

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ, MANYETİK REZONANS VE
PET/BT GÖRÜNTÜLEMENİN ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENF
NODU TUTULUMUNU GÖSTERMEDEKİ DEĞERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Turkana GURBANOVA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Samet TOPUZ**

İSTANBUL -2020

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da referanslar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Turkana GURBANOVA



İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6-7
KISALTMALAR.....	7
TABLO, GRAFİK, RESİM VE ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	8-9
GİRİŞ VE AMAÇ.....	10-11
GENEL BİLGİLER.....	12-43
MATERYAL VE METOD.....	44-45
BULGULAR.....	46-58
OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	58-66
TARTIŞMA.....	67-73
SONUÇ.....	74
KAYNAK.....	75-82

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. ALKAN YILDIRIM'a ve tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen, büyük destek ve katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Samet TOPUZ'a teşekkür ederim. Tanımaktan onur duyduğum, bana her zaman ve her konuda destek olan değerli bilgi ve deneyimlerini aktaran Prof. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN, Doç. Dr. Özlem DURAL, Doç. Dr. Cenk YAŞA ve Doç. Dr. Hamdullah SÖZEN'e teşekkür ederim. Tezimin radyoloji bölümü ve Nükleer Tıp bölümünde hazırlanmasına katkıları olan Prof. Dr. Gülgün ENGİN ve Uzm. Dr. Duygu ŞİMŞEK'e çok teşekkür ederim. Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim. Sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan, önüme çıkan her zorlukta bana yol gösteren, tüm başarılarımın temel mimarı olan, huzur ve mutluluk kaynaklarım- canım anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,

Dr. Turkana Gurbanova

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri (EK) tanısı almış hastalarda lenf nodu metastazını göstermede sentinel lenf nodu biyopsinin (SLNB), manyetik rezonans (MR) ve PET/BT görüntülemenin değerine bakılması amaçlandı.

Yöntem: Tek merkezli, prospektif bir çalışma yapıldı. Histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamına operasyondan önce MR, yarısına PET/BT görüntüleme çekilerek tümörün yayılımı değerlendirildi. Operasyonda tüm hastalara servikal saat 3 ve 9 yönünde, yüzeysel ve 1cm derinde servikal stromaya indosiyanin yeşili (İSY) enjeksiyonu yapıldı ve yaklaşık 20 dakika bekleme süresini takiben floresan kamera ile görüntüleme yapılarak SLNB yapıldı. Tek taraflı SLN saptanan hastalarda bilateral pelvik lenfadenektomi yapıldı. Tüm hastalara histerektomi, bilateral salpingooferektomi yapıldı ve batin içi yıkama sıvısı alındı. %77 hastada pelvik lenfadenektomi ve olguların %16'sına paraaortik lenfadenektomi yapıldı. Sentinel lenf nodları patolojide hematoxilen-eozin boyamasının ardından pansitokeratin ile boyanarak immunhistokimyasal değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Temmuz 2019 ile Ekim 2020 tarihleri arasında yapılan çalışmaya 30 hasta dahil edildi. İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben tüm hastalarda floresan görüntüleme ile SLNB'si yapıldı. En az tek taraflı SLN saptama oranı %100, bilateral saptama oranı %77, unilateral saptama oranı %23 görüldü. Lenf nodu metastazı %10 hastada izlendi. SLN'nun lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %67, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri (PPD) %100 ve negatif prediktif değeri (NPD) %96,4 olarak izlendi. Lenf nodu metastazı olan hastaların tümünde tümör boyutu 2 cm üzerindeydi ve lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) vardı. MR görüntülemenin lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %33,3, spesifitesi %96,4, PPD'i %50, NPD'i %93 izlendi. PET/BT görüntülemenin lenf nodu tutulumunu göstermede sensitivitesi ve spesifitesi %100, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu. Paraaortik lenf nodlarında metastaz izlenmedi.

Sonuç: SLN biyopsisinin lenf nodu metastazını göstermede önemli yeri vardır ve özellikle izole tümör hücrelerini ve mikrometastazı yüksek oranda gösterme özelliği vardır. Lenf nodu tutulumunu göstermede PET/BT'nin sensitivitesi yüksek görüldü, hasta sayının az olması nedeni ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı, İndosiyanin yeşili (İSY), sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), MR ve PET/BT görüntülemenin rolü.

ABSTRACT

Objective: We aimed to evaluate the value of sentinel lymph node biopsy (SLNB), magnetic resonance (MR) and PET / CT imaging in showing lymph node metastasis in patients diagnosed with endometrial cancer (EC).

Method: A single center, prospective study was conducted. Patients with histopathologically diagnosed endometrial cancer were included in the study. The spread of the tumor was evaluated by performing MR imaging in all patients and PET / CT imaging in half of the patients before the operation. During the operation, indocyanine green (ICG) injection was applied to the surface and 1 cm deep in the cervical 3 and 9 o'clock direction to all patients, and SLNB was performed by imaging with a fluorescent camera after approximately 20 minutes of waiting. Bilateral pelvic LND was performed in patients with unilateral SLN. Hysterectomy, bilateral salpingooforectomy, and abdominal washing were performed in all patients. Pelvic lymphadenectomy was performed in 77% of the patients and paraaortic lymphadenectomy in 16% of the cases. Sentinel lymph nodes were stained with pancytokeratin after hematoxylin and eosin staining in pathology and immunohistochemical evaluation was performed.

Results: Thirty patients were included in the study conducted between July 2019 and October 2020. Following the cervical injection of ICG, SLNB was performed by fluorescent imaging in all patients. At least unilateral SLN detection rate was 100%, bilateral detection rate 77%, unilateral detection rate 23%. Lymph node metastasis was observed in 10% of patients. The sensitivity of SLN in demonstrating lymph node metastasis was 67%, its specificity was 100%, its positive predictive value was 100%, and its negative predictive value was 96.4%. All patients with lymph node metastases had tumor size greater than 2 cm and LVSI. Sensitivity of MR imaging in showing lymph node metastasis was 33.3%, specificity was 96.4%, PPD was 50%, NPD was 93%. The sensitivity and specificity of PET / CT imaging to show lymph node involvement was 100%, and the positive and negative predictive value was 100%. No positivity was seen in paraaortic lymph nodes.

Conclusion: SLN biopsy has an important role in showing lymph node metastasis and it has the feature of showing a high rate of especially isolated tumor cells and micrometastases. The sensitivity of PET / CT in demonstrating lymph node involvement was found to be high, further studies are needed due to the limited number of patients.

Keywords: Lymph node metastasis in endometrial cancer, Indocyanine green (ICG), sentinel lymph node biopsy (SLNB), MR and PET / CT imaging.

KISALTMALAR

ABD: Amerikan Birleşik Devletleri

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

PET/BT: Fluorodeoxyglucose- Pozitron Emisyon Tomografi ve bilgisayarlı tomografi

AFS: Amerikan Fertilite Derneği

SLNB: sentinel lenf nodu biyopsisi

ESHRE: Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu

ESGE: Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu

HSG: Histerosalpingografi

TVS: Transvaginal Sonografi

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

PAP: Papanicolaou

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

JZ: Junctional zone

TAH+BSO: Transabdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi

MI: Myometrial invazyon

EC/EK: Endometrium kanseri

BMI: Body Mass Index

İSY: İndosiyanin yeşili

NPD/PPD: Negatif prediktif değer/Pozitif prediktif değer

ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ

Şekil 1. Uterus anatomisi

Tablo 1: Tip 1 ve II Endometrium kanseri: Ayırıcı özellikleri

Tablo 2: Endometrial karsinomun WHO sınıflandırılması

Tablo 3: Endometrioid adenokarsinom nükleer grade'ı üzre dağılımı

Tablo 4: Endometrium karsinomunda prognostik değişkenler

Tablo 5: Jinekoloji Onkoloji Grubunun 33 sayılı protokolünde yaşa göre evre I ve evre II endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım

Tablo 6: ESMO-ESGO-ESTRO endometrium kanserinin tedavi konsesununda adjuvan tedavi için risk grupları belirlendi (2016)

Tablo 7: Endometrium kanserinde tümör histolojisi ve Evrenin 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisi.

Tablo 8: Endometrium kanserinde FIGO evreleme göre 5 yıllık sağkalım üzre hasta dağılımı.

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 10: Operasyondan önce endometrial biopsi histolojisi ile operasyondan sonraki patolojide bulunan tümör histolojisinin çapraz karşılaştırılması

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen endometrium kanseri hastalarının tümör evresi, histolojisi ve grade'i üzre dağılımı

Tablo 12: MRG'de tümör yayılımının değerlendirilmesi

Tablo 13: Hastaların patoloji özelliklerine göre dağılımı

Tablo 14: Tümör boyutu ile servikal, istmus, endosevikal tutulum ve LVSI arasında ilişki, tümör boyutu ile sentinel lenf nodlarının unilateral ve bilateral bulunması arasındaki ilişki

Tablo 15: Myometrial invazyon derinliği ile servikal, istmus, endosevikal tutulum ve LVSI arasında ilişki, Mİ derinliği ile sentinel lenf nodlarının unilateral ve bilateral bulunması arasındaki ilişki

Tablo 16: Endometrium kanserinde SLN'nun bilateral ve unilateral saptanması ile yaş, BKİ, tümör boyutu, endoservikal tutulum, LVSI, servikal ve istmus tutulumu, tümör histolojisi ve grade'i, ve myometrial invazyon arasında ilişki

Tablo 17: Sentinel lenf nodu pozitifliği ve toplam lenf nodu metastazı arasında ilişki

Tablo 18: Lenf nodu metastazı ile tümör boyutu, tümör grade'i, Mİ, uterus alt segment tutulumu, LVSI, tümör histolojisi arasında ilişki

Tablo 19: Lenf nodu metastazını göstermede MR görüntüleme ve PET/BT görüntülemenin yeri

RESİMLERİN LİSTESİ

RESİM 1: OLGU 1. MRG'de T2 ağırlıklı sagittal kesit

RESİM 2: OLGU 1. MRG'de T2 ağırlıklı transvers kesit

RESİM 3: OLGU 1: PET/BT görüntülemde endometrial kavitede ve common sağ ileak alanda patoloji FDG tutulumu

RESİM 4: OLGU 1: PET/BT görüntülemde endometrial kavitede patoloji FDG tutulumu

RESİM 5: OLGU 2. MRG'de T2 ağırlıklı sagittal kesit görüntüsü

RESİM 6: OLGU 2. MRG'de T2 ağırlıklı transvers kesit görüntüsü

RESİM 7: İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben flöresan görüntülemde sentinel lenf nodlarının görünümü

RESİM 8: İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben flöresan görüntülemde sentinel lenf nodlarının görünümü

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik 1: Cerrahi prosedürler

Grafik 2: Patoloji sonuçta tümör grade'nin hastalarda yüzde olarak dağılımı

Grafik 3: Endometrium kanseri hastalarının cerrahi evre üze dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri jinekolojik maligniteler içinde en sık görüleni olup, kadınlarda da en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlarda ilk üç sırayı meme, akciğer ve kolorektal kanserler almaktadır. Tanı esnasında hastaların yaş ortalaması 63 ve hastaların %90'ı 50 yaş ve üzeri olarak saptanmıştır. Hastaların sadece %14'ü menopozdan önce tanı almaktadır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri görülme olasılığı %3'dür. Hastaların %75-80'inde semptomların erken dönemde başlaması nedeni ile erken tanı ve tedavi şansı olmaktadır. Endometrium kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yedinci önde gelen nedenidir. Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık üçte birinde hastalığın birinci evresinde tanı konulmaktadır ve bu evrede genelde operasyon sonrası ek tedaviye gerek kalmamaktadır. Orta yüksek ve yüksek riskli hastalarda ve ileri evre endometrium kanseri vakalarında ise operasyondan sonra kombine kemoterapi ve radyoterapi gerekmektedir (2).

Endometrium kanserinin iki histolojik tipi vardır. Tip 1 endometrioid adenokarsinom, vakaların yaklaşık %70-80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Endometrial hiperplazi endometrioid adenokarsinomun öncül lezyonudur. Atipisiz endometrial hiperplazinin kansere ilerleme riski %1 ila %3'tür. Atipili endometrial hiperplazinin %30 ila %40'unda eşlik eden adenokarsinom görülür (3).

Tip 2 endometrium kanserinin histolojisi yüksek dereceli papiller, seröz, berrak hücreli tipleri kapsamaktadır. Tip 2 endometrium kanseri kötü prognoz ile ilişkilidir. Yaklaşık tüm endometrium kanseri vakalarının %10'undan sorumludur. Endometrium kanseri ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %40'ı tip 2 tümörlerde görülmektedir. Endometrium kanseri ayrıca Lynch sendromu -kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser ile birlikte görülebilmektedir. Genetik geçişli hastalıklar, vakaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (1).

