



1993

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**Erken Evre Endometrium Kanseriinde İnförör Mesenterik Arter Üstü
Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi ve Bunun Klinik Önemi**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Esra Çabuk Cömert

ANKARA-2011



1993

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**Erken Evre Endometrium Kanseriinde İnferior Mesenterik Arter Üstü
Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi ve Bunun Klinik Önemi**

Dr.Esra Çabuk Cömert

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali AYHAN

ANKARA-2011

Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA11/125

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken,Hacettepe Tıp Fakültesindeki öğrencilik yıllarımdan itibaren her zaman sanatına,ilimine hayranlık duyduğum,uzmanlık eğitimini de yanında tamamlamanın ayrıcalık olduğunu düşündüğüm,bundan sonraki hayatımda da hep yanımda olacağını bildiğim,hayatımda çok önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, cerrahi teknikleri, cerrahi disiplini, hastalara yaklaşımı öğrendiğim,cerahide kendine güveni öğreten, akademik bakış açısını bana kazandıran tez danışmanım,değerli hocam Prof. Dr. Ali Ayhan'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Esra Kuşcu'ya, Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu'na, Prof. Dr. Filiz Yanık'a, Doç. Dr. Göğşen Önalın'a, her zaman yanımda olan Doç. Dr. Polat Dursun'a, tezimin oluşturulması konusundaki yardımlarından dolayı asistan arkadaşlarıma,benim bugünlere gelmemi sağlayan,her zaman yanımda olduklarını bildiğim anneme, babama,kardeşlerime;hayatın, asistanlığın tüm stresini benimle paylaşan sevgili eşime yürekten teşekkür ederim.

Dr.Esra Çabuk Cömert

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde en sık gözüken jinekolojik malignensi endometrium kanseridir. Birçok hasta erken evrede tanı alır ve iyi prognoz gösterir. Endometrium kanseri tedavisinde ilk yaklaşım cerrahidir. Uterusa sınırlı endometrium kanserinde açık veya laparoskopik prosedürde extrafasial veya basit histerektomi bilateral salpingooferektomi ile yapılması gereken cerrahi yaklaşımdır. Lenf nodu metastazının endometrium kanserinde yeri tartışılmazken; sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin terapötik olarak yararlılığı tartışmalıdır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği ve Uluslararası Kanser Çalışma Biriminin ortak kararı sistemik lenfadenektomi uygulamasının lenf nodu biopsi örneklemesine göre daha fazla yarar sağladığı yönündedir.

İlk zamanlardaki protokollerde lenf nodu örneklemesini paraaortik bölge için inferior mesenterik arterin (IMA) insersiyonunu olduğu yerden başlanması yönündeyken son çalışmalarda görülmüştür ki inferior mesenterik arter üstü yapılan lenfadenektomi de pozitif lenf nodu görülme oranı da daha fazladır. Bunun sonucu olarak da renal vene kadar çıkılması sistemik lenfadenektomide önerilmektedir.

Lenfadenektomi endometrial kanserde en tartışmalı konulardan biridir. Birçok vakada sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi cerrahin kişisel deneyimine dayanır. Özellikle yüksek vücut kitle indeksi ve ilerlemiş yaştaki hastalara yapılan müdahale cerrahin işini daha da zorlaştırır. Bu sebepler nedeniyle çoğunlukla inkomplet lenfadenektomi IMA altı olarak sınırlı kalır.

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde Ocak 2009 tarihi ile uygulanmaya başlanmış olup, retrospektif olarak planlandı. Bu çalışma halen devam etmektedir. 2009 Ocak tarihinden itibaren hastanemizde endometrium kanseri tanısı ile opere olan 30 hasta rastgele seçilmiştir. Bu hastalara cerrahi işlem olarak standart yaklaşım total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi omentektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölge dahil) uygulanmıştır. Bu 30 hasta evrelerine göre Evre 1(1a,1b) ve Evre 2 ve üzeri olarak ayrılmış olup yaş, gravide, vücut kitle indeksi, risk faktörleri, histopatolojik tipi, evresi, tümör büyüklüğü, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, pelvik metastaz olup olmadığı, paraaortik metastaz olup olmadığı, inferior mezenterik arter (IMA) altında metastaz olup olmadığı şeklindeki parametrelerin

inferior mesenterik arter(IMA) üzeri lenf nodu ile ilişkisi retrospektif olarak taranmış olup istatistiksel analizinde SPSS v16 kullanılmıştır.

Sonuç olarak endometroid tip ,Grade 1-2 ,myometrial invazyonu % 50'nin altında olan hastalarda inferior mesenterik arter üstünden renal ven seviyesine kadar lenf nodu diseksiyon yapmanın gerekli olmadığı görülmüş ancak istatistiki analiz yapılamamıştır.Yüksek risk(ileri evre) grubunda olan hastalarda lenf nodu pozitifliği saptanmasının daha fazla oranda görülmesi nedeniyle bu prosedürün uygulanmasının gerekli olduğu görülmüştür ancak istatistiki bir anlam bulunamamıştır($p>0,05$).Ancak daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler:Endometrium kanseri,lenf nodu diseksiyonu,Inferior mesenterik arter

ABSTRACT



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	1
ÖZET.....	2
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	4.
İÇİNDEKİLER.....	5
TABLolar DİZİNİ.....	6
KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. İnsidans	
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	
2.3. Semptom ve Bulgular	
2.3.1 Sonografi ile vajinal kanamanın değerlendirilmesi	
2.3.2 Karsinogenez	
2.4. Tanı	
2.4.1 Tanısal yöntemler	
2.5. Yayılım yolları	
2.6. Patoloji	
2.7. Evreleme	
2.8. Prognostik Faktörler	
2.9. Cerrahi	

3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
3.1. Olgu seçimi	
3.2. İstatiksel analiz	
4.BULGULAR.....	30
Klinikopatolojik verilerin değerlendirilmesi	
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	35
6.KAYNAKLAR.....	39



KISALTMALAR DİZİNİ

IMA:İnferior mesenterik arter

LVI:Lenfovasküler invazyon

LND:Lenf nodu

Met.pel.:Metastatik pelvik

Myom.İnv.:Myometrial invazyon



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Endometrial karsinom sınıflandırılması

Tablo 2.2 Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu Evreleme(FIGO 2009)

Tablo 3.1 Hastaların demografik verileri

Tablo 3.2 Cerrahi patolojik faktörler

Tablo 4.1 Evre 1 için IMA üstü lenf nodu metastazının değerlendirilmesi

Tablo 4.2 Evre 2 için IMA üstü lenf nodu metastazının değerlendirilmesi

Tablo 4.3 Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarının evrelere göre dağılımı

ANKARA-2011



1993

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

**Erken Evre Endometrium Kanseriinde İnferior Mesenterik Arter Üstü
Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi ve Bunun Klinik Önemi**

Dr.Esra Çabuk Cömert

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali AYHAN

ANKARA-2011

Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA11/125

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde en sık gözüken jinekolojik malignensi endometrium kanseridir.Kadınlarda görülen kanser sıralamasında dördüncü sırayı almaktadır. Birçok hasta erken evrede tanı alır ve iyi prognoz gösterir fakat bunun haricinde ileri evrede tanı alan hastaların yaşam şansı belirgin olarak daha kötü seyretmektedir.Endometrium kanserli hastaların %20 'de rekürrens gelişir.Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 verilerine göre her yıl 40,070 yeni hasta endometrium kanseri tanısı alır ve 7,470 hasta endometrium kanseri nedeniyle kaybedilir. (1,2)

Endometrium kanseri tedavisinde ilk yaklaşım cerrahidir.Uterusa sınırlı endometrium kanserinde açık veya laparoskopik prosedürde extrafasial veya basit histerektomi bilateral salpingooferektomi ile yapılması gereken cerrahi yaklaşımdır.(2) Lenf nodu metastazının endometrium kanserinde yeri tartışılmazken;sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin terapotik olarak yararlılığı tartışmalıdır.(3)Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği ve Uluslararası Kanser Çalışma Biriminin ortak kararı sistemik lenfadenektomi uygulamasının lenf nodu biopsi örneklemesine göre daha fazla yarar sağladığı yönündedir.(4,5)Buna rağmen çoğu ülkede bu prosedür uygulanmamaktadır.

