, Kim YB, Muderspach L, et al. What is the role of reassessment laparoscopy in the management of gynecologic cancers in 1995? *Gynecol Oncol* 1996; 60(3): 454-61.
125. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(3): 744-51.
126. Monson RR, MacMahon B, Austin JH. Postoperative irradiation and carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1973; 31(3): 630-2.
127. Randall ME, Reisinger S. Radiation therapy and combined chemoradiation in advanced and recurrent endometrial carcinoma. *Semin Oncol* 1994; 21(1): 91-9.
128. Elliott P, Green D, Coates M, Krieger M, Russell P, Coppleson M, et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4(2): 84-93.
129. Bond WH. Early uterine body carcinoma: Is postoperative vaginal irradiation any value? *Clin Radiol* 1985; 36(6): 619-23.
130. 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(2): 222-31.
131. Chung C, Stryker J, Nahhas W. The role of adjuvant radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7(10): 1429-35.
132. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9213): 1404-11.
133. Wharam MD, Phillips TL, Bagshawe MA. The role of radiation therapy in clinical stage I carcinoma of the endometrium. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 1(11-12): 1081-9.
134. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Noumoff J, Schultz D, Hanks GE, et al. Impact of improved irradiation technique, age and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: A multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 510-5.
135. Chen SS. Operative treatment in stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and/or grade 3 tumor surgically limited to the corpus uteri: No recurrence with only primary surgery. *Cancer* 1989; 63(9): 1843-5.
136. Surwit EA, Fowler WC Jr, Rogoff EE, Jelovsek F, Parker RT, Creasman WT. Stage II carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5(3): 323-6.

137. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(2): 229-33.
138. Cohen CJ, Bruckner HW, Deppe G, Blessing JA, Homesley H, Lee JH, et al. Multidrug treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol* 1984; 63(5): 719-26.
139. Moore TO, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinomas: Current status and future direction. *J Clin Oncol* 1991; 9(6): 1071-88.
140. Morrow CP, DiSaia PJ, Townsend DE. Current management of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1973; 42(3): 399-406.
141. Smith MR, Peters WA, Drescher CW. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide (PAC) followed by radiation therapy in high risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 170(6): 1677-81.
142. Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994; 21(1): 107-13.
143. Selman AE, Fowler JM, Martinez-Monge R, Copeland LJ. Doxorubicin and/or cisplatin based chemotherapy for the treatment of endometrial carcinoma with retroperitoneal lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 423.
144. Thigpen T, Blessing J, Homesley H, et al. Phase III trial of doxorubicin with and without cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 26.
145. Kistner RW. The effects of progesteronal agents on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 1970; 8: 561.
146. Lewis GC, Slack NH, Mortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2(2-3): 368-76.
147. Macdonald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(2): 166-74.
148. Malkasian GD, Decker DG, Mussey E, Johnson CE. Progestogen treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(1): 15-23.
149. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: Hormonal therapy. *Semin Oncol* 1994; 21(1): 100-6.
150. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(7): 922-32.

151. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast, and ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63(5): 441-50.
152. DePalo G. Adjuvant treatment with medroxyprogesterone acetate in pathological stage I endometrial cancer with myometrial invasion. In Volla R, Racinet S, Vrousos A (eds): *Endometrial Cancers, 5th Cancer Research Workshop*, Grenoble. Basel, Karger 1985; 209.
153. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 357-61.
154. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups: Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 387.
155. Gallagher CJ, Oliver RTD, Oram DH, Fowler CG, Blake PR, Mantell BS, et al. A new treatment for endometrial cancer with gonadotropin releasing hormonal analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(10): 1037-41.
156. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Scellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age and younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 669-704.
157. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in woman 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417-21.
158. Dursun P, Erkanli S, Güzel AB, Gultekin M, Tarhan NC, Altundag O et al. A Turkish Gynecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(3):270-3
159. Kim YB, Hohlschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as a primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. *Cancer* 1997; 79: 320-7.
160. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Dawis WA, Syrop CH, Sorosky JI. Implementation of assisted reproductive Technologies following conservative management of FIGO Grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 569-72.
161. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 651-7.
162. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434-40.
163. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, Lai CH. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2192-8.