Lenfadenektomi, endometrium kanserinde cerrahi tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Yüksek riskli endometrium kanseri olan hastalarda ekstrauterin yayılım riskinin yüksek olması nedeni ile evrelemede histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılması önerilmektedir. Erken evre endometrium kanserinde ise tüm hastalara sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapmak ayrıca bir tartışma konusu olmuştur. Erken evre endometrium kanserinde lenf nodu metastazı olasılığı düşüktür ve hastaların yaklaşık %1'de görülmektedir. Sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması, tüm endometrium kanseri hastalarında cerrahi operasyon süresini uzatmakta, operasyonda kan kaybını miktarın arttırmaktadır ve postoperatif

dönemde hastalarda ek morbidite ve komplikasyon ile ilişkilidir. Lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalarda postoperatif erken dönemde artmış enfeksiyon riski, geç dönemde ise artmış lenfödem riski olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada, endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde sentinel lenf nodu biyopsisi, fluorodeoxyglucose- Pozitron Emisyon Tomografi ve bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemenin tanıda sensitivite, spesivite ve yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmeleri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. Preoperatif klinik öykü, fizik muayene, endometrium kanserinin tipi ve grade'i, PET/BT ve MR görüntülemeler birlikte değerlendirilerek cerrahi evrelemeye karar verilmesi ve ardından operasyon sırasında uterin servikse uygulanan indosiyanin yeşili ile sentinel lenf nodu biyopsisinin endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunu öngörmesindeki sensitivitesi ve spesitivitesi araştırılmıştır.

Sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu endometrium kanseri hastalarında hem cerrahi evrelemede hem de tedavide önemli yer tutmaktadır. Doğru cerrahi evreleme, olumlu prognoz ile ilişkilidir.

Erken evre endometrium kanserinde, grade 1-2 hastalarda sistemik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu operasyon süresini uzatan ayrıca damar, sinir yaralanması ve lenfödem dahil komplikasyon riskleri olan bir prosedür olarak görülmektedir. Operasyon esnasında frozen-acil patolojik inceleme ile myometrial invazyon derinliğine bakılması ve myometrial invazyon derinliğine göre sistemik pelvik lenf nodu diseksiyonuna karar verilmesinin yeterli olmadığı ve sınırlı kaldığı belirtilmiştir.

Çalışmanın amacı hastalarda operasyon öncesi yaygın kullanılan PET/BT ve MR görüntüleme ile endometrium kanserinin lenf nodu tutulumunun gösterilmesi ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak servikse uygulanan indosiyanin yeşili ile sentinel lenf nodu tutulumunu göstermektir. Görüntüleme yöntemleri ve indosiyanin yeşili ile sentinel lenf nodu tutulumunun kombine olarak gösterilmesiyle optimal cerrahi evrelemenin yapılacağı savunulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Kadın genital organları primitif mezoderm ve endodermden köken almaktadır. Fetal hayatın 4-6. haftasında ürorektal septum ve genital tüberkül oluşmaktadır. (2). 7 gebelik haftasına kadar genital organlarda farklılaşma henüz başlamamıştır. Dişi ve erkek embriyolarda iki çift genital kanal vardır. Mezonefrik (Wolffian) kanal erkek üreme sistemini, paramezonefrik (Müllerian) kanal dişi üreme sisteminin öncüsüdür. Y kromozomu varlığında SRY geninin (Yp11.3) aktive olması sonucu farklılaşmamış gonaddan testis gelişir. Testiste bulunan Sertoli hücrelerinden salınan MIF/AMH (Müllerian inhibe edici faktör /Anti-Müllerian Hormon) ve Leydig hücrelerinden salınan testosteron mezonefrik kanalın gelişimini sağlamaktadır. Bu durumda paramezonefrik kanal regrese olmakta ve erkek fenotip gelişmektedir. AMH ve testosteron yokluğunda ise mezonefrik kanal regrese olup, paramezonefrik kanal gelişmekte ve fetüs dişi fenotip yönünde farklılaşmaktadır. Uterus, fetal hayatın 8-16. haftaları arası paramezonefrik kanaldan (Müllerian kanaldan) gelişmektedir. Bu sürecin üç ana aşaması vardır: (4)

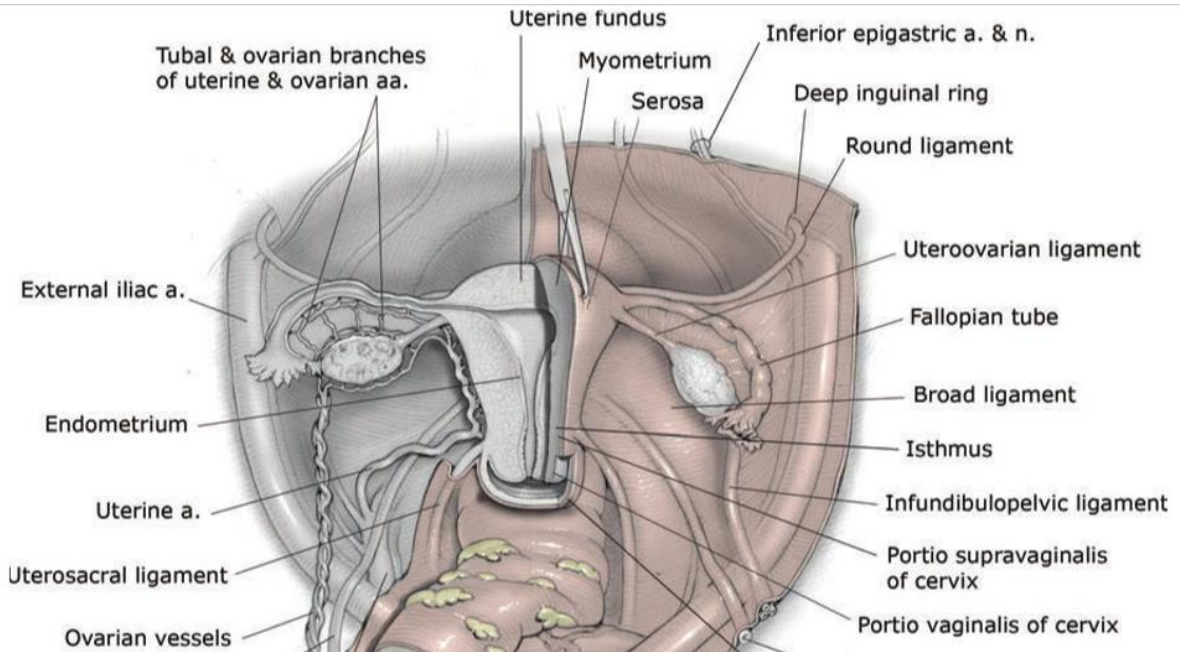
- 1) **Organogenez:** İki Müllerian kanalın gelişimi
- 2) **Füzyon:** Alt Müllerian kanalın birleşerek üst vajina, serviks ve uterusu oluşturması ve Müllerian kanalın üst kısmından Fallop tüplerinin oluşması
- 3) **Septal absorpsiyon:** Alt Müllerian kanal birleştikten sonra yaklaşık 9 hafta içinde septumun rezorbsiyona uğrayarak tek uterus boşluğu ve servikal kanalı oluşturması (2, 4).

Mezonefrik kanal dişi üreme yolunun gelişiminde öncü, uyarıcıdır ve böbrek gelişiminde önemli rolü vardır. Mezonefrik kanal vajinanın bir bölümünün oluşumunda Müllerian kanal ile birlikte hareket eder. Üriner sistem ve genital sistem anomalilerinin birlikte görülme sıklığının yüksek olması bu bağlantı ile açıklanmaktadır (5).

Vajinanın alt 1/3'lük kısmı ürogenital sinüsten gelişir. 20 gebelik haftasından sonra alt ve üst vajina arasında olan plak dejenere olur ve iç genital kanal ile bağlantı sağlanmış olur (4).

ANATOMİ

Efesli Soranus (M.S 93-133) kadavralarda yapmış olduğu multipl diseksiyonlar sonucu uterusu tariflemiştir. Uterus küçük pelviste yerleşmiş fibromusküler bir organdır. Uterus önde mesane ve arkada rektum ile komşudur. Uterus boyutları yaşa ve hormonal duruma bağlı olarak değişiklik gösterir (6). Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, yapılan ultrasonografik çalışmalarda yenidoğanda uterusun uzunluğu yaklaşık 4,6 cm- olarak bildirilmiştir. Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm'ye regrese olup, puberteye doğru tekrar artış gösterir. Çocuklarda serviks, corpus uterinin yaklaşık 2 katı büyüklüğündedir.(7) Yetişkin kadınlarda uterusun boyutları yaklaşık 7x 5cm'dir. Gebelikte uterusun boyutları yaklaşık 4-5 kat artar. Uterusun dört bölümü vardır. Fundus, korpus, istmus ve serviks diye adlandırılmaktadır. Tuba uterinaların uterusu tutunduğu bölüm fundus uteridir. Uterusun üst kısmı uterin korpus ve alt kısmı serviks olarak adlandırılmıştır. Korpus uteri ve serviks arasında olan bölüme istmus denilmektedir. İstmus 0,5 cm uzunluktadır. İstmus endosevikal kanalı endometrial boşluktan ayırır. Korpus uteri, uterusun yaklaşık 2/3 kısmını oluşturmaktadır (8). Uterusun ön bölümünü örten visseral periton mesane üzerine atlayarak mesane ve uterus arasında excavatio vesicouterinayı oluşturur. Uterusun arka yüzünü örten visseral periton ise vaginanın üst bölümüne kadar indikten sonra rektuma atlayarak excavatio rectouterina'yı oluşturur. Bu bölge Douglas olarak isimlendirilmektedir (8).



Sekil 1. Uterus anatomisi(8)

Uterus içten endometrium ile örtülüdür ve oluşan boşluğa kavum uteri denilir. Kavum uteri koronal kesitte üçgen şeklindedir. Kavum uteri tuba uterina ile periton boşluğuna, servikal kanal yardımı ile vajinaya açılır. Servikal kanalın kavum uteriye açılan kısmına internal servikal os denilir. Vajinaya açılan kısmına ise eksternal servikal os denilir. Eksternal servikal os daireseldir. Doğum yapmış bayanda enine yarık şeklindedir (2, 8).

Uterus ve serviksin pelviste tutunmasını ve desteğini sağlayan levator ani kası ve beş ligamandır. Uterus ve serviksin yan duvarı ile birleşen bağ dokusu parametrium olarak adlandırılır ki parametriumu klinik olarak kardinal ligament ve uterosakral ligament oluşturmaktadır (8).

1) Kardinal ligament, Mackenrodt ligamenti olarak adlandırılır ve perivasküler bağ dokusundan oluşur, posterolateral pelvik duvara bağlanır. Uterus ve vajinayı besleyen vasküler yapıları ve üretrayı çevreler.

2) Uterosakral ligament posteriorda sakruma bağlanır ve Douglas boşluğunun yan sınırlarını oluşturur. Uterosakral ligament düz kastan oluşur ve pelvik otonom sinirleri içerir. Inferior hipogastrik ve sakral plexus (parasempatik sempatik) liflerini içerir.

3) Round ligament-ligamentum teres uteri fallop tüplerinin başlangıcının tam altına, corpus uterinin ön-yan duvarından başlar. Pelvik yan duvarlara geçerek inguinal kanala girer ve labia majörün cilt altı dokusunda sonlanır. Kan dolaşımını sağlayan Sampson arteri içerir.

4) Broad ligament uterusun yan duvarından pelvik yan duvarlara uzanan çift periton uzanır ve çift periton tabakası içerir. Bu ligamentin üst kısmında fallop tüpleri, overyan ve round ligamentler uzanır. Bu yapılara mezosalpinx, mezovarium, mezoteres ile bağlanır.

5) Uterooveryan ligament uterusun arka- yan duvarından başlar ve overe bağlanır, overyan arter içerir (8, 9).

Üreter lateral fornixsin üzerinden uzanarak supravajinal serviksten yaklaşık 12 mm uzaklıktan geçer. Uterusun kan dolaşımını uterin arterin çıkan dalı ve overyan arterin uterus ya medial dalı temin eder. Uterin arter internal ileak arterden bağımsız bir dal olarak veya vajinal arter ile ortak çıkar. Uterin arter istmus bölgesinden uterusu yaklaşıarak bu bölgede üreterin üzerinden geçer ve üretere küçük dal verir. Uterin ven, arteri takib ederek internal ileak vene dökülür. Uterusun lenfatik drenajı esas olarak obturator, internal ve eksternal ileak lenf nodlarıdır. Fundusun lenfatik drenajı ise ovarial arter boyunca birinci lumbal vertebra hizasında paraaortik lenf nodlarıdır. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir (2, 8).

HİSTOLOJİ

Uterusun histolojik olarak üç tabakası vardır.

- 1) Endometrium: Stratum bazale ve stratum fonksiyonale olmak üzere iki tabakadan oluşur. Endometriumun fonksiyonel tabakası da ayrıca iki tabakaya ayrılmaktadır. Üstteki yüzeysel ince stratum kompaktum tabakası ve endometrial glandların bir kısmını ve yoğun stromayı içeren alttaki stratum spongiosum tabakası şeklindedir. Fonksiyonel tabaka menstrüel siklus boyu değişikliğe uğrar. Endometriumun kalınlığı hormonal uyarılarla değişir.
- 2) Myometrium: Uterusun en kalın tabakasıdır. Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Myometriumun iç üçte bir tabakasında düz kas lifleri yoğun ve endometriumun stratum basale tabakasına paralel yerleşim gösterir. Myometriumun bu tabakasına subendometrial tabaka denilir. Dış tabaka ise gevşek, düzensiz yerleşimli düz kas liflerinden oluşuyor oluşup kan ve lenf damarları ile zengindir.
- 3) Seroza: Visseral periton olup uterusu anterior ve posteriordan, serviksi posteriordan örter.