İlk zamanlardaki protokollerde lenf nodu örneklemesini paraaortik bölge için inferior mesenterik arterin(IMA) insersiyonunu olduğu yerden başlanması yönündeyken son çalışmalarda görülmüştür ki inferior mesenterik arter üstü yapılan lenfadenektomi de pozitif lenf nodu görülme oranı da daha fazladır.Bunun sonucu olarak da renal vene kadar çıkılması sistemik lenfadenektomide önerilmektedir.(6,7)

Lenfadenektomi endometrial kanserde en tartışmalı konulardan biridir.Birçok vakada sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi cerrahın kişisel deneyimine dayanır.Özellikle yüksek vücut kitle indeksi ve ilerlemiş yaştaki hastalara yapılan müdahale cerrahın işini daha da zorlaştırır.Bu sebepler nedeniyle çoğunlukla inkomplet lenfadenektomi IMA altı olarak sınırlı kalır.O yüzden paraaortik lenfadenektomi ,özellikle infrarenal bölge yüksek cerrahi beceri gerekmektedir.(8,9)

Nodal metastazı tanımlamada cerrahi evreleme en önemli methoddur.Standart bir cerrahi evreleme bize prognostik ve uygun tedavi yaklaşımlarında fayda sağlar,çünkü lenf nodu yayılımı endometrium kanserinin extrauterin olarak yayılmasında en genel bölgedir. Nodal metastazlı hastanın tanımlanması, bundan sonraki prognozunda ve adjuvan tedavi verilip

verilmemesinde önemlidir. Detaylı bir cerrahi evreleme hastalığın yaygınlığını belirlemede ve hangi grup hastalarda rekürrensi önlemek için adjuvan radyoterapi verip vermeyeceğimizi belirlemek için yapılmalıdır. Bu yaklaşım bir grup erken evre hastada gereksiz radyoterapi verilmesini önleyebilir. Bu yüzden cerrahi evreleme özellikle lenf nodu örenkleme önemli bir yer teşkil etmektedir(10-12) Endometrial kanserde lenf nodu metastazının sıklığı tahmini olarak %7.7 -21 arasında değişmektedir.%3.3-12 sadece pelvik lenf nodu metastazı mevcut;%2.5-8.8 hem pelvik lenf nodu metastazı var hem de paraaortik metastazı var;%0.7-2'de sadece paraaortik metastazı var. Ayrıca artmış pelvik lenf nodu metastazı sayısı, paraaortik lenf nodu tutulumu ile birliktedir.(13,14,15)

Endometrial kanserli hastalarda prognostik faktör olarak paraaortik lenf nodu metastazı en önemli tartışmalı konulardan biridir(13,15,22). Paraaortik lenf nodu metastazı %3.4-11.5 arasında değişir. Pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların %28-67'de eş zamanlı paraaortik metastazı saptanmıştır. Bu görüşten yola çıkarak hastalara sadece pelvik lenfadenektomi yapmak pozitif olan paraaortik lenf nodlarını gözden kaçırmamıza sebep olabilir(13-16) Uterus 3 yolla lenflere yayılır ;ilk olarak pelvik lenf nodlarına yayılım, ikinci olarak inguinal bölgedekilere yayılım, üçüncü olarakta infundibulopelvik ligament aracılığıyla paraaortik lenf nodlarına yayılımdır(23-25). Paraaortik lenf nodu metastazı saptadığımız zaman bu yolla tüm vucuda yayılacağını düşünerek ya adjuvan radyoterapi vermeliyiz ya da paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapmalıyız. Paraaortik lenf nodu diseksiyonunun terapötik ve tanısal önemi çok endometrial kanserde mortaliteyi azalttığından önemli bir yer teşkil eder.

Yapılan yakın zamanlı bir çalışmada IMA üzeri yapılan renal vene kadar uzanan lenfadenektominin % 50 oranında pozitifliği saptanmıştır.(26) Bunun devamında 400 vakalılık endometrium kanseri serisinde %77 oranında IMA altı paraaortik lenf nodu metastazı pozitifliği saptanmıştır(6). Bunun gibi yapılan birkaç çalışmada da %64 IMA üzeri lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgular eğer IMA üzeri cerrahi yapılabilirse evreleme kriterlerini değiştireceği gibi verilen tedavi yaklaşımlarını da etkileyebilmektedir.(6,21)

Bu çalışmanın amacı erken evre endometrium kanserinde inferior mezenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar yapılan lenfadenektomi de lenf nodu tutulumunu etkileyen klinik ve histopatolojik risk faktörlerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnsidans

Endometrium kanseri,gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Amerikan Kanser Topluluğunun 2008 yılı verilerine göre tahmini 40.100 yeni hasta tanı endometrium kanserine tanı almış ve yaklaşık 7.500 ölüm tespit edilmiştir.Endometrium kanseri kadınlarda dördüncü en sık görülen kanserdir.Postmenapozal kadınların hastalığıdır,55-59 yaşlarında görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır ve sonrasında azalır.(18.1/100.000)Hayat boyu kadınların endometrium kanseri tanısı alma riski %2.68'dir.Son 2 dekadda endometrial kanser insidansının arttığı görülmüştür,bu durum sıkça kullanılmaya başlayan östrojen replasman tedavinse ve toplumda yaşlı popülasyonun artmasına bağlanmıştır.Amerika ve Batı Avrupa'da insidans yüksektir.(22.8/100.000 ve 12.5/100.000)Ülkemizde ise GLOBOCAN veri tabanına göre düzeltilmiş insidans 4.8/100.000'dir.(27,28)

2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya çapında görülme oranları değişmesine rağmen endometrium kanseri en sık gelişmiş ülkelerdeki beyaz kadınlarda görülür.Endometrium kanseri gelişiminde etkili birçok risk faktörü saptanmıştır,fakat bunların çoğu ya östrojen seviyeleri üzerine veya direkt endometrial epitel üzerine etki etmektedir.(29)

Risk faktörlerini; endometrium kanserini riskini artıran ve azaltanlar faktörler olarak ayırabiliriz.Artıran faktörler olarak; erken yaşta menarş,geç menapoz yaşı,nulliparite,polikistik over sendromu,hormon replasman tedavisi, tamoxifen, obezite, hipertansiyon, diyabet, yüksek sosyoekonomik düzey ,artrit, infertilite,radyoterapiyi söylenebilir. Azaltan faktörler ise kombine oral kontraseptif,sigara kullanımı,yağdan fakir diyet, egzersiz, artmış parite,diyetle yüksek protein,lifli yiyecekler ve sebze alımı,vitamin C ,folat ve karoten alımı olarak sıralanır.(30-36)

2.3 Semptom ve Bulgular

Hastalarda en sık görülen semptom postmenapozal kanamadır. Bu yüzden aksi ispat edilene kadar postmenapozal kanama ile gelen hasta endometrium kanseri olarak kabul edilmektedir. Hastalarda erken dönemde görülen semptomlar vajinal kanama, menoraji ve abdominal dolgunluktur.İleri evre hastalarda da adet düzensizliği veya irregüler vajinal kanama görülebilir,bu hastalarda ağrı şikayeti daha fazladır.Genç hastalarda disfonksiyonel uterin kanama tanısı konulmadan önce endometrium kanseri ekarte edilmelidir,çünkü disfonksiyonel kanama bir ekartasyon tanısıdır.Postmenapozal kanama şikayetiyle gelen hastalarda sıklığına göre %45 atrofik endometrium,%15 hiperplastik endometrium,%12 endometrial polip,%7 kadarında endometrium adenokarsinom gelişir.Perimenapozal ve postmenapozal kanama şikayeti ile gelen hastaların ise %2-3'ünde endometrial kanser saptanabilmektedir.Diğer bir noktada endometrium kanseri riski yaşa göre de değişmektedir.50 yaşında postmenapozal kanama şikayeti ile gelen bir hastada %1 iken yaşlı bir hastada kanser olasılığı %25 civarındadır. (40,41)