164. Quinn MA, Campbell JJ, Tamoksifen therapy in advanced/ recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 1-3.
165. Emons G, Schroeder B, Ortmann O, Westphalen S, Schulz KD, Schallly AV. High affinity binding and direct antiproliferative effects of LHRH analogues in human endometrial cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1458-64.
166. De Vriese G, Bonte J. Possible role of goserelin, an LH-RH agonist in the treatment of gynecologic cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14: 187-91.
167. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, Koupolovic J, Ben-Baruch G. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4): 718-25.
168. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, et al. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 165-71.
169. Arneson A. Clinical results and histological changes following irradiation treatment of cancer of the corpus uteri. *AJR* 1936; 36: 461.
170. Niloff JM, Klug TL, Schaetzel E, Zurawski VR Jr, Knapp RC, Bast RC Jr. Elevation of serum CA125 in carcinoma of fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(8): 1057-8.
171. Fanning J, Piver MS. Serial CA125 levels during chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 278-80.
172. Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996; 60(2): 288-91.
173. Onuigbo WI. Historical trends in cancer surgery. *Med Hist* 1962; 6: 154-61.
174. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 1265-72.
175. Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012; 30(12): 1329-34.
176. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133(2): 216-20.

177. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, Bulusu A, Bernardini MQ, Fleming ND, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3): 511-6.
178. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108(6): 1375-9.
179. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos SM, et al. Uterine Neoplasms. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(5): 498-531.
180. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetriciangynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2): 413-25.
181. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 692-6.
182. Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K. Detection of lymph node metastasis in ovarian carcinoma and uterine corpus carcinoma by preoperative computerized tomography or magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21(6): 551-6.
183. Patel CN, Goldstone AR, Cowdury FU. FDG PET/CT in oncology: "raising the bar". *Clin Radiol* 2010; 65: 522-35.
184. Von Scultness GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET /CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006; 238: 405-22.
185. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2004; 94(3): 680-4.
186. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, Rader JS, Powell MA, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* Dec 2004; 95(3): 546–51.
187. Signorelli M, Guerra L, Buda A. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: Detection of pelvic nodal metastases. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: 231–5.
188. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* Mar 2008; 108(3): 486–92.
189. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - A multicenter prospective comparative study. *Gynecologic Oncology* 2013; 128: 300–8.

190. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(6): 1529-36.
191. Kitajima K, Suzuki K, Senda M. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 511-9.
192. Kakhki VRD, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, et al. Diagnostic Performance of Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for Detection of Primary Lesion and Staging of Endometrial Cancer Patients Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1536-43.
193. Chung HH, Cheon GJ, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS. Preoperative PET/CT standardized FDG uptake values of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1793-9
194. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132(1): 38-43.
195. Gynecologic Oncology Group. Surgical procedures manual, 2007. www.gog.org (accessed July 30, 2007).
196. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010; 119(2): 291-4.
197. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109(1): 11-8.
198. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(2): 301-11.
199. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 100-4.
200. Holloway RW, Bravo RA, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 25-9.

201. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Kumar S, Weaver AL, McGree ME, et al. Factors predictive of postoperative morbidity and cost in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1419-27.
202. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 100-3.
203. Delpech Y, Coutant C, Morel O. Value of sentinel lymph node procedure in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(7-8): 618-24.
204. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009; 115: 453-5.
205. Delpech Y, Cortez A, Coutant C. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Surg Oncol* 2007; 18(11): 1799-803.
206. Van Oostrum NHM, Makar APH, Van Der Broecke R. Sentinel node procedures in gynecologic cancers: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(2): 174-81.
207. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 522-7.
208. Leitao MM Jr, Khoury-Collado F, Gardner G, Sonoda Y, Brown CL, Alektiar KM, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129(1): 38-41.
209. Raimond E, Ballester M, Hudry D, Bendifallah S, Daraï E, Graesslin O, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: Results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014; 133(3): 506-11.
210. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12: 469-76.
211. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 964-70.