Servikal kanal tek katlı kolumnar epitel ile örtülüdür. Eksternal servikal ostiuma yakın kolumnal epitel çok katlı skuamöz epitele dönüşür. Bu bileşkeye skuamokolumnar bileşke denir. Serviks uteri fibroz bağ dokudan zengin olup, az miktarda düz kas lifleri içerir(2, 8).

ENDOMETRIAL HİPERPLAZİ

Endometrial hiperplazi anormal uterin kanama ile kendini gösterir. En çok erken postmenopozal kadınlarda ve premenopozal kadınlarda artan yaşla birlikte görülmektedir. Prekanseroz atipili kompleks endometrial hiperplazi ve neoplastik olmayan atipisiz basit ve kompleks endometrial hiperplazileri içermektedir. Endometrial glandlar stromaya kıyasla çoğalır. Progesteron ile karşılanmayan ve uzun süren östrojen uyarısı sonucu proliferatif endometrium zemininde gelişir. Endometrial hiperplazinin risk faktörlerini obezite, polikistik over sendromu, infertilite, anovulatuvar sikluslar, genetik faktörler (Lynch sendromu) oluşturur (3).

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması- 2014 WHO endometrial hiperplazi sınıflandırma sistemi sadece iki kategoriye sahiptir (10).

- 1) Atipisiz hiperplazi (neoplastik olmayan)

2) Atipik hiperplazi (endometriyal intraepitelyal neoplazma)

Daha önce, endometriyal hiperplazinin 1994 WHO sınıflandırması uzun yıllar yaygın kullanılmıştır. 1994 WHO endometriyal hiperplazi sınıflandırmasının dört kategorisi vardı:

- 1) Atipisiz basit hiperplazi (kansere ilerleme %1)
- 2) Atipisiz kompleks hiperplazi (kansere ilerleme %3)
- 3) Basit atipili hiperplazi (kansere ilerleme %8)
- 4) Kompleks atipili hiperplazi (kansere ilerleme %29)(10, 11)

Endometrial hiperplazinin tanısı endometrial biyopsi ya da küretaj ile patoloji inceleme sonucu konulur. Endometriumun değerlendirilmesinde transvajinal sonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Premenopozal kadınlarda endometriumun kalınlığının belirgin sınırı olmamakla birlikte, postmenopozal hastalarda endometrial kalınlık sınırı 4-5 mm kabul edilir. Endometrial hiperplazinin tedavi seçenekleri menopozal durum, fertilite isteği, endometrial hiperplazinin atipili ya da atipisiz olmasına bağlı olarak değişmektedir. Fertilitesini tamamlamış perimenopozal hastalarda ve atipili endometrial hiperplazisi olan hastalarda histerektomi tercih edilir. Fertilite isteği olan, eşlik eden hastalık nedeni ile operasyon yapılamayan hastalarda progestin tedavisi tercih edilmektedir. (12).

Endometrial polipler premenopozal ve postmenopozal kadınlarda anormal vaginal kanamanın en yaygın nedenlerindendir. Bazı hastalarda asemptomatik olabilir. Genelde 30-60 yaş arasında görülür. Endometrial polip prevalansı endometrial biyopsi veya histerektomi geçiren hastalarda %10-%24 arasındadır. Endometrial poliplerin yaklaşık %95'i benigndir (13). Endometrial polipler endometrial glandların ve stromanın hiperplastik aşırı büyümesi sonucu gelişir. Bazen düz kas lifleri içere bilirler. Endometrial polipler saplı ya da sapsız olurlar. Endometrial polip oluşumu için tamoksifen kullanımı, obezite, premenopozal östrojen kullanımı, endometriozis varlığı, Lynch ve Cowden sendromu bilinen risk faktörlerindendir. Endometrial polipler ile ayırıcı tanıya submükoz myomlar girer. Tanıda TVUS ve salin infüzyon sonogram (SİS) ya da tanısal histeroskopi kullanılmaktadır. Tedavisi histeroskopik rezeksiyondur (14).

ENDOMETRİUM KANSERİ

Epidemiyolojisi

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Tüm dünya çapında ise en yaygın ikinci jinekolojik kanserdir. Serviks kanseri dünya çapında jinekolojik kanserler içerisinde birinci sırada yer almaktadır (15). Uterus kanserlerinin %90'dan fazlası endometrial epitel kaynaklıdır. %10'a yakın uterus kanserleri mezenkimaldır, myometrial kastan, daha az kısmı endometrial stromadan kaynaklanır. Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda %1-2 sıklıkta görülür ve meme, akciğer, kolon kanserinden sonra en yaygın dördüncü kanserdir (16). Endometrium kanserinde insidans 60 ila 70 yaş arasında zirve yapar. Vakaların %2 ila %5'ine 40 yaş altında tanı konulur. 50 yaş altında endometrium kanseri tanısı alan hastalarda kronik anovülasyon, obezite ve genetik faktörler ön plandadır (17). Günümüzde obezitenin, diyabetin artan prevalansı, fertilite tedavisinin yaygın olması, menopozal semptomlar nedeni ile östrojen-progestin kombinasyon tedavisinin azalması gibi faktörlere bağlı endometrium kanseri insidansında artış izlenir (18).

Endometrium kanserinin klinik özellikleri ve patogenezi

Anormal uterin kanama vakaların %75-90'ında kendini gösterir ve endometrium kanserinin en sık görülen semptomudur. Anormal uterin kanaması olan hastanın yaşı ve risk faktörleri endometrium kanseri ile korelasyon gösterir. Endometrium kanseri tanısı almış postmenopozal hastalarda postmenopozal kanama prevalansı tümör evresinden bağımsız olarak %91 olarak saptanmıştır (1, 19). Serviks kanseri taraması zamanı Pap smearda atipik glandüler hücrelerin, adenokarsinom hücrelerinin ve 40 yaş üzerinde endometrial hücrelerin izlenmesi endometrium kanseri tanısında öncü ola bilir. Sıvı bazlı Pap smearın endometrium kanseri için duyarlılığı %60 ila %65 arasındadır. Bazen hastalara farklı endikasyonlarla yapılan görüntülemelerde endometrial kalınlık saptanması üzerine jinekolojik muayene yapılır ve ileri tetkikler sonucu tanı alır (20, 21).

Endometrium kanseri adenokarsinom özelliğindedir. Endometrium karsinomu histolojik ve klinik özelliklerine, patogenezi ve prognoza göre iki gruba ayrılır (22).

Tip 1 endometrium adenokarsinomu tüm endometrium kanserinin yaklaşık %80'ni oluşturmaktadır. Patogenezinde uzun süren progesteron ile karşılanmamış östrojen uyarısı başlıca nedendir. Bu hastalar obezite, nulliparite, endojen ya ekzojen östrojen maruziyeti, diabet ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine sahiptir. Düşük grade'lidirler (grade 1 ve grade 2 endometrioid adenokarsinomlar) ve atipik endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir. 40-60 yaşları arasındaki genç hasta grubunda görülür. Östrojen salgılayan over neoplazmlarında (granüloza veya fonksiyonel tekoma) ve polikistik over sendromu gibi yüksek östrojen varlığında 40 yaş öncesi kadınlarda endometrial hiperplazinin eşlik ettiği endometrium karsinomları görülmektedir. Bu tümörler olumlu prognoza sahiptir (22-24).

Tip II endometrium adenokarsinomu endometrium kanserinin yaklaşık %10 ila %20'sini oluşturur. Bu tümörlere grade 3 endometrioid adenokarsinom ve endometrioid olmayan tümörler: seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, mezonefrik ve diferansiye olmayan adenokarsinomlar dahildirler. Olumsuz prognoza sahiptir. Daha yaşlı hastalarda görülür. Atrofik endometrium zemininde gelişir. Östrojen ile ilişkili değildir (23, 24). P53 overekspresyonu vardır ve Ki-67 indeksi yüksektir (23).

Tablo 1: Tip 1 ve Tip II endometrium kanseri: Ayırıcı özellikleri

Özellikler	Tip 1 EC	Tip II EC
Yaş	45-55	55 yaş üzeri
Obezite	Var	Yok
Östrojen uyarısı	Var	Yok
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü lezyon	Var	Yok
Tümör grade	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid	Seroz, berrak hücreli
ER/PR	Var	Yok
Moleküler genetik	PTEN ve mikrosatellit instabilitesi	P53 overekspresyonu
Ki 67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek

Endometrium kanserinin etiyoloji ve risk faktörleri

Endometrium kanseri için çok sayıda risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri genelde Tip 1 endometrium adenokarsinomu ile ilişkilidir. Obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyon endometrium karsinomu ile ilişkilendirilen önemli bir triaddır. Tip II endometrium adenokarsinomu endometrial hiperplazi ile birlikte değildir ve östrojen- bağımlı olmayan tümördür. İnsidansını artıran risk faktörü düşük kilo, geç postmenopozal yaş, siyah ırklı kadınlardır.

Obezite

Endometrium karsinomu riskini artıran önemli faktördür. Periferik adipoz dokuda androstendionun östrona ve androjenin östradiola aromatzasyonu endojen östrojen seviyesini yükseltir. Obez hastalarda kan dolaşımında seks hormon bağlayıcı globülin düşük seviyededir ve insülin direnci vardır. Polikistik over sendromlu premenopozal obez hastalarda genelde sikluslar anovulatuvar olur, bu karşılaşmamış östrojen yüksekliğine sebep olur (25, 26). Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 10-13kg fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 23kg ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (27). Daha yüksek vücut kütle indeksi 45 yaş altında endometrium kanseri ile ilişkilidir. Son yapılan çalışmada vücut kitle indeksi ile tip II endometrium kanseri arasında da ilişki saptanmıştır. Sınıf 3 obezitede (BMI ≥ 40 kg/m²) Tip 1 endometrioid adenokarsinom görülme sıklığı 7 kat artmış, Tip II endometrium kanseri sıklığı 3 kat artmış bulundu. Yüksek vücut kitle indeksi düşük grade endometrium karsinomu, yüksek ölüm oranı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (28).

Diabetes Mellitus

Diyabet obez kadınlarda yaygın görülür ve endometrium kanseri riskini 1,3-2,8 kat artırır. Diyabet tanılı hastalarda eşlik eden obezite nedeni ile endojen östrojen yüksekliği ve hiperglisemi, hiperinsulinemi, insülin rezistansı, İnsulin-like growth faktör yüksekliği endometrial proliferasyona ve endometrium kanserine sebep olur (29, 30).

Hipertansiyon

Hipertansiyonun eşlik eden obeziteye ya diyabete sekonder mi yoksa bağımsız risk faktörü mü olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Endometrium karsinomlu hastaların % 25-60'ında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı saptanmıştır, fakat hipertansiyonun yaşlı kadınlarda rastlanan rastlantısal bir bulgu olduğuna inanılır (31).

Erken menarş ve geç menapoz

Erken menarş ve geç menapoz durumunda endometriumun uzun süre östrojen meruziyeti sonucu endometrium kanseri riski artır. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda endometrium kanseri riski 49 yaşından önce menopoza giren kadınlardan 2,4 kat artmıştır. 12 yaşından önce ilk menarşı olan kadınlarda risk 15 yaş ve üstü ilk menarşı olan

kadınlardan 2,4 kat fazladır. Menstrüasyonda adetli günleri 7 gün ve üzerinde olan kadınlarda risk 1,9 kat artmıştır (32), (33).

İnfertilite ve düşük parite

Karşılanmamış östrojen uyarımı, uzun menstruel periodlar, anovulatuvar siklusların yüksek sıklığı endometrium kanseri için risk oluşturur.

Polikistik over sendromu

Bu hastalarda kronik anovulatuvar siklusların olması ve eşlik eden obeziteye bağlı olarak endojen karşılanmamış östrojen sentezi artır. Progesteron ile karşılanmamış östrojen endometrium üzerinde uzun süren proliferasyona neden olarak endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini artırır. Polikistik over sendromu olan hastalarda endometrium kanseri riski 3 kat artar (28, 34).

Nulliparite

Hiç doğum yapmamış kadında endometrium kanseri için rölatif risk 2-3'dür. İnfertilite tedavisi görmüş nullipar kadınlarda bu risk daha da artmıştır. Bu riskler uzun süren karşılanmamış endojen östrojen meruziyeti ile ilişkilidir (2, 28).

Endojen östrojen salgılayan tümörler

Seks kord stromal over tümörleri endometrial hiperpalazi ve endometrium kanseri ile ilişkilidir. Bu tümörler tüm over malignitelerinin %3-5 kısmını oluşturur. Granuloza hücreli tümör östrojen, Sertoli Leydig tümörü ise androjen salgılar. Granuloz hücreli tümörü olan hastaların %25-50'sinde endometrial hiperplazi görülürken, endometrium kanseri %5-10 arasında görülür. Bu hastalarda endometrium kanseri genelde erken evrededir ve iyi diferansiyedir. Granuloza hücreli tümörler rüptüre, batın içi kanamaya eğilimlidir (35, 36).