2.3.1 Sonografi ile vajinal kanamanın değerlendirilmesi

Transvajinal sonografi:Endometrium kalınlığı genellikle sagittal olarak ölçülür,ayrıca anteroposterior kısa aksda da ölçülebilmektedir.Kısa aks ölçülümü kullanırken dikkat edilmesi gereken nokta endometriumun kornulara invajinasyon yaptığı bölgeden ölçüm alınmasıdır.Menstrüel siklus sırasında endometrium kalınlığı değişkenlik göstermektedir.Stromal ödeme ve bezlerin genişlemesine bağlı olarak kalınlık sekreatuar fazda 14-16 mm'ye kadar çıkabilmektedir.Postmenapozal kadınlarda çift duvar kalınlığı 4mm altında olmalıdır.Ayrıca normal endometrium pürüssüz ve düzenli olmalıdır.Endometrial kanserin transvajinal usg'da en sık görülme şekli spesifik olmayan kalınlaşma şeklidir,bu nedenle endometrium kalınlığı çok önemlidir.

Saline İnfüzyon Sonografi: Salin infüzyon sonografi (SİS) de salin kontrast ajan olarak endometrial kaviteye verilerek endometriumun daha iyi değerlendirilmesini sağlamaktadır.

2.3.2 Karsiogeneze

Endometrium karsinomu iki alt tipte incelenir:

- 1)Tip 1(Hormon bağımlı olanlar)

2)Tip 2(Otonom gelişim gösterenler)

Birinci gruptaki hastalarda obezite,hipelipidemi,hiperöstrejenizm bulguları(disfonksiyonel kanama,geç menapoz,endometrial hiperplazi)görülür ve hastaların yaklaşık %65'ni oluşturur.İkinci grupta ise bu gibi risk faktörleri ve semptomlar genellikle yoktur ve hastaların %35 kadarını oluşturur.Birinci grubun özelliği genellikle differansiye tümörlerin görülmesi,daha çok yüzeysel invazyon yapımları,progestanlara iyi yanıt vermeleri ve prognozlarının iyi olmasıdır.İkinci grupta ise az diferansiye,derin invazyona meyilli,yüksek pelvik lenf nodu metastazı oranına sahip,progetanlara yanıt vermeyen kötü prognozlu tümörler görülür.Karsinogenez çok basamaklı bir olaydır,her basamakta morfolojik-biyokimyasal ve genetik değişiklikler meydana gelir.Östrojen bağımlı lezyonlar hiperplazi(basit,komplex,atipik) prekürsör lezyonlardan köken alırlar.Otonom gelişim ise östrojen bağımsızdır ve prekürsör lezyonları saptanmamıştır.Birinci grubun en iyi örneği östrojen stimülasyonu sonucu gelişen atipik endometrial hiperplazi zemininden köken alan endometroid adenokarsinomdur.İkinci grubun en iyi örneği ise klasik risk faktörlerinin olmadığı,yaşlı kadınlarda görülen ,atrofik endometrium zemininden köken alan seröz karsinomlardır.(42,43)

Tip 1 ve Tip 2 kanserlerde farklı moleküler değişimler vardır,bu da farklı patojenik yollara neden olur.Tip 1 endometroid tip endometrial kanserde en sık rastlanan genetik defekt;PTEN tümör süpressör geninin inaktivasyonudur ve vakaların %83 de bulunmaktadır.PTEN aktivasyonunun kaybı endometrial karsinogenezin genellikle erken evrelerinde olur ve östrojenden zengin ortamda proliferatif avantaj sağladığı tahmin edilmektedir..Tip 1 için KRAS,b1 KATENİN GENİ,CTNNB GENİ mutasyonları diğer genetik mekanizmalardır.P53 Mutasyonu tip 2 'de endometrial kanserde en sık gözlenen anormalitedir.Bu tip malignensi ise,kromozomal insabilite ve yaygın genetik değişiklikler ile karakterizedir..Seröz karsinomlarda sıklıkla P53 geni anormallikleri bulunur ve endometrial intraepitelyal karsinom denilen yüzeysel lezyonlardan köken alırlar. (44,45)

2.4 TANI

Endometrial kanser şüphesi saptanan hastada ,bir endometrial biopsi endometrium kanserini dışlamak ve tanı koymak için en iyi seçenektir.Endometrial biopsi, dilatasyon ve küretaj işlemlerinden sonra yapılan histereskopi tanısal doğruluğu artırabilir..Pelvik anatomiye değerlendirmede,pelvik ve paraaortik bölgedeki büyümüş lenf nodlarının görüntülemeye ,karaciğer ve akciğerdeki uzak metastazı saptamada bilgisayarlı tomografi faydalıdır.Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle myometrial invazyonu ve alt uterin segment veya servikal tutulumu göstermede faydalıdır.MRI ,fertilite koruyucu cerrahi yapılması planlanan hastalarda bize yardımcı olur.(46,47)

2.4.a Tanısal Yöntemler

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

Endometrial biopsi:Genel anestezi gerekmeden yapılabilir.Yaklaşık %10 kadar yalancı negatiflik oranı mevcuttur.Negatif endometrial biopsi sonucu olan semptomatik hastalara D/C prosedürünün uygulanması gerekmektedir.

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

2.5. YAYILIM YOLLARI

Uterusa sınırlı hastalık, iyi bir prognostik faktördür. Endometrium kanseri 4 yolla yayılabilir. Sadece bir yol veya kombinasyonları şeklinde olabilir. Vajinal, hemotojen, lenfatik ve peritoneal olarak yayılabilir. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal %5, lenfatik %9, hematojen %6 ve peritoneal %4 şeklinde rapor edilmişti. (48,49)

Vajinal: Histolojik grade 3 olması ve lenfovasküler invazyonun olması evre 1 endometrium kanserinde vajinal rekürrenslerde etkili olduğu görülmüştür. Bu hastalara başlangıç tedavisinden sonra verilen vajinal brakiterapi rekürrensi azaltmaktadır.

Hemotojen: Derin myometrial invazyon hemotojen rekürrenslerde güçlü bir prediktördür. (Tüm evrelerde >%50; evre 1 'de >%66)

Lenfatik: Lenfatik yıkım servikal stromal tutulum olduğunda ve pozitif lenf nodları saptandığında olmaktadır.

Peritoneal: Peritoneal relaps prediktif faktörleri olarak 1) Evre IV hastalık veya 2) Evre 2-3 olup 2 veya daha fazla risk faktörü olması (servikal invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, pozitif lenf nodu ve non-endometroid histoloji tipleri) sayılır.

2.6 PATOLOJİ

WHO (World Health Organization) ve ISGP'ye (International Society of Gynecological Pathology) göre endometriun kanseri histopatolojik tipleri arasında endometroid adenokarsinom,müsinöz adenokarsinom,papiller seröz adenokarsinom,şeffaf hücreli adenokarsinom,adenoskuamoz karsinom,undiferansiye karsinom ve mixt karsinom yer alır.(Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Endometrial karsinom sınıflandırılması

Histolojik tip	Yüzdesi (%)
Endometroid adenokarsinom	75-80
Siliyalı adenokarsinom	
Sekratuar adenokarsinom	
Papiller adenokarsinom	
Skuamoz diferansiyasyonu olan adenokarsinom	
Adenoakantom	
Adenoskuamoz Karsinom	
Uterin papiller seröz karsinom	10'dan küçük
Müsinöz karsinom	1
Şeffaf hücreli karsinom	4
Skuamoz hücreli karsinom	1'den küçük
Mikst karsinom	1'den küçük
Undiferansiye karsinom	1

En sık görülen endometrium kanseri alt tipi endometroid adenokarsinomdur; sonrasında adenoakantom yer alır.Prognostik açıdan alt tiplere bakıldığında grade III diferansiyasyon,derin myometrial invazyon en sık olarak şeffaf hücreli ve adenoskuamoz karsinomda görülür.En iyi 5 yıllık sağ kalım %91.2 ile adenoakantomda,sonrasında % 74.1 ile endometroid tiptedir.En kötü 5 yıllık sağ kalım ise %27 ile seröz papiller karsinomda izlenmiştir.Nulliparite ile en sık asosiye olan ise papiller alt tiptir.Adenoskuamoz

karsinom,şeffaf hücreli karsinom ve papiller alt tiplerde 5 yıllık sağ kalımın azaldığı görülür.

2.7 EVRELEME

Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu (FIGO) Mayıs 2009 ‘da yeni evreleme sistemini yayınlamıştır.(Tablo 2.2)Yeni evreleme şu değişiklikleri içermektedir:

- 1)Evre 1a veEvre 1b’nin tanımı değiştirilip evre1c tanımı kaldırılmıştır.
- 2)Evre 2’de sadece servikal stromal tanımı yer almıştır.
- 3)Peritoneal sitoloji:(+) evrelemede kaldırılmıştır.(FIGO ; (+)sitoloji bulgularının diğer zayıf prognostik faktörlerle prediktif değerlendirilmesini yapmak için hala peritonel yıkamayı önermektedir
- 4)Evre 3c ,paraaortik metastazı pozitifliği veya yokluğuna göre Evre 3c1 ve Evre 3c2’ye ayrıldı.

Tablo 2.2 - Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu Evreleme(FIGO 2009)

Evre	Özellikler
Evre I	Tümör uterusu sınırlı,uterin serozaya uzanım yok
IA	Tümör yok veya %50’nin altında myometrial invazyon var
IB	%50’nin üzerinde myometrial invazyon var
Evre II	Servikal stromal tutulum (+)
Evre III	Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut.
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik metastaz mevcut
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu ve (+/-)pozitif pelvik lenf nodu
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ

	tutulumu
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukoza tutulumu tutulumu
IVB	İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz(inguinal lenf nodu dahil)

Endometrial kanser tanısı alan hastalarda hastalığın yayılımının tespiti için cerrahi pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ile birlikte olmalıdır. Jinekoloji Onkoloji Grubu'nun 33 çalışmanın sonucunda myometrial invazyonunun olmaması veya superficial myometrial invazyon saptanmasının lenfatik metastaz olasılığı çok düşüktür. Bu yüzden lenf nodu diseksiyonu bu hastalarda herhangi bir yarar sağlamadığı gibi, cerrahi komplikasyon riskini artırmaktadır(50).

Yakın zamanlı olarak ;araştırmacılar endometroid grade 1 veya 2 hastalık ve superficial myometrial invazyonu olan 2 cm'den az tümör büyüklüğü olan hastalarda; lenfatik metastaz %0 olarak bulunmuştur. Bu yüzden tümör çapı, myometrial invazyonu ve histolojik grade ve subtipi(intraoperatif frozen sectionle değerlendirme) lenfadenektomi yapıp yapmamıza karar vermemizi sağlar. Bu intraoperatif değerlendirme düşük riskli hastalarda gereksiz cerrahi girişimi engeller (51).

Endometrium kanserinde yapılan cerrahi yaklaşım histerektomi, bilateral salpingooferektomi, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (paraaortik diseksiyon renal ven seviyesine kadar), omentektomi şeklindedir. Lenfadenektomi içinse eğer endometroid tip ,grade 1-2 ise myometrial invazyon % 50'nin altında ise önerilmeyebilir. Endometrial kanser tanısı alan hastalarda risk durumuna göre renal ven seviyesine kadar çıkılabilir (6,50).

2.8 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastaların gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirilmesinde uzun süreli sağ kalımı belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır. Bu prognostik faktörler aşağıda özetlenmiştir(51-54).

Histopatolojik tip :Tümörün grade'inden bağımsız olarak adenoskuamoz tip,uterin papiller adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinom,endometroid tipe göre daha kötü prognozludur

Grade: Endometrium kanserinde histolojik grade prognozu belirlemede önemli bir faktördür.Tümörün diferansiyasyon derecesi azaldıkça derin myometrial invazyon,servikal tutulum,lenf nodu tutulumu,lokal nüks ve uzak metastaz oranı artmaktadır.

Myometrial invazyon:Myometrial invazyon tümörün agresif davranışını gösteren bir kriterdir.Myometrial invazyonda myometriumdaki tümörün infiltrasyon derinliği kadar seroza ile olan ilişkisi de prognozu belirleyicidir.

Peritoneal sitoloji:Peritoneal sitolojinin pozitif olması kötü prognoz ile birlikte dir.

Lenf nodu tutulumu:Lenf nodu tutulumu erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür.Pozitif lenf nodu metastazı olan hastalarda rekürren hastalık gelişme riski 6 kat daha fazladır..Pelvik lenf nodu tutulumu paraaortik lenf nodlarının tutulumu için iyi bir göstergedir.Kliniği evre 1 olan hastaların yaklaşık %11'inde paraaortik metastaz vardır.Derin myometrial invazyon varlığında pelvik lenf nodu metastazı %25 iken,paraaortik tutulum %17'dir.Evre 2 endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu %30 oranında görülür.(Grade 1-2 için)

Adneksial metastaz: Adneksial yayılım kötü prognozu gösterir ve bu hastalarda rekürrensler siktir.Evre 1 hastaların % 10'da okült over metastazı vardır..

Serviks tutulumu:Ekstrauterin hastalık,rekürrens riskindeki artışla birliktedir.%44 rekürrens riski mevcuttur.Ekstrauterin hastalık tutulumu yok ve servikal tutulum varsa rekürrens hızı %16'dır.

Tümör boyutu:Tümör boyutu,lenf nodu metastazı ve hastaların sağ kalım süresini belirleyen önemli bir faktördür.Tümör çapı 2 cm'den küçük ise lenf nodu metastazı %4,2 cm'den büyük ise lenf nodu metastazı %15,eğer tümör kaviteyi dolduruyorsa %35 olarak bulunmuştur.

Lenfovasküler boşluk tutulumu:Rekürrens ve sağ kalım sürelerini belirleyen bağımsız bir faktördür.Erken evre endometrium karsinomunda LVI %15 olup tümörün myometrial invazyonu ve grade'i arttıkça LVI artar.LVI tutulumu varsa pelvik lenf nodu tutulumu %23,eğer LVI yok ise pelvik lenfatik tutulum sadece %7 ,paraaortik tutulum %3'tür.

2.9 CERRAHİ

Endometrium kanseri tedavisinde ilk yaklaşım cerrahidir.Uterusa sınırlı endometrium kanserinde açık veya laparoskopik prosedürde extrafasial veya basit histerektomi bilateral salpingooferektomi ile yapılması gereken cerrahi yaklaşımdır.Cerrahi operasyon sırasında batına girilmesini takiben batin içi serbest sıvı ve/veya periton yıkama sıvısı sitoloji için yollanmalıdır.Bunu abdomen ve pelvisin sistemik eksplorasyonu izlemelidir.Round ligamentin kesilip bağlanmasını takiben pararektal ve paravesikal boşluklara girilmesi ile sadece bölgede gross olarak büyümüş lenf nodları saptanmakla kalmayıp aynı zamanda üreter trasesi de belirlenebilir.Bu hastalara uygulanacak olan ektrafasial tip histerektomidir.Vajen kafi nüksleri azaltmak için radikal histerektomilerdeki gibi 1/3'lük kısmın çıkarılması gereksiz olup nüksleri azaltmadığı görülmüştür.

Histerektomi sonrasında operasyon sahasının dışında uterus açılıp gross olarak intraoperatif değerlendirme yapılmalıdır.Gross olarak değerlendirilemeyeceği için frozen kesitlerle myometrial invazyonun derinliği belirlenmelidir.Bu özellikle iyi differansiye karsinomlar için önemlidir.1/3 üzerinde myometrial invazyon saptanan grade 1 adenokarsinomlarda ve grade 2-3 vakalarda tam cerrahi evreleme için lenf nodu örneklemesi yapılmalıdır.Lenfadenektomiye eksternal iliak nodlardan başlanıp obturator, hipogastrik, common iliac lenfatiklerle devam edilmelidir.Paraaortik lenfadenektomi son aşamadır.Bu son

aşama için renal ven seviyesine çıkılması yeterlidir.Hastaya operasyon sırasında yapılacak olan lenfadenektomi histerektomiye ek bir morbidite eklemez.