Sigara

Sigara tüketimi menopoz sonrası hastalarda endometrium kanseri riskini azaltır. Menopoz öncesi sigara tüketimi ile endometrium kanseri riski arasında tutarsızlık var. Genel olarak tütün kullanımına bağlı genel sağlık riskleri faydadan daha fazladır. Sigaranın etkisi nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımının arttırması ile oluşur.

Sigaranın etkisi obez kadınlarda daha belirgindir. Çalışmalarda sigara içen kadınlarda endometrium kanseri için rölatif risk 0,7-0,8 bulunmuştur (37).

Fiziksel aktivite ve diyet

Fiziksel aktivitenin endometrium kanserini azalttığı gösterilmiştir. Bu ilişki obezite ve merkezi yağlanmanın azalması ve bağışıklık, büyüme faktörleri, metabolik hormon seviyesi üzerine olumlu etki ile açıklanır. Hayvansal protein ve yağ tüketiminin taze meyve-sebze ile karşılaştırıldığında EC riskini arttırdığı bulunmuştur. Tüketilen çay ve kahve ile orantılı olarak EC riskinin azaldığı gösterilmiştir (38, 39).

Pelvik radyoterapi

Bu hastalarda endometrium sarkomu için risk artışı vardır, fakat endometrium kanseri için risk artışı gösterilememiştir (31).

Heredite ve aile öyküsü

Lynch sendromu: kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser otozomal dominant bir hastalıktır. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 tamir genlerinde germline mutasyon vardır. Genel popülasyonda yaklaşık %2,7 sıklıkta görülür. Bu hastaların %60'ında yaşamı boyu EC gelişme riski vardır. Lynch sendromu hastalarında endometrium kanseri görülme yaş aralığı 46-54 iken, diğer hastalarda ortalama yaş 61'dir. Bu hastalar tüm endometrium kanserinin %2-5'ini oluşturur. Lynch sendromlu endometrium kanseri hastalarının çoğunun histolojisi endometrioiddir. Genelde erken evrede tanı alır. Anamnezde ailede kanser varlığı ve anormal kanaması olan hastanın ileri araştırılması gerekir (40, 41).

Cowden sendromu veya multiple hamartom sendromu: PTEN tümör baskılayıcı genin mutasyonu olan otozomal dominant bir hastalıktır. Karakterik mukokutanöz lezyonlar olur, uterin leiomyom insidansı artmıştır, endometrium, meme, tiroid, kolorektal kanser riski vardır. Bu hastaların %13-19'da yaşamı boyu endometrium kanseri gelişir (42).

Çalışmalarda EC öyküsü olan birinci derece akrabalarda endometrium kanseri riski 1,8 kat artmıştır. BRCA mutasyonu ile EC riskinde artış açık değildir. Gözlenen artışlar meme kanserinin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan tamoksifen ile ilişkilendirilir (43).

Oral kontraseptif kullanımı

Östrojen-progestin içeren oral kontraseptifler çalışmalarda EC riskini %30-40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Risk azalması tedavinin kesilmesinden sonra yıllarca devam eder. Oral olmayan östrojen-progestin içeren kontraseptiflerde de bu fayda vardır. Endometrium kanseri

riskinin azalmasına sebep progestinin endometrial proliferasyonu baskılamasıdır. Sadece progestin içeren kontraseptifler (medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, levonorgestrel içeren intrauterin araç) çalışmalarda EC'nin gelişmesine karşı daha koruyucu bulundu. Endometrial proliferasyon üzerinde güçlü antagonistik etkileri nedeniyle progestinler endometrial hiperplazi ve erken evre fertilité isteği olan endometrium kanseri hastalarında tedavide kullanılır (44-46).

Tamoksifen kullanımı

Tamoksifen selektif östrojen reseptör modölatörüdür (SERM). Agonist ve antagonist özellikleri dokuya ve serum östrojen düzeyine bağlıdır. Bazı dokularda zayıf östrojenik özelliği var. Meme dokusu üzerinde inhibitör etki gösterir. Endometrium üzerinde etkisi premenopozal dönemde yüksek östrojen ortamında östrojen antagonistine, menopoz sonrası düşük östrojen ortamında ise östrojen agonistine benzerdir. Postmenopozal hastalarda tamoksifen kullanımı endometrium kanseri riskini artırır, bu etki doza ve süreye bağlıdır. Risk tedavi süresinin artması ile artar ve tamoksifen kesildikten sonra en az iki yıl devam eder. Postmenopozal tamoksifen kullanan hastalarda genel popölasyonla kıyasta EC oranı 2-3 kat artmıştır. Beş yıllık tamoksifen kullanımı zamanı EC görölme oranı postmenopozal hastalarda %0,3, premenopozal kadınlarda %0,1'dir. Premenopozal hastalarda yüksek risk belirlenmemiştir.(47, 48) Meme kanseri tanılı hastalarda progesteron reseptör pozitifliği nenedi ile tamoksifen ve progestinler birlikte kullanılır. Tamoksifen alan tüm kadınlarda rutin endometrium kanseri taraması önerilmez. Fakat hastaya riskler anlatılmalı ve endometrial potoloji gelişimi açısından yakın jinekolojik izlem önerilmelidir (47).

Ekzojen östrojen kullanımı

Uterusu olan kadınlarda progestin tedavisi eklemeyen yalnız östrojen tedavisi (oral, transdermal yama, vajinal halka şeklinde ola bilir) endometrium kanserinin öncü lezyonları ve EC'nin gelişme riskini artırır. EC'nin öncü lezyonları sıra ile kistik glandüler endometrial hiperplazi ve atipik adenomatoz hiperplazidir. Çalışmalarda postmenopozal hastada bir yıl orta ve yüksek doz karşılaşmamış östrojen kullanımı endometrial hiperplazi riskini anlamlı artırmıştır. Karşılaşmamış östrojen kullanımında EC gelişme riski doz ve kullanım süresine bağlı olarak 1.5 -10 kat artmaktadır. Postmenopozal hastalarda endometrium kanseri görölme riski %0,1 iken, progestin ile karşılaşmamış östrojen kullanan hastada mutlak risk %1'dir (49-51). Uterusu olan kadınlarda östrojen tedavisine minimum 1 mg noretisteron asetat veya 1,5 mg medroksiprogesteron asetatın eklendiğinde endometrial hiperplazi gelişme riski plasebo ile aynı görölmüştür. Klavuzlar postmenopozal hastada hormon replasmanının mümkün en düşük dozda

verilmesini ve tedavinin aralıklarla gözden geçirilmesini önerir (50). Postmenopozal hastalarda atrofik vulvovajinit tedavisinde kullanımla lokal östrojenin sistemik absorpsiyonu azdır ve endometrium üzerine olumsuz etkisi yoktur.

Endometrial kanser taraması

EK’de rutin tarama önerilmemektedir. Fakat endometrium kanseri için orta ve yüksek riskli hastalarda tarama önerilir. Tarama önerilen gruplar bunlardır:

1. Egzojen östrojen ve tamoksifen kullanan postmenopozal hastalar.
2. Ailesinde endometrium, meme, bağırsak ya over karsinomu hikayesi bulunan postmenopozal obez kadınlar.
3. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlar.
4. Polikistik over sendromunda olduğu gibi anovulatuvar siklusları bulunan premenopozal kadınlar.

Endometrium kanserinden koruyucu faktörlere artan gravida ve artan parite, daha büyük yaşta çocuk doğurma, emzirme, sigara ve fiziksel aktivite ve diyet dahildir (52, 53).

Endometrial kanser tanısı

Endometrial karsinomun kesin tanısı histopatolojik olarak koyulur. Alınan material endometrial biyopsi, küretaj ya histerektomi materialı olabilir. Kör endometrial biyopsi başlangıç tanı aşaması için yeterlidir, fakat bu kanserin endometrial yüzeyin %50’sini kapsadığında güvenlidir. Duyarlılığı %90 ve daha yüksektir. Yanlış negatif endometrial örnekleme için risk faktörü endometrial polipler, morbid obezite, kolorektal kanser öykülü hastalardır. Beke ki endometrial kanser hastalarının dörtte birinde daha önce benign endometrial biyopsi ya dilatasyon ve küretaj sonucu vardır. Hedefe yönelik biyopsi histeroskopi yardımı ile yapılır. Dilatasyon ve küretaj ofis şartlarında biyopsiyi tolere edemeyen hastalarda, ağır vaginal kanaması olan hastalarda trapötük amaçlı ve yüksek endometrial kanser riski taşıyan kadınlarda ilk basamakta yapılır (54).

Endometrium kanserinin morfolojik sınıflandırması ve histopatolojisi

Bakham tarafından 1983'te endometrium kanserini endokrin, metabolik, patolojik özelliklerine ve prognoza dayalı iki klinikopatolojik tipe ayırmıştır. Tip 1- endometrioid ve Tip II- non endometrioid endometrium kanseri.

Tablo 2: Endometrial karsinomun WHO sınıflandırılması (2020)

➤ Endometrioid karsinom
➤ Seröz karsinom
➤ Berrak hücreli karsinom
➤ Undiferansiye karsinom
➤ Dediferansiye karsinom
➤ Mikst karsinom
➤ Diğer endometrial karsinom
➤ Karsinosarkom

Endometrioid karsinom: Tüm endometrium kanseri vakalarının %75-80'ini oluşturuyor. Endometrioid karsinom genetik heterojenite gösteren dört moleküler alt tipe ayrılır.

- Skuamoz diferansiasyon gösteren adenokarsinom
- Silialı adenokarsinom
- Sekretuar adenokarsinom
- Villoglanduler adenokarsinom

Endometrioid karsinomların çoğu düşük grade'lidirler. Erken evrede tanı konulur ve iyi prognozlidir. Hastalarda 5 yıllık sağkalım%85'in üzerindedir. Grade 3 endometrioid karsinomu P53 mutasyonu ile seroz karsinoma benzer genetik profil kazanır. Bu vakalarda tümör yayılımı daha agresifdir ve iyi diferansiye endometrioid karsinom ile kıyasta kötü

progenoza sahiptir. İyİ diferansiye endometrioid karsinomun ise yaklaşık %5'i kötü prognozladur (55-57).

Endometrioid kasinomunun yapısal büyüme paterni ve nuklear özelliklerine bakılarak diferansiyasyonu belirlenir. Diferansiyasyonu gösteren grade sınıflanmasında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırma sistemi kullanılır.

- Grade 1: Solid büyüme paterni %5 altındadır,
- Grade 2: Solid büyüme paterni %6-50 arasındadır,
- Grade 3: Solid büyüme paterni %50 üzerindedir (Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, endometrial karsinosarkomlar grade 3 olarak kabul edilir).

Tablo 3: Endometrioid adenokarsinomun nukleer grade üzre dağılımı (FIGO)

Grade I	İnce uzun nukleus, küçük nukleol, az mitoz
Grade II	Grade I-III arası
Grade III	Genişlemiş, pleomorfik nukleus, büyük nukleol, çok mitoz

Endometrioid karsinom için spesifik olan Microsatellite instability (MSİ) ve PTEN, K-ras, Beta-catenin genlerindeki mutasyonlardır.

Seröz endometrial karsinom: Tip II endometrial karsinomdur. İkinci en yaygın endometrium kanseridir. Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Klinik seyri agresifdir ve over ve tubanın seroz karsinomunu taklit eder. Ekstrauterin yayılım, peritoneal yayılım, lenfovasküler stromal tutulum, myometrial invazyon fazladır. Seröz karsinom yüksek grade'li ve kötü prognozladur. Hastaların büyük kısmında P53 mutasyonu var. Vakaların %30'unda ise HER2/neu geninin aşırı ekspresyonu var. HER2/neu reseptör aşırı ekspresyonu olan vakalarda monoklonal antikor Transtuzumab tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Olguların çoğunda psammom cisimcikleri görülmektedir (58, 59).

Berrak hücreli karsinom: Tip II endometrial karsinomdur, tüm endometrium kanserinin %5'inden azını oluşturur. Hastalar genelde daha yaşlı ve postmenopozal dönemdedirler (60). Solid, papiller, tübüler ve glandüler paterni vardır. Berrak hücreli karsinomun dört prognostik molekül alt tipi vardır: POLE ultramutasyonu, mikrosatellit hipermutasyonu, kopya sayı düşük TP53 mutasyonu ve kopya sayı yüksek TP53 mutasyonu.

POLE mutasyonlu berrak hücreli karsinomda prognoz daha iyi iken, TP53 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Berrak hücreli karsinomda nükleer atipi belirgin ve mitotik aktivite yüksektir. Klinik olarak agresif seyrlidir ve ekstrauterin yayılım sıktır. Bu tümörler östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese etmezler (61, 62).

Mikst endometrial karsinom: En az iki farklı histolojik bileşkeden oluşur. Tipik olarak endometrioid karsinom ve yüksek grade'li genelde seröz adenokarsinom, bazen berrak hücreli karsinom birlikte görülür. Bu tümörler genelde klonaldır ve aynı moleküler alt tipe sahiptirler.

Undiferansiye endometrial karsinom: Bu tümörler glandüler ve skuamöz farklılaşma göstermezler. Fokal epitelial antijen, örneğin sitokeratin içerir. Sıklıkla MMR eksikliği, SWI/SNF kompleksinin proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon vardır. Tanı koymak için yeterli örnekleme yapılması şarttır. Tümör belirgin nükleer atipi içeren pleomorfik hücrelerden oluşur. Prognoz kötüdür (63).