Pelvik ekstrauterin hastalık saptandığında veya uterin seröz papiller adenokarsinomda omentektomi yapılmalıdır.Omentektomi,mümkün olduğu ölçüde gros hastalığın rezeksiyonu,hastaya ileri aşamada uygulanacak olan adjuvan tedavilerinin başarısını etkileyebilir.

Evre 1 vakalarda eğer iyi grade'li ise yapılacak olan TAH+BSO+Peritoneal sitoloji olup eğer hastalık myometriumun 1/3'den azını invaze ettiyse lenf nodu örneklemesine gerek olmayabilir.Endometrium kanserinin en sık metastaz yaptığı yer vajendir,fakat evre 1 hastalar için durum farklıdır,bu hastalarda rekürrensin %1'i sadece vajende meydana gelir ve rekürrensi 2/3'den fazlası uzak metastaz şeklindedir.Bu açıdan evre 1 hastalarda lokal radyoterapinin yeri sorgulanmaktadır. Pelvik lenf nodlarının tutulumu paraaortik lenf nodlarının tutulumu için iyi bir indikatördür.Eğer pelvik lenfatikler negatif ise paraaortik lenf nodlarının tutulum riski sadece %1.5 iken,pelvik lenf nodları pozitif ise bu oran %60'dır.Bundan dolayı özellikle orta ve kötü diferansiye vakalarda myometrial invazyon arttıkça,lenf nodu metastazı riski arttığından bu hastalara pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmalıdır.Pelvik lenfadenektomi yapıp,paraaortik lenfadenektomiyi ihmal etmek doğru bir yaklaşım değildir çünkü pelvik lenf nodu tutulumu olmadan yalnız paraaortik lenf nodu tutulumu mümkündür.(55,57)

Evre 2 hastalığın tedavisinde iki temel cerrahi yaklaşım vardır.İlki radikal histerektomi,bilateral salpingooferektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomidir.İkincisi ise daha yaygın olarak kullanılan preoperatif external pelvik ışınlama ve intrakaviter radyoterapiyi takiben altı hafta sonra uygulanan ekstrasial histerektomidir ve bilateral salpingooferektomidir.Üçüncü ve giderek popülerlik kazanan bir yöntem ise önceliğin cerrahi tedaviye verilmesi ve bunu kombine radyoterapinin izlemesidir.Evre 3 vakalarda hastalığın pelvis içine yayılımı dikkate alınmalıdır.Cerrahide amaç mümkün olan tümöral kitlenin çıkarılmasıdır ve histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yeterli olabilmektedir.Cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunun sonuçları tek başına radyoterapiye göre daha iyidir.Evre 4 vakalarda hastalığın pelvik ve uzak organ yayılımı nedeniyle cerrahiden fayda sağlanmaz,tedavi motalitesi radyoterapidir.(56)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Olgu seçimi

Bu tez çalışması,Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp ve Sağlık Birimleri Araştırma Kurulu'nun bilimsel ve etik açılardan onayı (Onay No:KA11/125) alınarak planlanmıştır.Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde Ocak 2009 tarihi ile uygulanmaya başlanmış olup,retrospektif olarak planlandı.Bu çalışma halen devam etmektedir.Bu çalışma şimdilik 30 hastada uygulandı.Bu 30 hasta dış merkezden kliniğimize endometrium kanseri ön tanısıyla başvuran veya kliniğimizde endometrium kanseri tanısı alan hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması $58,5(\pm 7,6)$ idi.Ortalama çocuk sayısı $3,3(\pm 3,0)$ idi.Hastaların 28(% 93,3)'i multipardı.17(%56,7) tanesinde hipertansiyon,5(% 16,7) tanesinde diabet hastalığı mevcuttu. 7 (%23,3) hastada sigara kullanımı mevcuttu.Hastaların geliş zamanındaki patolojilerinde 2 (%6,3)'si kompleks atipili hiperplazi, 3 (%10)'ü seröz adenokanser, 25 (%83,7)'i endometroid adenokanserdı.Bu hastaların demografik özellikleri Tablo 3.1' de sunuldu.

Tablo 3.1 Hastaların demografik verileri

Faktör		Sayı (%)
Yaş($\pm$ SD)		58,4($\pm$ 7,6)
BMI($\pm$ SD)		32,4($\pm$ 6,9)
Gravida		3,3($\pm$ 3,0)
Parite	En az 1 çocuk var	28(93,3)
	Hiç çocuk yok	2(6,7)
Hipertansiyon	Yok	13(43,3)
	Var	17(56,7)
Diabet	Yok	25(83,3)
	Var	5(16,7)
Sigara	Yok	23(76,7)

Çalışma grubundaki 30 hastaya cerrahi prosedür olarak total abdominal histerektomi (Tip II), bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik (inferior mesenterik arterden sol renal ven seviyesine kadar) lenf nodu diseksiyonu, omentektomi, peritoneal sitoloji örnekleme yapıldı. Postoperatif histopatolojik değerlendirme sonrasında hastaların 16(% 53,3)'sı Evre 1a iken, 3 (%10)'ü Evre 1b, 7 (%23,3)'ü Evre 2, 2 (%6,7)'si Evre 3c1, 2 (%6,7)'si Evre 3c2 idi. Nihai patolojileri ise 24(%80)'ünde endometroid tip adenokanser, 4 (%13,3)'de seröz adenokanser, 1 (%3,3)'i mikst tip adenokanser, 1 (% 3,3)'i şeffaf hücreli adenokanser idi. Hastaların tümör boyutu ortalaması $2,97(\pm 1,6)$, myometrial kalınlık ortalaması $1,57(\pm 0,6)$, invazyon derinliği $0,7(\pm 0,6)$ idi. Grade düzeyi 16 (%53,3) hastada 1, 8 (%26,7) hastada 2, 6 hastada 3(% 20)'tü. Myometrial invazyon derinliği 23 (%76,7) hastada $\frac{1}{2}$ 'nin altında iken, 7 (%23,3) hastada $\frac{1}{2}$ 'nin üzerinde idi

.Lenfovasküler invazyon 24 (%80) hastada pozitif, 6 (%20) hastada negatifti. Servikal stromal invazyon 7(%23,3) hastada pozitif iken 23 (%76,7) hastada negatifti. Over tutulumu 2 (%6,7) hastada pozitif iken, 28 (%93,3) hastada negatifti. Tuba tutulumu sadece 1 (%3,3) hastada pozitif. 30 hastada da omentum tutulumuna ve peritoneal sitoloji pozitifliğine rastlanmadı. Lenf nodu metastazı 4 (%13,3) hastada pozitif iken, 26 (%86,7) hastada negatifti. Pelvik lenf nodu metastazı 3 (%10) hastada pozitif iken; 27 (%90) hastada negatifti. Paraaortik metastazlardan 2 (%6,7) hastanın IMA altı lenf nodu metastazı pozitifken, 2 hastanın (%6,7) hastanın IMA üstü lenf nodu metastazı pozitif. Paraaortik metastazı olan hastaların sadece 1 (% 3,3) hastada sadece pelvik lenf nodu metastazı yokken paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttu (izole paraaortik lenf nodu metastazı). Hastaların patolojik karakteristikleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 3.2 'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2 Cerrahi patolojik faktörler

Faktör		Sayı (%)
Evre	1a	16(53,3)
	1b	3(10)
	2	7(23,3)
	3c1	2(6,7)
	3c2	2(6,7)
Hücre Tipi	Endometroid	24(80)
	Seröz	4(13,3)
	Miks tip	1(3,3)
	Şeffaf hücreli	1(3,3)
Grade	1	16(53,3)
	2	8(26,7)
	3	6(20)
Myometrial invazyon derinliği	<1/2'nin altında	23(76,7)
	>1/2'nin üzerinde	7(23,3)
Lenfovasküler invazyon	Negatif	24(80)
	Pozitif	6(20)
Sevikal stromal invazyon	Negatif	23(76,7)
	Pozitif	7(23,3)
Over tutulumu	Negatif	28(93,3)
	Pozitif	2(6,7)
Tuba tutulumu	Negatif	29(96,7)
	Pozitif	1(3,3)
Omentum tutulumu	Negatif	30(100)
	Pozitif	0(0)
Peritoneal sitoloji	Negatif	30(100)
	Pozitif	0(0)
Lenf nodu metastazı	Negatif	26(86,7)
	Pozitif	4(13,3)
Pelvik lenf nodu metastazı	Negatif	27(90)
	Pozitif	3(10)
IMA üstü lenf nodu metastazı	Negatif	28(93,3)
	Pozitif	2(6,7)
IMA altı lenf nodu metastazı	Negatif	28(93,3)
	Pozitif	2(6,7)

Çalışma grubundaki 30 hastada toplam lenf nodu ortalama sayısı 45,9($\pm$ 15,1) idi. Ortalama pelvik lenf nodu sayısı 32,1($\pm$ 10,1), metastatik pelvik lenf nodu sayısı 0,4($\pm$ 1,8)' idi. Ortalama paraaortik lenf nodu sayısı 13,9($\pm$ 6,9)' idi. Ortalama IMA üstü lenf nodu sayısı 4,07($\pm$ 2,9); ortalama IMA altı lenf nodu sayısı 9,8($\pm$ 6,4)' idi. Ortalama IMA üstü metastatik lenf nodu sayısı 0,13($\pm$ 0,5); IMA altı metastatik lenf nodu sayısı 0,33($\pm$ 1,6) idi. Hastaların lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirmeleri sayı(n) olarak Tablo 3.3'de sunuldu

Tablo 3.3 Lenf nodlarının patolojik olarak değerlendirilmesi

Faktör	Sayı($\pm$ SD)
Toplam lenf nodu sayısı	45,9($\pm$ 15,1)
Pelvik lenf nodu sayısı	32,1($\pm$ 10,1)
Metastatik pelvik lenf nodu	0,4($\pm$ 1,8)
Paraaortik lenf nodu sayısı	13,9($\pm$ 6,9)
IMA altı lenf nodu sayısı	9,8($\pm$ 6,4)
IMA üstü lenf nodu sayısı	4,07($\pm$ 2,9)
IMA altı metastatik lenf nodu sayısı	0,33($\pm$ 1,6)
IMA üstü metastatik lenf nodu sayısı	0,13($\pm$ 0,5)

Bu çalışma grubu evrelere göre Evre 1 (erken evre) ve Evre 2 ve üzeri (ileri evre) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Evre 1 olan grup Evre 1a ve 1b 'yi kapsarken; Evre 2 ve üzeri olan grup Evre 2, 3c1 ve 3c2'yi kapsamaktaydı. Bu gruplarda klinikopatolojik faktörlerin inferior mesenterik arter üstünden başlayıp sol renal vene kadar uzanan (IMA üstü) lenf nodu tutulumu ile ilişkisine bakılmıştır.

3.2.İstatiksel analiz

Çalışmanın verileri girilerek SPSS 16,0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.Kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SD cinsinden sunulmuştur.Evre 1 olan grupta hiç patolojik lenf nodu saptanmadığından değişkenleri değerlendirebilecek şekilde herhangi bir istatiksel analiz yapılamamıştır. Evre 2 ve üzeri olan grupta yaş,body mass index(BMI),grade ,histopatolojik tip,tümör boyutu,lenfovasküler invazyon,metastatik pelvik lenf nodu,metastatik inferior mesenterik arter(IMA) altı lenf nodu tutulumunun; IMA üstü lenf nodu tutulumu ile karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.Tüm analizlerde istatiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4.Bulgular

Çalışma grubu evrelere göre Evre 1 (erken evre) ve Evre 2 ve üzeri(ileri evre) olacak şekilde iki gruba ayrıldı.Evre 1 olan grupta 16 hasta Evre 1a iken;3 hasta Evre 1b'di.Evre 2 ve üzeri olan grupta ise 7 hasta Evre 2 iken, 2 hasta Evre 3c1, 2 hasta Evre 3c2'idi.Bu hastaların klinikopatolojik özellikleri aşağıdaki şekilde yer almaktadır;

Evre 1 grubundaki 19 hastanın yaş ortalaması 60,8($\pm$ 6,2) idi. Grade düzeyi 14(% 73,8) hastada 1, 4(% 21) hastada 2,1 (% 5,2) hastada grade 3 idi. 17 (% 89,5) hastanın nihai patolojisi endometroid tip iken;2 (% 10,5) hastanın non-endometriod(mikst) tipti. BMI ortalaması 34,1($\pm$ 6,8)'dir.Hastaların tümör boyutu ortalaması 3,4($\pm$ 1,6) idi.Lenfovasküler invazyon 19 hastada da yoktu.19 hastada pelvik ve/veya paraaortik tutulum,inferior mesenterik arter seviyesinden renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede de lenf nodu tutulum yoktu.

Bu parametrelerin; Evre 1 grubunda inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede bakılan lenf nodu metastazı ile ilişkisine gelindiğinde ise ;lenf nodu metastaz pozitifliği hiçbir evrede(1a,1b) saptanamadığı için istatistiki analiz yapılamamıştır.Bununla beraber inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede bakılan lenf nodu metastazı negatifliğini etkileyen faktörlere bakarsak;9 (%47,3) hastanın yaş ortalaması 60,8'in altında iken,10 (%52,7) hastanın yaş ortalaması 60,8'in üzerindeydi. Grade düzeyi 14 (%73,8) hastada 1, 4 (%21) hastada 2, 1 (%5,2) hastada grade 3 idi. 17 (%89,5) hastanın nihai patolojisi endometroid tip iken; 2 (%10,5) hastanın non-endometriod(mikst,seröz) tipti. BMI ortalaması 13 (%68,5) hastanın 34,2'nin altındayken; 6 (% 31,5) hastanın 34,2'nin üzerindeydi.Tümör boyutu ortalaması 9 (%47,3) hastanın 3,4'ün altındayken; 10 (%52,7) hastanın 3,4'ün üzerinde idi.Myometrial invazyon 16 (%84,3) hastada %50'nin altındayken,3(% 15,7) hastada % 50'nin üzerindeydi. Lenfovasküler invazyon 19 (%100) hastada yoktu.(Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Evre 1 için IMA üstü lenf nodu metastazı değerlendirilmesi*

		Inferior Mesenterik Arter Üstü LND metastazı	
Evre 1		Pozitif n(%)	Negatif n(%)
Yaş	<60,8	-(0)	9(47,3)
	>60,8	-(0)	10(52,7)
Grade	1	-(0)	14(73,8)
	2	-(0)	4(21)
	3	-(0)	1(5,2)
Histopatolojik tip			
Endometroid		-(0)	17(89,5)
Non-endometroid		-(0)	2(10,5)
BMI	<34,2	-(0)	13(68,5)
	>34,2	-(0)	6(31,5)
Tümör boyutu	<3,4	-(0)	9(47,3)
	>3,4	-(0)	10(52,7)
MI	< %50	-(0)	16(84,3)
	>%50	-(0)	3(15,7)
LVI	var	-(0)	-(0)
	Yok	-(0)	19(100)

*:Evre 1;1a ve 1b gruplarını beraber içermektedir.