Endometrial karsinosarkom: Endometrium kanseri vakalarının %5'inden azını oluşturur. Agresif ve bifazik karsinomdur ki önceden müllerian tümör olarak bilinirdi. Karsinosarkomların yaklaşık %90'ında TP53 mutasyonu var ve bunların da üç moleküler alt tipi vardır. Histolojik olarak karsinosarkom karsinom ve sarkom bileşeninden oluşur. Sarkomatoz bileşen endometrial stromal sarkom ya leiomyosarkomdan oluşursa homolog, kondrosarkom ya rabdomyosarkom hücre tiplerinden oluşursa ise heterolog karsinosarkom adlanır. Karsinomatöz bileşen yüksek grade'li endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ya undiferansiye karsinom özellikleri gösterebilir (64, 65).

Endometrium kanserinde cerrahi evreleme

Endometrium kanserinin evrelemesi ve primer tedavisi cerrahi olarak yapılmaktadır. Endometrium kanserinin cerrahi evrelemesi denildikte total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (TAH+BSO+PPALND) kabul edilir. Laparotomik, laparoskopik, vajinal ve robotik cerrahi seçenekleri vardır. Seröz ve berrak hücreli adenokarsinomda omentektomi yapılır. Yine de paraaortik lenf nodu diseksiyonuna vaka bazında değerlendirilerek karar verilir ki genelde Tip II endometrium kanserinde ve yüksek riski endometrium kanserinde yapılır. Evreleme sisteminde endometrium kanseri için peritoneal sitolojiyi evrelemeden çıkarıldı fakat cerrahi sırasında yine de peritoneal sitoloji alınmasını önerilir (66, 67).

Endometrium kanseri cerrahi olarak 2010 yılında revise edilen FIGO kalsifikasyonuna göre evrenir (2010 International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Evre I Tümör uterusu sınırlıdır, uterin serozaya uzanım yok

- **IA** Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyon %50'yi geçmemiş
- **IB** Tümörün myometriyal invazyonu %50 veya daha fazla

Evre II Servikal stromal tutulum vardır, ancak uterus dışında hastalık yoktur

Evre III Tümör uterus dışında, pelvik yayılım mevcut

- **IIIA** Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut
- **IIIB** Vajinal metastaz ve/veya parametrial tutulum mevcut
- **IIIC** Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
 - **IIIC1** Pozitif pelvik lenf nodu
 - **IIIC2** Pozitif paraaortik lenf nodu, pozitif pelvik lenf nodu ile beraber veya değil

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

- **IVA** Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu mevcut
- **IVB** İntraabdominal ve/veya ekstra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil) mevcut

Endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde ve evrenmesinde lenfadenektominin yeri

Lenfadenektomi endometrium kanserinde cerrahi tedavisinin ayrılmaz hissesidir. Cerrahide standart LND'na pelvik lenfadenektomi, inferior mezenterik artere (İMA) kadar paraaortik lenfadenektomi ve renal vene kadar paraaortik lenfadenektomi dahildir. 10'dan fazla lenf nodu çıkarılması LND'nun yeterli olduğunu gösterir. Lenf nodları endometrial karsinomda düşük duyarlılığa sahiptir. Paraaortik lenf nodu pozitifliğinin %77'si İMA üzerinden alınan lenf nodlarında görülmüştür. Bu nedenle lenfadenektomi yapılırsa sistematik pelvik takiben renal ven seviyesine kadar paraaortik LND yapılması önerilir. Kapsamlı cerrahinin avantajı doğru

FIGO evrelemesinin yapılması, prognozun daha iyi tahmini ve adjuvan tedavi için hasta seçiminin yapılmasıdır. Erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri tartışan konudur ve terapötik faydası yoktur. ASTEC çalışmasına Evre 1 endometrium kanseri olan 1408 hasta dahil edildi. Lenfadenektomi yapılan hastalarda yapılmayan hastalarla kıyasta LND'nun yararlı etkisi gösterilemedi. Evre I hastalarda beş yıllık hastalıksız sağ kalım, toplam sağkalım ve ölüm oranlarında anlamlı fark yoktur. Çalışmanın eleştirilen kısmı çıkarılan lenf nodu sayısının düşük olması ve paraaortik LND'nun tüm hastalarda yapılmamasıdır (68).

ESMO-ESGO-ESTRO endometrium kanserinin konsesununda düşük riskli grupta (Evre 1, endometrioid tip adenokarsinom, grade 1-2 ve $MI < \%50$) lenfadenektomi önerilmez. Bu hastalarda lenf nodu metastazı çok düşük, yaklaşık %1 olduğu için lenfanektomi göz ardı edilebileceği söylenmektedir. Fakat operasyonda frozen ile evre, myometrial invazyon değerlendirilmelidir. Orta riskli grupta (grade 3 veya $MI > \%50$) LND yapılmasının yararı vardır ve önerilir. Yüksek riskli grupta (non-endometrioid adenokarsinom, grade 3 endometrioid karsinom, $MI > \%50$) pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılması önerilir. Paraaortik LND renal ven hizasına kadar olmalıdır (69).

Sentinel lenf nodu anlayışı ve endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunu göstermede yeri

Yüksek riskli endometrium kanseri olan hastalarda ekstrauterin yayılımın yüksek olması nedeni ile evrelemede histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi, pelvik ve paraaortik LND yapılması önerilir. Düşük ve orta riskli hastalarda ekstrauterin yayılım düşük olduğu için agresif cerrahi operasyon süresini uzatır, operasyon sırasında komplikasyon sıklığını artırır. Aynı zamanda postoperatif iyileşme süresinde uzamaya ve morbiditeyi artırır. Endometrium kanseri tanılı tüm hastalarda pelvik ve paraaortik LND'nun yapılması operasyonda kanama miktarını sinir ve damar hasarını ve postop erken dönemde enfeksiyon ve geç dönemde lenfödem sıklığını artırır. Özellikle adjuvan RT tedavisi alan hastalarda daha çok lenfödem görülür. Lenf nodlarının immun organ olması nedeni ile agresif lenfadenektomi aynı zamanda kanser hücrelerinin ilk duraklayacağı alanın kaybına neden olur. Aynı zamanda endometrium kanseri hastalarında sık görülen morbid obezite nedeni ile bütün hastalarda yeterli pelvik ve paraaortik LND yapılmamaktadır. Bu eksiklikler endometrium kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) önemini artırır. Sentinel lenf nodu biyopsisi endometrium kanseri hastalarında operasyon süresinin kısalması, perop komplikasyonlarda azalma ve postop

morbiditenin azalması ile ilişkilidir. SLNB'i ile ilgili birçok çalışma ve meta-analizler araştırılmıştır (69-71).

SLNB'inin tekniği işaretleyici ajanların kullanımı ile uterusun ilk gözetleyici lenf nodlarını bulmaktır. İşaretleyici ajanlardan metilen mavisi, radyonüklid teknesyum-99 kolloid, indosiyanin yeşili sık kullanılır. Metilen mavisinin kolay bulunması, uygulanmasının basit olması nedeni ile uzun süre kullanıldı. Mavi boya (%1 metilen mavisi, %1 izosülfan mavisi) ile eş zamanlı teknesyum-99 kolloid ya sadece indosiyanin yeşili (İSY) etkin olduğu için yaygın kullanılır. İşaretleyici ajanlar kolay olması nedeni ile genelde servikse enjekte edilir. Servikal enjeksiyonda aynı zamanda yüksek sentinel lenf nodu saptama oranı görülür. Uterusta diğer alanlara enjeksiyon (fundal, derin myometrial ve histeroskopik peritümöral) zamanı daha çok paraaortik sentinel lenf nodu bulunur (72).

Çok merkezli FIRES çalışmada 385 erken evre endometrium kanseri olan hastadan 340'na pelvik LND ve sentinel lenf nod haritalaması yapıldı. Hastaların %58'de paraaortik LND yapıldı. İndosiyanin yeşilinin pozitif lenf nodlarını saptamada duyarlılığı yüksek bulundu (%97,2). Çalışmada sentinel lenf nodlarının metastazı tespit etmede yüksek doğruluğa sahip olduğu ve EK'nin evrelemesinde lenfadenektominin yerini güvenle alabileceği izlendi. Lenf nodu pozitif olan %3 hastada SLNB'i ile metastaz tanımlanmadı. Fakat daha çok hasta tam lenfadenektominin morbiditesine meruz bırakılmadı (73).

Servikal ve enometrial karsinomda indosiyanin yeşili (İSY) ile SLN haritalanmasında genel ve iki taraflı sentinel lenf nodu tespit etme oranı mavi boya ve teknesyum-99 kombinasyonuna eşdeğer bulundu (74).

SLNB'inde çıkartılan nodların ultra-staging (ultra evreleme) ile sitokeratin boyası kullanılarak immunohistokimyasal değerlendirilmesi, yalnız hematoksilen+eozin boyama ile fark edilemeyen lenf nodlarındaki düşük yoğunluklu tümöral yükleri daha hassas şekilde bulmaktadır. Patoloji incelemede sentinel lenf nodunda 2mm üzeri tümör yükü varlığı makrometastaz olarak, 0,2 – 2mm büyüklüğünde metastaz mikrometastaz ve 0,2 mm'den küçük tümör yükü varlığında izole tümör hücresi olarak değerlendirilir (73).

SLN haritalamasında metilen mavisi, radyonüklid teknesyum-99 kolloid, indosiyanin yeşili genelde 1 ml kullanılarak operasyondan öncesi servikse saat 3 ve 9 pozisyonunda enjekte edilir. Servikal stromaya yüzeysel (2 mm) ve derin (1cm) olarak 27 gauge iğnesi kullanılarak enjekte edilir. Enjeksiyonla İSY'nin optimal tespiti 15-60 dk arasındadır (75).

SLNB ile ultra evreleme yapılır, geleneksel histoloji boyamada tespit edilemeyen mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri sitokeratin kullanılarak immunohistokimyasal olarak tespit edilir. SLNB hala deneysel yapılır. Fakat büyük seriler SLNB'nin uygulanabilir olduğunu öne sürüyor. SLNB küçük metastatik lenf nodlarının ve izole tümör hücrelerinin tespitini artırır ki, bu bulguların önemi hala net değildir (69).

Endometrium kanserinde prognostik faktörler

Endometrium karsinomunda sağ kalımı etkileyen en önemli değişken tümör evresidir. Evre 1 EK'de beş yıllık sağkalım %80-90, evre II için %70-80, evre III ve evre IV için ise %20-60 arasındadır. Tümör grade'i ve myometrial invazyonun derinliği önemli prognostik faktörlerdir (76).

Tablo 4: Endometrium karsinomunda prognostik değişkenler.

✓ Yaş
✓ Histolojik tip
✓ Histolojik grade
✓ Myometrial invazyon
✓ Lenfo-vasküler alan invazyonu
✓ İstmus-serviks yayılımı
✓ Adneksiyel tutulum
✓ Lenf nodu metastazı
✓ İntraperitoneal tümör
✓ Tümör büyüklüğü
✓ Periton sitolojisi
✓ Hormon reseptör yapısı

✓ DA ploidi / Proliferatif index
✓ Genetik / moleküler tümör belirteçleri

Myometrial invazyon derinliği

Endometrial kanserin %50 ve üzerinde invazyonu zamanı tümörün lenfatik sisteme geçişi artırır. Myometrial invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını artırır. Myometrial invazyon derinliği lenf nodu metastazı için bağımsız risk faktörüdür (77). Myometrial invazyon saptanmayan hastalarda pelvik lenf nodu metastazı %1, derin myometrial invazyon varlığında ise pelvik lenf nodu metastazı %25, paraaortik lenf nodu metastazı %17 sıklıkta görülür. Myometrial invazyon derinliği hematogenik nüksün önemli faktörüdür. (78)Myometrial invazyonun sağ kalım üzerinde etkisi vardır. 5 yıllık sağkalım yüzeysel invazyonda %80-90'dır. Fakat derin myometrial invazyonda 5 yıllık sağkalım %60 olarak bulundu. Myometrial invazyonun uterus serozasına olan uzaklığı prognozda önemlidir. Uterus serozasına myometrial invazyon 5 mm'den daha az uzaklıkta olan hastalarda nüks ve ölüm riski çok görülmüştür (79).

Yaş

Yaşın artması ile sağkalım arasında ters ilişki vardır. Endometrium karsinomu tanısı alan genç kadınlar iyi prognoza sahiptir. 65 yaş üstü hastalarda daha sık derin myometrial invazyon görülür. Aynı zamanda bu hastalarda nüks riski artmış, grade 3 tümör sıklığı ve Tip 2 endometrium karsinom sıklığı artmıştır. Fakat yaşın bağımsız bir prognostik faktör olması tartışılan konudur (80, 81).