Evre 2 ve üzeri olan grupta 11 hastanın yaş ortalaması 57,9(±6,8), Grade düzeyi 2(% 18,2) hastada 1, 4(% 36,4) hastada 2,5 (% 45,5) hastada 3 idi. 7 (% 63,6) hastanın nihai patolojisi endometroid tip iken;4 (% 36,4) hastanın non-endometriod (seröz,şeffaf hücreli) tipti.BMI ortalaması 32,7(±8,2)'dir.Hastaların tümör boyutu ortalaması 3,3(±1,9). Lenfovasküler invazyon 6 (% 54,5)hastada yok iken,5(% 45,5) hastada pozitif,2(%18,2) hastada over tutulumu 1(%9,1) hastada tuba tutulumu mevcut.Bu hastalardan 3(%27,2) tanesinde pelvik lenf nodu metastazı pozitifken, 2(% 18,2) tanesinde IMA üzeri pozitifliği,2(%18,2) tanesinde IMA altı lenf nodu metastazı mevcuttu.Sadece 1(% 9,1) hastada sadece pelvik metastaz olmadan paraaortik metastaz mevcuttu.

Bu parametrelerin; Evre 2 ve üzeri olan grupta ise inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede bakılan lenf nodu metastazı pozitifliği ile ilişkisine gelindiğinde ise yaş,grade,histopatolojik tip,BMI ortalaması,tümör boyutu,lenfovasküler invazyon,metastatik pelvik lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0,05$).Ancak IMA altı lenf nodu tutulumu pozitif olan 2 hastanın,aynı zamanda IMA üzerinden renal ven seviyesine kadar uzanan bölümde lenf nodu pozitifliği saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,018$).Over tutulumu olan 2 hastanında IMA üzeri lenf nodu pozitifliği saptandı ve bu durumda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012$). Bununla beraber inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede lenf nodu metastazı negatifliğini etkileyen faktörlere bakarsak;6 (%54,5) hastanın yaş ortalaması 57,9'un altında iken,3 (%27,3) hastanın yaş ortalaması 57,9'un üzerindeydi. Grade düzeyi 2 (%18,2) hastada 1, 4 (%36,4) hastada 2, 3 (%27,3) hastada grade 3 idi.7 (%63,6) hastanın nihai patolojisi endometroid tip iken;2 (%18,2) hastanın non-endometriod(seröz) tipti.BMI ortalaması 5 (%45,5) hastanın 32,7'nin altındayken; 4 (%36,4) hastanın 32,7'nin üzerindeydi.Tümör boyutu ortalaması 5 (%45,5) hastanın 3,3'ün altındayken;4 (%36,4) hastanın 3,3'ün üzerinde idi.Lenfovasküler invazyon 9 (%81,7) hastada yoktu.9 (%81,2) hastanın hem IMA altı hem de metastatik pelvik lenf nodu tutulumu yoktu.

İnferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar uzanan bölgede lenf nodu metastazı pozitifliğini etkileyen faktörlere bakarsak;2 (%18,8) hastanın yaş ortalaması 57,9'un üzerindedir.2 (%18,8) hastanın da grade'i 3;histopatolojik tipi non-endometroid (seröz,şeffaf hücreli) tipti. 2 (%18,8) hastanın da tümör boyutu 3,3 'ün üzerinde,lenfovasküler invazyonu mevcuttu.BMI ortalaması 1 (%9,1) hastanın 32,7'nin altında,1(%9,1) hastanın 32,7'nin üstünde idi. Metastatik lenf nodu tutulumu 1(% 9,1) hastada pozitif iken;1 (%9,1) hastada negatifti.2 (%18,2) hastanın da IMA altı lenf nodu tutulumu mevcuttu.(Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Evre 2 ve üzeri için IMA üstü lenf nodu metastazı değerlendirilmesi*

	İnferior Mesenterik Arter Üstü LND metastazı		
Evre 2	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	P değeri
Yaş <57,9	-(0)	6(54,5)	0,182
>57,9	2(18,8)	3(27,3)	
Grade			
1	-(0)	2(18,2)	0,231
2	-(0)	4(36,4)	
3	2(18,2)	3(27,3)	
Histopatolojik tip			
Endometroid	-(0)	7(63,6)	0,109
Non-endometroid	2(18,2)	2(18,2)	
BMI <32,7	1(9,1)	5(45,5)	0,984
>32,7	1(9,1)	4(36,4)	
Tümör boyutu <3,3	-(0)	5(45,5)	0,455
>3,3	2(18,2)	4(36,4)	
LVI yok	-(0)	6(54,5)	0,182
Var	2(18,2)	3(27,3)	
Met.pelvik lnd yok	1(9,1)	7(63,6)	0,491
Var	1(9,1)	2(18,2)	
Met.Ima altı lnd yok	-(0)	9(81,8)	0,018
Var	2(18,2)	-(0)	

*:Evre 2 ve üzeri:Evre 2,3c1,3c2'yi içermektedir

Sonuçta,pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazlarının evrelere göre dağılımına bakarsak, evre 1 olan grupta pelvik ve/veya paraaortik metastaz saptanmazken ,evre 2 ve üzeri olan grupta sadece pelvik metastazı olan 3(% 27,2) hasta,pelvik ve paraaortik metastazı olan 1 (%9,1)hasta,sadece paraaortik metastazı olan 1 (%9,1) hasta mevcuttu.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu bölgelerindeki metastazların evrelere göre dağılımı

Evre	Lenf nodu bölgesi		
	Pelvik n(%)	Pelvik+Paraaortik n(%)	Sadece paraaortik n(%)
1*	-(0)	-(0)	-(0)
2 ve üzeri**	3(27,2)	1(9,1)	1(9,1)

*1:1a ve 1b gruplarını içermektedir. **:Evre 2,3c1,3c2 'yi içermektedir. (-):Hasta yok

5. TARTIŞMA

Lenfadenektomi endometrial kanserde en tartışmalı konulardan biridir. Birçok vakada sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi cerrahın kişisel deneyimine dayanır. Özellikle yüksek vücut kitle indeksi ve ilerlemiş yaştaki hastalara yapılan müdahale cerrahın işini daha da zorlaştırır. Bu sebepler nedeniyle çoğunlukla inkomplet lenfadenektomi IMA altı olarak sınırlı kalır. O yüzden paraaortik lenfadenektomi ,özellikle infrarenal bölge yüksek cerrahi beceri gerekmektedir(8,9).

Lenfadenektominin riskleri olduğu kadar diagnostik ve potensiyel yararları vardır. Bu prosedürün diagnostik rolü hastalığın yayılımını anlamak, terapötik rolü ise nodal bölgelerde olan rekürrens oranını azaltmaktır. Lenfadenektomi; lenf nodu örneklemesinden, geniş bir alana yayılan sistemik pelvik ve paraaortik (renal ven seviyesine kadar) olan aralıkta değişmektedir. Geniş değerlerndirme, bize patolojik lenf nodlarının sayısını vermede daha güvenlidir. Laparoskopik ve robot yardımcı tekniklerin kullanılması ile standartize bir cerrahi teknik yaklaşımdan bahsedilemez(58-60).

Endometrium kanserinde cerrahi evrelemeden hangi popülasyonun fayda sağlayacağı konusunda ise Todo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; rekürrens yönünden yüksek veya intermediate risk grubunda (histolojik grade 3, derin myometrial invazyon mevcut, lenfovasküler invazyon) bulunan hastaların bir kısmına , histerektomi ve pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyon yapılmış olup; paraaortik diseksiyon yapılmamış grupla karşılaştırınca survivala bu durumun belirgin fayda sağladığı görülmüştür. Yanlızca bu yarar düşük risk grubunda araştırılmamıştır. Buna ilaveten PORTEC çalışmasında ise; Evre 1c , grade 3 endometrial karsinoma 'da lenfadenektomi yapılmamış sadece histerektomi yapıp, sonrasında pelvik eksternal radyoterapi verilen grupta erken uzak metastaz oranı %31 olarak bulunmuştur. Bu yüzden , cerrahi evreleme histolojik grade 3, derin myometrial invazyon veya lenfovasküler invazyon gibi risk faktörleri olan grupta fayda sağlamaktadır.(10,58)