Tablo 5: Jinekoloji Onkoloji Grubunun 33 sayılı protokolünde yaşa göre evre I ve evre II endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım

Yaş	5 yıllık sağkalım
≤40 yaş	%96
41-50 yaş	%94
51-60 yaş	%87
61-70 yaş	%78
71-80 yaş	%71
≥80 yaş	%54

İrk

Endometrium kanseri beyaz ırkta daha sık görülür. Siyah kadınlarda ise daha kötü prognozludur. Siyah kadınlarda EK’i ileri evrede tanı alır, tümör yüksek grade’lidir ve derin myometrial invazyona eğilimlidir. Aynı zamanda kötü sağkalımı açıklayan diğer neden siyah kadınlarda seroz karsinomda HER2’nin (epidermal büyüme faktörü 2) aşırı ekspresyonudur (82, 83).

Tümör histolojisi

Endometrium kanserinin en sık görülen endometrioid adenokarsinomda 5 yıllık sağkalım %80-90’dır. Tip II endometrium kanseri tüm EK vakalarının %10’nu oluşturur ve artmış nüks riski ve uzak yayılım riski ile ilişkilidir. Agresif olan bu tiplerde genel sağkalım oranı %33’dür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62’sinde ekstrauterin yayılım vardır (84).

Histolojik grade

Endometrium kanserinde histolojik grade prognoz ile sıkı ilişkilidir. Diferansiyesi azaldıkça tümörün nüks sıklığı artır. Tümör grade’i myometrial invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu, adneksiyal metastaz, pozitif peritoneal sitoloji, hematojen yayılım ve nüks sıklığını artırır. Grade 1 EK’de pelvik lenf nodu metastazı %3, grade 2 tümörde %9, grade 3

tümörde ise %18 oranındadır. Paraaortik lenf nodu metastazı da %2, %5, %11 sırasıyla artmaktadır (85).

Lenfovasküler alan invazyonu

Erken evre endometrium kanserinde lenfovasküler alan invazyonu %15 sıklıkta görülür, bağımsız prognostik faktördür. Lenfovasküler alan invazyonu myometrial invazyon derinliği ve tümör evresindeki artışla aynı yönlü artır. LVSİ evre 1 endometrium kanserinde %2, evre 3 tümörde ise %42 sıklıkta görülür. Yüzeyel myometrial invazyonda %5, derin myometrial invazyonda ise %70 sıklıkta LVSİ görülür. Lenfovasküler alan tutulumu tespit edilen endometrium kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %64 iken, lenfovasküler alan tutulumu gözlenmeyen hastalarda bu oran %83 bulunmuştur (86, 87).

Tümör boyutu

Tümör büyüklüğü endometrium kanserinde önemli prognostik faktördür. Tümör boyutu lenf nodu metastazı ve sağkalım üzerinde etkilidir. Tümör boyutu <2cm olan hastaların %4’de lenf nodu metastazı görüldü. Tümör boyutu >2cm ise lenf nodu metastazı %15, tümör uterin kaviteyi doldurdukta hastaların %35’de lenf nodu metastazı izlenir. Tümör boyutu 2 cm altında ise 5 yıllık sağkalım %98 iken, tümör uterin kaviteyi doldurdukta sağkalım %64 olarak görüldü (88).

İstmus-serviks tutulumu

Uterus istmus, serviks ya her ikisinin birlikte tutulumu lenf nodu metastazı ve nüks riskini artırır, ekstrauterin yayılım ile ilişkilidir. Servikal stromal invazyon pelvik lenf nodu üzere lenfatik yayılım ve lenfatik rekürrensın öngörücüsüdür. Tümörün uterustaki lokalizasyonu da önem taşımaktadır. Fundus yerleşimli tümörlerde nüks oranı %13 iken, uterus alt segment ve servikte gizli tümör varlığında nüks oranı %44 olarak görülmüştür (89).

Adneksiyal tutulum

Adneksiyal yayılım gösteren tümörler nüks açısından yüksek risk taşımaktadır ve genelde uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji ile birlikte dir. Hastaların %20’sinde yüksek risk faktörü olarak sadece adneksiyal yayılım vardır, bu hastalarda %85’e varan sağ kalım oranları bildirilmiştir. Adneksiyal tutulum varlığında primer karsinom açısından bakılması gerekir. Adneksiyal alanda primer tümör olasılığı var, bunların büyük kısmı endometroid tip karsinomdur (90, 91).

Pozitif peritoneal sitoloji

Cerrahi evreleme yapılan hastaların yaklaşık %11’de pozitif peritoneal sitoloji vardır. Pozitif peritoneal sitoloji yeni evreleme sisteminde tümör evresini etkilememektedir. Fakat ekstrauterin yayılım göstermeyen erken evre EK hastalarında sadece pozitif peritoneal sitolojinin bulunmasının prognostik önemi var ki, diğer faktörlerin varlığına göre prognozun değiştiyi bulundu. Pozitif peritoneal sitolojiye sahip düşük riskli hastalarda nüks oranı %4 iken, yüksek riskli hastalarda nüks oranı %32’dir (92, 93).

Lenf nodu metastazı

Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır. Klinik olarak tüm evrelerde endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu %10 olarak görülür. Myometrial invazyon <%50 ve grade 1 olduğunda lenf nodu tutulumu %5, Mİ>%50 ve grade 3 olan vakalarda pelvik lenf nodu tutulumu %34, paraaortik lenf nodu tutulumu %24 olarak görüldü. Lenf nodu metastazı pozitif olan hastalarda nüks oranı altı kat artmıştır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %54 izlenirken, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90’dır. EK’de tümör boyutunun 2 cm üzerinde olması, istmus ve servikal tutulumun olması ve derin myometrial invazyon lenf nodu metastazının görülme sıklığını artırır. Seröz ve berrak hücreli karsinomda ve az diferansiye- grade 3 endometrioid karsinomda lenf nodu metastazı görülme sıklığı artmıştır (85, 94).

Endometrium kanserinin yayılımı

Endometrium kanseri hastalarının yaklaşık %80’ni birinci evrede tanı alır. Yüksek riskli endometrium kanserinde ekstrauterin yayılım sıktır. EK’de ekstrauterin yayılım %12 olarak bilinir. Beş farklı yayılım yolu vardır (91).

1. Lokal yayılım: Tümörün komşu organlara direk yayılımıdır. Servikse, vaginaya, adnekslere ve perimetriumu yayılım bu yolla olur. Tümör histolojisi -seröz ve berrak hücreli karsinom ve az diferansiye karsinomlar lokal yayılıma eğilimlidir (95).

2. Lenfatik yayılım: Daha çok servikal stromal invazyonu olan hastalarda görülür. Aynı zamanda tümör histolojisi, grade’i ve myometrial invazyon ile ilişkilidir. Öncelikli hedefler sıra ile pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarıdır. Lenfatik akımın esas yolu ligamentum latum yaprakları arasından pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarıdır. Sonraki aşamada paraaortik lenf nodlarına ulaşır. Uterus

fundus tümörlerinde endometriumun lenfatik kanalları infundubulopelvik ligament içerisinden geçerek subovaryan pleksusa gider. Takiben hem paraaortik, hem de eksternal ileak lenf nodlarına ulaşım sağlanır. Daha az rastlanan ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların yaklaşık %32'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu görülür (84, 91).

3. Hematojen yayılım: Derin myometrial invazyon hematojen metastazın önemli belirticidir. Hematojen yayılım nadir görülür. En sık akciğere yayılım gösterir.

4. Peritoneal yayılım: Tuba uterina yardımı ile tümör hücreleri endometrial kaviteden periton boşluğuna düşür.

Endometrium kanserinde tedavi

EK'de esas tedavi cerrahidir. Grade 1 ve 2 endometrioid karsinom olumlu prognoza sahip ve erken aşamada tanı alır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar az diferansiye tümörlerdir, agresif seylidir ve kötü prognozludur. Bu nedenle EK tanısı alan hastaların nüks riski tartışılarak cerrahi tedaviye adjuvan kemoterapi ya radyoterapi eklenir. Yüksek riskli endometrium kanserinde tek başına histerektomi yapılması kötü prognoz ile ilişkilidir. Adjuvan tedavinin sağkalım üzerinde yararı açık değil, fakat sıklıkla uygulanmaktadır (96).

Tablo 6: ESMO-ESGO-ESTRO endometrium kanserinin tedavi konsesununda adjuvan tedavi için risk grupları belirlendi. 2016 (69)

Risk grubu	Endometrium kanserinin cerrahi ve patoloji özellikleri
Düşük	Evre 1 Endometrioid, grade 1 ve 2, Mİ<%50, LVSI negatif
Orta	Evre 1 Endometrioid, grade 1 ve 2, Mİ>%50, LVSI negatif
Yüksek -orta	Evre 1 Endometrioid, grade 3, Mİ<%50, LVSI'dan bağımsız Evre 1 Endometrioid, grade 1 ve 2, LVSI pozitif, Mİ'dan bağımsız
Yüksek	Evre 1 Endometrioid, grade 3, Mİ≥%50, LVSI'dan bağımsız Evre 2 ve Evre 3 Endometrioid ve Non-endometrioid karsinomlar (rezidü doku yok)
İleri ve Metastatik EC	Rezidü doku kalan Evre 3 kanser ve Evre 4A, Evre 4B

Düşük riskli endometrium kanserinin tedavisi

İlk basamak cerrahidir ki, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, lenf nodunun değerlendirilmesi ve ekstrauterin hastalık için bakılması standart yaklaşımdır. Düşük riskli EK fertilite isteği olan hastalar için tıbbi tedavi adaydır. Bu hastalarda lokal nüks riskinin düşük, <%5 olması nedeni ile adjuvan tedavi ve progesteron tedavisi önerilmemektedir. Düşük riskli hastalarda prognoz iyi ve 5 yıllık sağkalım %90 üzerindedir (96, 97).

Orta riskli endometrium kanserinde tedavisi

Bu gruba Evre 1 Endometrioid tip karsinom, grade 1 ve 2, Mİ>%50 ve LVSI'nu negatif hastalar dahildir. Evreleme cerrahisinde pelvik lenf nodu diseksiyonunun yapılması önerilir. Orta riskli hastalarda cerrahi tedaviyi takiben prognoz iyidir. Yapılan çalışmada adjuvan RT lokal nüksü 3 defa azalttığı görüldü. Fakat gastrointestinal toksisitesi yüksek değerlendirildi. Sonuç: bu hastalarda adjuvan brakiterapi vaginal rekürrens oranını azaltır (98).

Yüksek orta riskli endometrium kanserinde tedavi

Bu grup derin myometrial invazyon, grade 3 tümör, LVSI olması ve yaş ile belirlenmektedir. PORTEC-1 çalışmasında 60 yaş üstü, derin myometrial invazyonu olan ve grade 3 tümör gibi üç risk faktöründen ikisini taşıyan hastalara adjuvan brakiterapi tedavisi verildi. Gözlem yapılan hastalarda pelvik lokal rekürrens riski %20 iken, adjuvan brakiterapi alan hastalarda %5 izlendi. Bununla da 5 yıllık pelvik rekürrens oranının 3 kat azaldığı görüldü. Fakat adjuvan RT'nin sağkalım üzerinde etkisi gösterilemedi. Sonuç: adjuvan brakiterapi vaginal rekürrensi azaltır. Sistemik adjuvan kemoterapinin etkisi belirsizdir ve kanıta dayalı yeterli veri yoktur. Bazı uzmanlar derin invazyonu olan, grade 3 ve LVSI'ı olan yüksek orta riskli grupta kullanılmasını tercih etmektedir (99).

Yüksek riskli endometrium kanserinde tedavi

Bu gruba Evre 1 TipII endometrium karsinomu (özellikle seröz ve berrak hücreli karsinomlar), Evre 1 grade 3, derin myometrial invazyonu olan endometrioid karsinomu, Evre 2 ve Evre 3 endometrium karsinomu tanısı alan hastalardır. Prognoz üzerinde etkili risk faktörlerine bakılarak tedavi planı hazırlanır.

- Myometrial invazyonu olmayan yüksek riskli (seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) Evre 1A hastalarda vaginal lokal nüks riski %10'dur. Bu hastalarda adjuvan vaginal brakiterapi önerilir.

- Myometrial invazyonu olan yüksek riskli (seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) Evre 1A ve Evre 1B ve Evre II endometrium kanseri olan hastalarda ve derin myometrial invazyonu olan grade 3 endometrioid karsinomda (Evre 1B) adjuvan pelvik RT tedavisi tekbaşına ya da sistemik kemoterapi ile birlikte önerilir. Hasta bazında tedaviye vaginal brakiterapi eklenebilir.

- Evre III (rezidü doku kalmayan) ve rezektable Evre IV endometrium kanserinde adjuvan kemoterapi ve geniş pelvik RT önerilmektedir. Hasta bazında tedaviye vaginal brakiterapi eklenebilir. Adjuvan kemoterapide daha çok altı kür karboplatin ve paklitaksel önerilir (2012 Jinekolojik Onkoloji Derneği Yıllık Toplantısında sunulan Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) -209'un sonuçlarına esaslanır). Paklitaksel, doksorubisin ve sisplatinin çalışmalarda progresyonsuz sağkalım üzerinde benzer sonuçları gösterildi (69, 100).

Endometrium kanserinde prognoz

Endometrium kanserinde prognoz üzerinde en etkin nedenler tümör evresi, tümör histolojisi ve grade'dir. Evre 1 endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım %80-90, Evre II' de %70-80 ve Evre III ve IV hastalıkta ise %20-60 arasındadır. Nüks ilk 2 yıl içinde en fazla oranda görülür. 5 yıldan sonra nüks son derece nadirdir (101).

Tablo 7: Endometrium kanserinde tümör histolojisi ve Evrenin 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisi.(101)

Endometrium kanserinde Evre	5 yıllık sağkalım		
	Seröz karsinom	Berrak hücreli karsinom	Endometrioid karsinom
Evre 1	%74	%88	%95
Evre II	%56	%67	%86
Evre III	%33	%48	%67
Evre IV	%18	%18	%37

Tablo 8: Endometrium kanserinde FİGO evreleme göre 5 yıllık sağkalım üzere hasta dağılımı.

FİGO evreleri	5 yıllık genel sağkalım
IA	%90,3
IB	%80,8
II	%80,5
IIIA	%68,5
IIIB	%53,1
IIIC1	%58,3
IIIC2	%51,2
IVA	%22,0
IVB	%21,1

Uterusun görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (US): Ultrasonografi hastaların jinekolojik değerlendirilmesinde jinekoloji muayeneden sonraki temel basamaktır. Noninvaziv bir tetkiktir, ağrısızdır. Ultrasonografide yüksek frekansı dalgalar kullanılır ki, bu dalgaların anatomik yapılardan yansıması ile görüntü alınır. Jinekolojik değerlendirilmede ultrasonografi transvaginal, transabdominal, transperineal ve bazı durumlarda transrektal olarak uygulanır. US muayenesi ile uterus konturları, myometriumu, endometrium, bilateral overler, patoloji büyümüş tuba uterina, mesane ve diğer pelvik ve abdominal organlar değerlendirilir. Obezite, uterusun pozisyon anomalileri transabdominal US'nin kalitesinin azaltırken, bu hastalarda transvaginal US detaylı pelvik değerlendirilmeyi sağlıyor. Ultrasonografi jinekolojik acillerin tanısında önemli yere sahiptir. TVUS kullanılarak endometrial kalınlık ölçülür, endometriumun homojen, düzenli olmasına bakılır. Endometrial kalınlık ölçümü uterus sagittal bir kesitte taranarak gerçekleştirilir. TVUS yapısal endometrial patolojilerin (endometrial polip, submükoz myom)

tanısında da güvenle kullanılır. Endometrial kavitede yer kaplayan lezyonların tanısında sonohisterografi kullanılır ki, bu TVUS sırasında uterin kaviteye serum fizyolojik verilerek kavitenin değerlendirilmesidir. Postmenopozal kanaması olan ve hormon replasman tedavisi almamış hastalarda yapılan TVUS'de endometrial kalınlığın 4-5 mm izlenmesi düşük endometrial karsinom ile ilişkili bulundu (102, 103). ACOG'a göre endometrial kalınlık postmenopozal kanamada <4mm ise ve endometrium homojen izleniyorsa endometrium kanserini dışlamada endometrial biyopsi kadar önemlidir. Bu nedenle postmenopozal kanamada ilk basamakta TVUS ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi önerilir (104). Postmenopozal kanamalı yaklaşık 6000 hastadan alınan verileri içeren 35 prospektif çalışmanın meta-analizinde endometrial kalınlık 4 mm iken endometrial kanser saptamada TVUS'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %53 olarak bulundu. Endometrial kalınlık 5mm iken ise TVUS'nin sensitivitesi %96, spesifitesi %61 olarak bulundu. TVUS eş zamanlı endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliğine bakılmasında kullanılır. Fakat uterusta leiomyom varlığına ve uterus pozisyonuna bağlı olarak myometrial invazyonun değerlendirilmesi güçleşebilir. TVUS myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde %60-76 doğruluğa sahiptir (105).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): BT'de sınırlandırılmış X ışınları kullanılır. X ışını demeti incelenen objedeki zayıflamalarının dedektörle ölçülerek, bilgisayar yardımı ile kesitsel görüntü oluşturmasıdır. BT'nin yumşak doku rezolüsyonu uterusun zonal anatomisini değerlendirmede yeterli değildir. Fakat pelvik organlar global incelenir. İleri evre endometrium ve serviks kanserinin değerlendirilmesinde kullanılır. X ışını ve kontrast madde kullanımı BT'nin dezavantajlarıdır. BT ekstrauterin yayılımı değerlendirmede yararlıdır. Fakal uterus zonal anatomini net değerlendirilemiyor. Postmenopozal yaşlı kadınlarda, atrofik uterusta BT yardımı ile myometrial invazyon derinliğini ve servikal uzanımı tespit etmek suboptimal ve zordur (106).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Manyetik rezonans görüntüleme yumşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRG'de görüntü oluşturmak için radyo dalgası (RF pulse) ve sinyal kaynağı olarak insan vücudunda özellikle su ve yağ dokusunda çok bulunan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip tek protonlu hidrojen (H+) atomu kullanılır. Kuvvetli bir magnetik alan oluşturan magnet içerisinde incelenecek dokudaki hidrojen atomları uygun frekanstaki RF pulsları ile uyarılırlar. Enerji absorbe eden protonlar belli bir süre sonra asorbe ettikleri enerjiyi ortama vererek eski konumlarına geri dönerler. Ortama geri verilen bu enerji sistemdeki alıcı sargıda sinyale neden olur. İncelenen doku volümünden kaynaklanan sinyal bilgisayar yardımı ile ekrana iki boyutlu alanda intensite (parlaklık) olarak yansır. Yüksek

yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği yani hastanın pozisyonunun değiştirilmeden kesit planının değiştirilebilmesi, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılardaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MRG nin en büyük avantajlarıdır. MRG’de iyonize radyasyon kullanılmaması ve belirgin biyolojik zararının olmaması önemli avantajlarındandır. MRG’nin şu ana kadar bilinen belirgin biyolojik etkisi yoktur. Bununla birlikte 2 Tesla üzerinde makro moleküllerin oryantasyonunda, kimyasal ilişkilerde ve membran permabilitelerinde bozulmalar veya sinir iletimlerinde azalmalar olabilir. Be nedenle Tesla sınırlaması mevcuttur. MRG’nin çekimi için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar: kardiyak pace-maker, koklear implant, serebral anevrizma klipsi, vena kava filtresi ve orbital metalik yabancı cisim bulunan hastalar. MRG’nin çekimi için göreceli kontrendikasyon oluşturan durumlar: orta kulak protezleri, cerrahi implant-ortopedik protezleri bulunan hastalar ve ilk trimestrde olan gebeler (106).

MRG pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterusun zonal anatomisi rahatlıkla değerlendirilebilir.

MRG’de uterusun zonal anatomisi: Reprodüktif yaşta olan kadında uterus 6-9 cm uzunluğundadır. Korpus uteri 4-6 cm, serviks ise 2,5-3,2 cm uzunluğundadır. MRG’de uterus tüm tabakaları homojen ara sinyal intensitesinde izlenir uterusun zonal anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülemelerde değerlendirilir. T2 ağırlıklı incelemede uterus korpusunda dört ayrı zona ait sinyal intensitesi izlenmektedir. Bunlar içten dışa sırasıyla endometrium ve endometrial kavitedeki sekresyonun oluşturduğu endometrial bant, junctional zone (JZ), myometrium ve serozadır (107, 108).

Endometrium Kanseri MRG: MRG uterus anatomisini göstermede eşdeğeri olmayan bir tekniktir. Pelvik kitlelerin doğrulukla saptanmasında ve jinekolojik kanserlerin klinik evrelendirilmesinde kullanılır. Endometrium kanserinde MGR yardımı ile tümör boyutu, tümörün myometrial invazyonu, serviks ile ilişkisi ve tümörün ekstrauterin yayılımının, lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi yapılır. Tümör boyutu küçük olduğunda MRG’de sinyal yoğunluğu normal endometriuma benzer olur ve tümörün gösterilmesindeki doğruluk kısıtlanır. Bu hastalarda endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimi gibi değişiklik görülür. Gadolinyum- DTPA verilmesiyle tümör ile normal endometrium arasındaki kontrast belirginleşir ve küçük tümörleri ayırt etmek mümkün olur. Aynı zamanda tümörün nekroza ve uterusun genişlemesine sebep olan retansiyone sıvıdan da ayırımı yapılabilir. T2 ağırlıklı transvers görüntülemelerde tümörün adneksial ve intrapelvik yayılımı, servikal invazyonu açısından değerlendirilmesi belirgin iken, T1 ağırlıklı transvers görüntüler ile

lenfadenopati iyi saptanır. MRG'de myometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, junctional zonda gözlenen kesintidir. Junctional zon, postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Bu hastalarda, myometriumda görülen fokal bir incelme veya tümör-myometrium aralığının düzensizliği myometrial invazyonun bir belirtisidir (109).

Beddy P. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (2012 yılında) iki okuyucu tarafından MGR'nin myometrial invazyonu saptamadaki sensitivitesi, spesifitesi ve özgüllüğü bakıldı. DW MR görüntülemeye sıra ile sensitivite, spesifite, özgüllük okuyucu 1 değerlendirdikte %90, %84 ve %100; okuyucu 2 değerlendirdikte %85, %84 ve %88 olarak görüldü. DW MR görüntüleme miyometriyal invazyonu göstermede üstün tanısal doğruluğa sahipti (110).

Park JY ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2008 yılında) endometrium kanserinde primer lezyonların ve lenf nodu ve uzak metastazların operasyon öncesi tespitinde pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) ve (MRG) karşılaştırılması. MRI ile, LN alan-alan analizinde metastatik LN'leri tespit etmek için sensitivitesi, spesifitesi, doğruluk, PPV ve NPV sırasıyla %46,2- %87,9- %83,9- %28,6 ve %94,0; PET / CT ile bunlar sırasıyla %69,2- %90,3- %88,3- %42,9 ve %96,6 idi. PET / BT daha yüksek duyarlılık gösterdi, fakat istatistiksel anlamlı değildi (111).

PET ve PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi, pozitron emisyonu sonrası oluşan annihilasyon fotonlarının dağılımlarının 3 boyutlu tomografik olarak incelendiği bir sistemdir. Biyokimyasal ve fonksiyonel durumun noninvaziv kantitatif değerlendirilmesine izin verir. En sıklıkla glukoz analogu F-18 FDG kullanılır ve dokudaki akümüasyonu dokunun glukoz kullanım miktarı ile orantılıdır. Akciğer kanseri, kolorektal kanser ve lenfoma gibi çeşitli kanserlerde tanısal görüntüleme amacıyla uygulanmaktadır. Pek çok kötü huylu tümörlerin yüksek glikolitik oranına dayanmaktadır. Benign-malign ayırımında, evrelemede, yeniden evrelemede, tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılmaktadır (112).

Abdominopelvik bölgede, barsak, üreter gibi fizyolojik aktiviteler, peritoneal, omental, mezenterik hastalığı ve lenf nodu tutulumunu saptamayı güçleştirebilir. Ovulasyon, menstruasyon gibi siklik değişiklikler, seroz-musinoz kistadenomlar, endometriozis, leiomyom, inflamatuvar değişiklikler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Klinik öykü ve radyolojik yöntemlerle korelasyon ile bu sorunlar azaltılabilir. F-18 FDG PET-BT, jinekolojik malignitelerden serviks ve over kanserlerinde sıklıkla kullanılmış olup endometrium kanserlerinde kullanımı ile sınırlı sayıda dataya sahiptir. Endometrial karsinomda çoğu neoplazm gibi artmış glikolitik aktivite ve F-18 FDG uptake'i izlenmektedir. İnsidental olarak

PET ile saptanmış olgu örnekleri mevcuttur. Tümör artmış F-18 FDG uptake'i gösterse bile primer tanıda sınırlı değere sahiptir. Ovulasyon, menstruasyon fazı gibi fizyolojik durumlarda, leiomyom gibi benign lezyonlarda uptake olabilir (112-114).

PET-BT'nin endometrial kanserlerde preoperatif pelvik ve paraaortik lenf nodu dedeksiyonunda faydalı olduğu bildirilmiştir. Preoperatif lenf nodu saptamada F-18 FDG PET sensitivitesi %67, spesifitesi %94, primer tümör dedeksiyonunda sensitivitesi %84 olarak olarak bildirilmiştir. Tüm vücut görüntüleme avantajı ile endometrial kanserlerde rekürrens saptamada F18 FDG PET faydalı ve kullanılır bir yöntemdir (112).