Mariani ve ark.'nın intraoperatif olarak patoloji konsültasyonu kullanarak grade düzeyine, hücre tipine ,myometrial invazyon derinliğine ve tümör boyutuna göre riskli grup(2 cm üzerinde tümör boyutu, non-endometroid histolojik tip, grade 3 histoloji ve myometrial invazyon derinliğinin % 50 den fazla olması) olarak kabul edip evrelendirici cerrahi uyguladıkları hasta grubunu içeren retrospektif çalışmada paraaortik lenf noduna hastalığın yayılımı için ; servikal invazyon varlığının, myometrial invazyon derinliğinin, adneksial yayılımının, tümör boyutunun (>20mm), peritoneal sitolojide malign hücre görülmesinin,

lenfovasküler invazyonun,hücre tipinin,grade düzeyinin ve pelvik lenf nodu durumunun belirleyici olduğu gösterildi.(61)

Mariani ve ark.yaptığı endometrium kanseri tanısı alan 422 hastayı içeren; yaş, BMI, evre, histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon kriterleri kullanılarak lenf nodu metastazları ile ilişkisine bakılan çalışmada intraoperatif patoloji konsültasyonu kullanılarak grade 1 ve 2 endometroid tipler,tümör boyutu 2cm'in altında,myometrial invazyon derinliği %50'nin altında olan düşük riskli grupta olup 112 hasta vardı.Bu hasta grubunun %20'de pelvik ve paraaortik lenf nodu (IMA üzeri) sol renal ven seviyesine kadar yapılan lenfadenektomi de,lenf nodu metastazı saptanmamıştı.Yüksek riskli(grade 3,non-endometroid tip,tümör boyutu 2 cm üzerinde, myometrial invazyon derinliği >%50'nin olan) grupta non-endometroid grupta %40 oranında lenf nodu metastazı varken,endometroid grupta %16 oranında lenf nodu metastazı saptanmıştı.Pelvik lenf nodu tutulumu endometroid ve non-endometroidde sırasıyla %81 ve %88 iken,paraaortik lenf nodu yayılımı(IMAüzeri dahil) % 63'e karşılık % 72 olarak değişmektedir.Bu kriterlere göre yüksek riskli grupta paraaortik metastaz oranına bakarsak %77'i oranında IMA üzerinde metastaz mevcuttu.Bu oranın %31'de IMA altı lenf nodu pozitifliği varken ,% 46'da IMA altı lenf nodu tutulum yoktu.Çalışmanın sonucunda IMA üzeri lenf nodu tutulumunun yüksek oranda lenf nodu metastazı saptanmasından dolayı sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi önerilmektedir.Bunun tersine;myometrial invazyonu %50'nin altında ve tümör boyutu 2 cm'in altında olan grade 1-2 endometroid lezyonlarda herhangi bir yarar sağladığı gösterilmemiştir(6).

Fotopoulou ve ark.'ı intermediate – yüksek risk grubunda değerlendirdiği 62 endometrium kanseri olan hastanın pelvik ve paraaortik lenf nodlarını da içeren sistemik cerrahi evreleme uygulandı.Ortalama yaş'ın 65 olduğu grupta; lenf nodu metastazı olan grubun %54'nde IMA üzerinden renal ven seviyesine kadar olan bölümünde lenf nodunda pozitiflik saptanmıştır. Yüksek grade,servikal yayılım,myometrial invazyon derinliğinin ½'den fazla olması,endometroid haricinde hücre tipi,tümör çapının 2 cm'den fazla olması şeklindeki ölçütleri kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları ve lenfadenektomiye en az bir lenfadenektomi olarak tanımladıkları çalışmada yüksek riskli hasta grubunda herhangi bir lenf nodu metastaz varlığı için ;lenfovasküler invazyonun ,seröz hücre tipinin ve grade düzeyinin belirleyici olduğu gösterildi.Ancak grade düzeyinin istatistiksel anlamı sınırdıydı (p=0.05).Paraaortik lenf nodu metastazı için pelvik lenf nodu durumu ve lenfovasküler invazyon tutulumu anlamlıyken,grade düzeyi, yaş ve hücre tipi etkisizdi(26)Hirahatake ve

ark.nın 11 hastalık limitli seride yaptığı çalışmada yüksek risk grubunda IMA üzeri lenf nodu metastazı tutulumunu % 64 oranında rapor etmişti(62)Tüm bu bulguların ardından Mariani ve ark.'nın yayınladıkları bildiri de endometrium kanserinden yapılan büyük değişiklikleri yorumlamışlar ve pelvik bölgede tutulumu olan hastaların çoğunda eş zamanlı paraaortik alanda da tutulum olduğunu belirterek,yeterli cerrahi evrelemenin yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır(63)Bu çalışmada sadece Evre 2 ve üzeri olan grupta yalnızca paraaortik tutulum oranı %9,1 iken, pelvik ve paraaortik tutulum %9,1 oranında idi.

Bizim çalışmada, Evre 1(1a,1b) olan grupta IMA üzeri lenf nodu negatifliğini etkileyen faktörlere bakarsak % 73,8'i grade 1 iken, % 21'i grade 2 idi, Grubun % 89,5'un nihai patolojisi endometroid tip iken, tümör boyutu ortalaması % 47,3 hastanın 3,4'ün altında idi,Myometrial invazyon hasta grubunun %84,3'de %50'nin altında idi. Lenfovasküler invazyon grubun %100'de mevcut değildi.Tüm bu değişkenlerle birlikte bu grupta IMA üzeri lenf nodu pozitifliğine bakarsak;hiç hasta olmaması nedeniyle % 0 olarak kabul ederiz. İstatiksel olarak herhangi bir anlam teşkil etmesede bu bulgular, Mariani ve ark.yaptığı çalışmadaki düşük risk grubundaki hastalara IMA üzerinden renal ven seviyesine kadar lenfadenektomi yapmanın faydası olmadığını destekler niteliktedir.Evre 2 ve üzeri olan grupta ise; inferior mesenterik arter üstünden sol renal ven seviyesine kadar olan bölgede bakılan lenf nodu metastazı saptanması ile ilişkisine gelindiğinde ise yaş,grade,histopatolojik tip,BMI ortalaması,tümör boyutu,lenfovasküler invazyon,metastatik pelvik lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamı bir ilişki bulunamamıştır($p>0,05$).Ancak IMA altı lenf nodu tutulumu pozitif olan 2 hastanda, aynı zamanda IMA üzerinden renal ven seviyesine kadar uzanan bölümde lenf nodu pozitifliği saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,018$).Bu grubun IMA üzeri lenf nodu pozitifliği ile ilişkili faktörlere bakarsak %18,2 'si grade 3, %18,2'si non-endometroid tip,%18,2'sinin lenfovasküler invazyonunun olması %18,2'sinin tümör boyutu 3,3'ten fazla,% 9,1'de eş zamanlı metastatik pelvik lenf nodu metastazı,%18,2'de IMA altı lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu bulgulara; Mariani ve Fotopoulou ve ark.'nın yüksek riskli grupta non-endometroid tipte ,%50'den fazla myometrial invazyon,grade 3,lenfovasküler invazyonun olmasının IMA üzeri lenf nodu tutulumunu etkilediğinin gösterildiği çalışmalardaki bulguları destekler niteliktedir.

Sonuçta ; FIGO'nun belirledikleri güncel kılavuzlara göre, lenfadenektomi yapılması planlanan hastalarda risk faktörleri iyi belirlenmeli, uygulanan cerrahi prosedürlerde lenf nodu diseksiyonu renal ven seviyesine kadar genişletilmelidir. Düşük risk (erken evre) grubunda (endometroid tip ,Grade 1-2 ,myometrial invazyonu % 50'nin altında) olan hastalarda inferior mesenterik arter üstünden renal ven seviyesine kadar lenf nodu diseksiyon yapmanın gerekli olmadığı görülmüş ancak istatistiki analiz yapılamamıştır. Yüksek risk (ileri evre) grubunda olan hastalarda lenf nodu pozitifliği saptanmasının daha fazla oranda görülmesi nedeniyle bu prosedürün uygulanmasının gerekli olduğu görülmüştür ancak istatistiki bir anlam bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