Horowitz NS ve arkadaşları (2004 yılında) tarafından yapılan PET/BT'nin pelvik ve paraaortik lenf nodlarını saptamada sensitivitesi, spesifitesi bakıldı, Lenf düğümü bölgeleri ile analiz edilen FDG-PET %60 sensitivite ve 98% specifiteye sahipti. Sonuç olarak FDG-PET, endometriyal kanserli hastalarda ameliyat öncesi lenf nodu metastazını tahmin etmede sadece orta derecede duyarlı bulundu. Bu görüntüleme yöntemi, lenfadenektominin yerini almamalıdır, lenfadenektominin yapılamadığı ya yapılamadığı hastalar için yararlı olabilirdi (115).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Temmuz 2019 ile Ekim 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD'nin Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya düşük ve yüksek riskli ayrımı yapılmadan, erken evre endometrium kanseri hastaları dahil edildi. Operasyondan önce sistemik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda ileri evre ve metastatik endometrium kanseri hastaları çalışmaya dahil edilmedi. İyot allerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tek merkezli prospektif çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Bu hastalara kliniğimizde ya dış merkezde endometrial probe küretaj ile histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı konulmuştur. Kliniğimizin Jinekolojik Onkoloji polikliniğine baş vuran bu hastaların operasyondan önceki değerlendirilmesinde tüm hastalara endometrium kanserinin klinik evresinin belirlenmesi amaçlı manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. MRG'de tümör boyutuna, serviks ve istmus tutulumuna, myometrial invazyon derinliğine, tümörün ekstrauterin yayılımına ve 2 cm üzerinde patoloji lenf nodu tutulumuna bakıldı ve not edildi. 15 hastaya PET/BT görüntüleme yapıldı. PET/BT'de endometrial kavitede F-18 FDG tutulumuna, tümör boyutuna, ekstrauterin ve lenf nodu tutulumuna bakıldı. Hastaların klinik, histopatolojik özellikleri ve görüntüleme sonuçları onkoloji konseyde değerlendirildi. Cerrahi evreleme ve tedavi kararı verilen hastalarda cerrahi operasyonun genişliği tartışıldı. Tüm hastalara operasyon sırasında indosiyanin yeşili kullanılarak sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Laparoskopik evreleme cerrahi prosedürü zamanı PINPOINT endoskopik floresan görüntüleme kullanıldı. İndosiyanin yeşili (ICG-Pulsion 5mg/ml) 10 cc distile su ile sulandırılırdı ve bu karışımdan 1 cc enjektöre çekip üzerine 1 cc daha distille su çekildi. Oluşan 2 cc İSY solüsyonundan anestezi işlemlerini takiben operasyona başlamadan önce serviksin saat 3 ve saat 9 yönüne, her yöne 1 cc olmak üzere enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyonun yarısı servikte 1 cm derinliğine, yarısı ise yüzeysel enjekte edildi. Servikse toplam 2 cc İSY enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonu takiben 15-20 dakika içinde sentinel lenf nodu değerlendirildi. Batın içi görüntülemeyi ve batın içi yıkama sıvısı alınmasını takiben floresan moduna geçildiğinde sentinel lenf nodları yeşil renkte izlendi. Operasyon esnasında sentinel lenf nodu tutulumu değerlendirildi. Takiben hastaların tamamına histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapıldı. Hastaların tamamında sentinel lenf nodu saptandı ve biyopsisi yapıldı. Unilateral sentinel lenf nodu saptanan hastalara bilateral pelvik lenfadenektomi eklendi. 23 hastada (%77) pelvik lenfadenektomi yapıldı. Hastaların 5'ne (%17) (grade 3 endometroid ve non-endometroid histolojide olanlara) paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Patolojide sentinel lenf nodları 2 mm aralıklarla makroskopik hazırlandı, hematoksilin eosin ile boyandı, alınan kesit pansitokeratin ile immunhistokimyasal incelemeye alındı. İmmunhistokimyasal inceleme sentinel lenf nodlarının ultra-staging (ultra evrelemesi) olarak kabul edilir. İmmunhistokimyasal değerlendirilmede hematoksilin -eozin ile boyamada fark edilemeyen düşük yoğunlukta tümöral hücrelerini saptayabildik. Mikroskopik incelemede sentinel lenf nodunda 2 mm üzeri tümör yükü varlığı makrometastaz olarak değerlendirildi. 0,2 – 2 mm büyüklüğünde metastaz mikrometastaz olarak değerlendirildi ve 0,2 mm'den küçük tümör yükü varlığında izole tümör hücresi olarak değerlendirildi.

Sentinel lenf nodlarının operasyonda bilateral ve unitaleral bulunma oranına bakıldı. Bilateral ve unilateral sentinel lenf nodu bulunması ile tümör grade'i, histopatolojisi ve tümörün diğer prognostik faktörleri ile ilişkisi araştırıldı. Sentinel lenf nodu biyopsisinin, manyetik rezonans görüntüleme ve PET/BT'nin endometrium kanserinin lenf nodu tutulumunu göstermede sensitivite ve spesifitesine, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerine bakıldı.

İstatiksel analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Normal dağılımın değerlendirilmesinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki grup arası nonparametrik verilerde ki kare testi, fisher'ın ki kare testi, ordinal verilerde eğimde ki kare testi kullanıldı. Parametrik verilerde bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Testlerin altın standart yöntemle değerlendirilmesinde sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer hesaplanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 30 endometrium kanseri tanısı alan hasta dahil edildi. Yaşları 46 ile 78 arasında olup, yaş ortalaması $59.53 \pm 10,18$ yıl olarak görüldü. Hastaların kiloları 56-120 kg arasında idi. BKİ'nin ortalaması $33.18 \pm 8,04$ olarak izlendi. Bu hastalardan 27'sinin en az bir çocuğu var ve üçü ise nullipardı. Hastanın 10'unda (%33) eşlik eden diyabetes mellitus ve hipertansiyon, 6'ında (%20) hipertansiyon ve 3'ünde (%10) sadece diyabetes mellitus hastalığı vardı.

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri

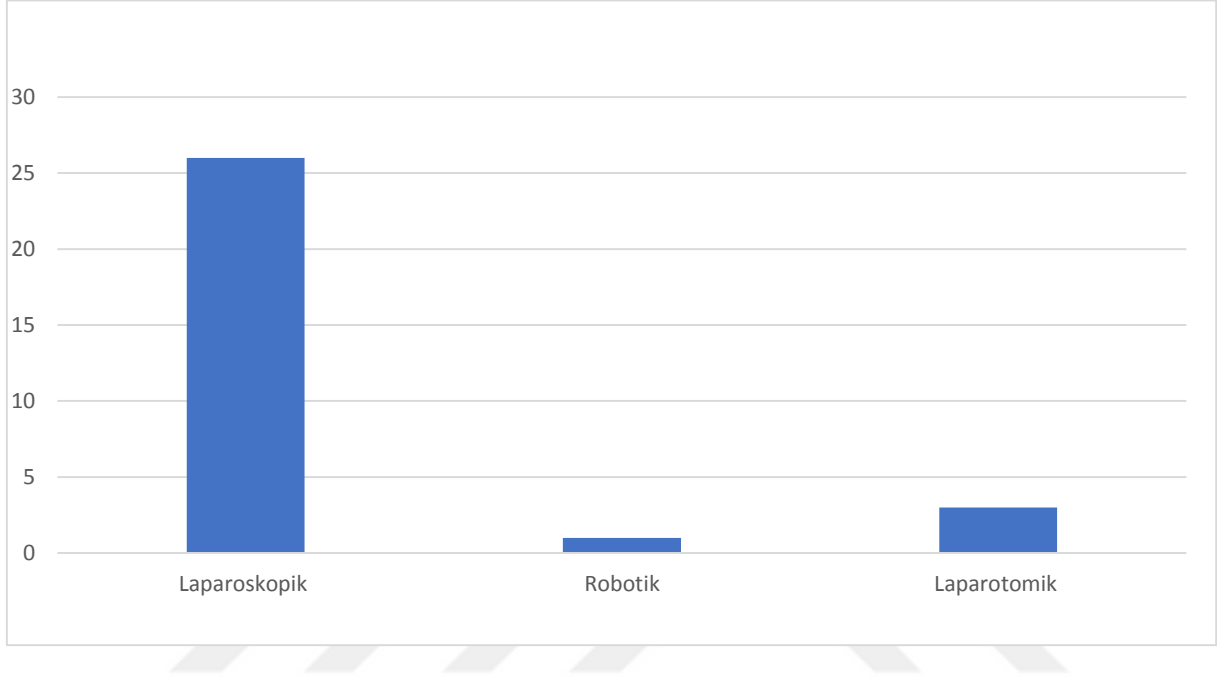
Değişken		Ortalama $\pm$ std.sapma
		Sayı (%)
Yaş	(Ort $\pm$ std.sapma)	59,53 $\pm$ 10,18
BKI	(Ort $\pm$ std.sapma)	33,18 $\pm$ 8,04
Kronik Hastalık	Hipertansiyon var	6 (%20)
	Diabet var	3 (%10)
	Hipertansiyon ve Diabet var	10 (%33)
	Hipertansiyon ve Diabet yoktur	11 (%36,7)
Parite	Nullipar	3 (%10)
	Primipar	27 (%90)

Operasyandan önce endometrial biyopsinin histopatoloji sonuçlarında 30 olgunun 28'inde (%93,3) endometrioid adenokarsinom, 1'inde (%3,3) skuamöz hücreli adenokarsinom ve 1 hastada (%3,3) endometrial karsinosarkom izlendi. Endometrial biyopsi sonuçlarında dış merkezde biyopsi işlemi yapılan bir endometrioid adenokarsinom tanılı hastada tümör grade'i belirtilmemiştir. Tümör grade'i bilinen 29 olgunun 14'ünde (%48,2) Grade 1, 11'inde (%37,9) Grade 2 ve 4 hastada (%13,7) Grade 3 endometrium kanseri saptandı.

Endometrium kanseri tanılı 30 vakadan 26 olguya (%86,7) laparoskopik evreleme cerrahisi yapıldı. 3 hastada (%10) laparoskopik sentinel lenf nodu biyopsisini takiben laparotomiye geçilerek evreleme cerrahisi tamamlandı. Ve bir olguda ise (%3,3) robotik cerrahi ile evreleme cerrahisi tamamlandı. Hastaların tamamına total histerektomi +salpingooferektomi

+sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. 23 hastada pelvik ve 5 hastada paraaortik lenfadenektomi yapıldı. Batın içi yıkama mayısı tüm hastalardan alındı, omentektomi ise operasyonda yüksek riskli endometrium kanseri hastalarında yapıldı.

Grafik 1: Cerrahi prosedürler (n=30)

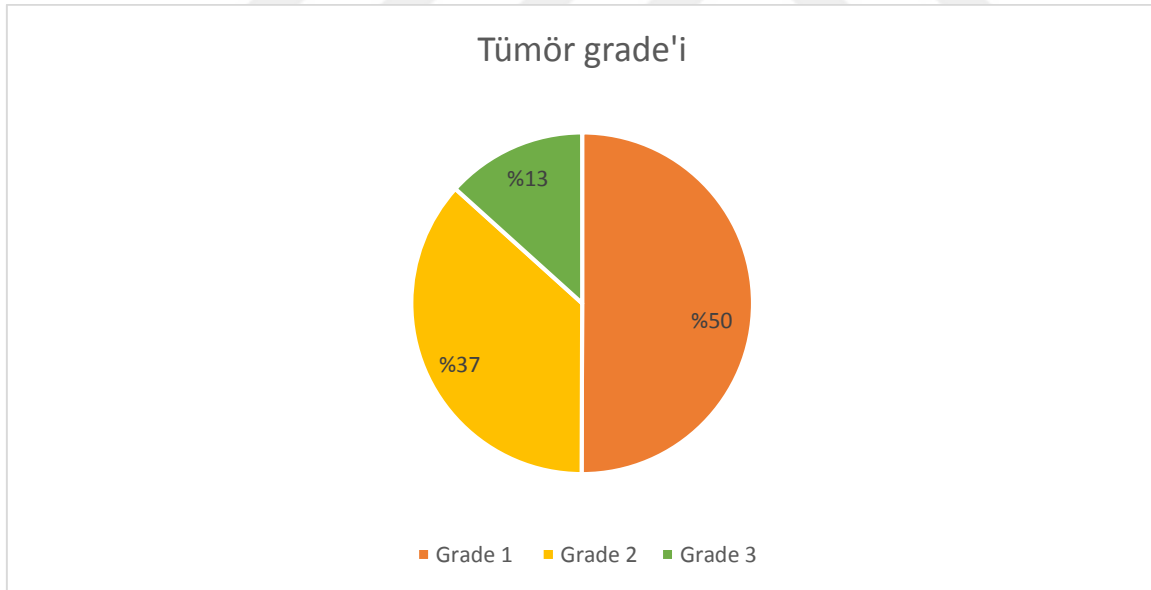


Operasyondan sonra alınan histerektomi materialının patoloji incelemesinde 30 olgunun 27'sinde (%90) histopatoloji sonuç endometrioid adenokarsinom, 1 olguda (%3,3) seröz karsinom ve 2 olguda (%6,6) endometrial karsinosrkom geldi. Patoloji incelemede 30 hastanın 15'inde (%50) tümör grade'i Grade 1, 11 vakada (%36,6) Grade 2 ve 4 vakada ise (%13,3) Grade 3 görüldü.

Tablo 10: Operasyondan önce endometrial biopsi histolojisi ile operasyondan sonraki patolojide bulunan tümör histolojisinin çapraz karşılaştırılması.

		Endometrial biyopside histolojisi			Total
		Endometrioid adenokarsinom	Skvamöz adenokarsinom	Karsinosarkom	
Nihai patolojide tümör histolojisi	Endometrioid adenokarsinom	26	1	0	27
	Seröz adenokarsinom	1	0	0	1
	Karsinosarkom	1	0	1	2
Total		28	1	1	30

Grafik 2: Patoloji sonuçta tümör grade'nin hastalarda yüzde olarak dağılımı. Grade 1: 15 olguda, Grade 2: 11 olguda ve Grade 3: 4 olguda izlendi.



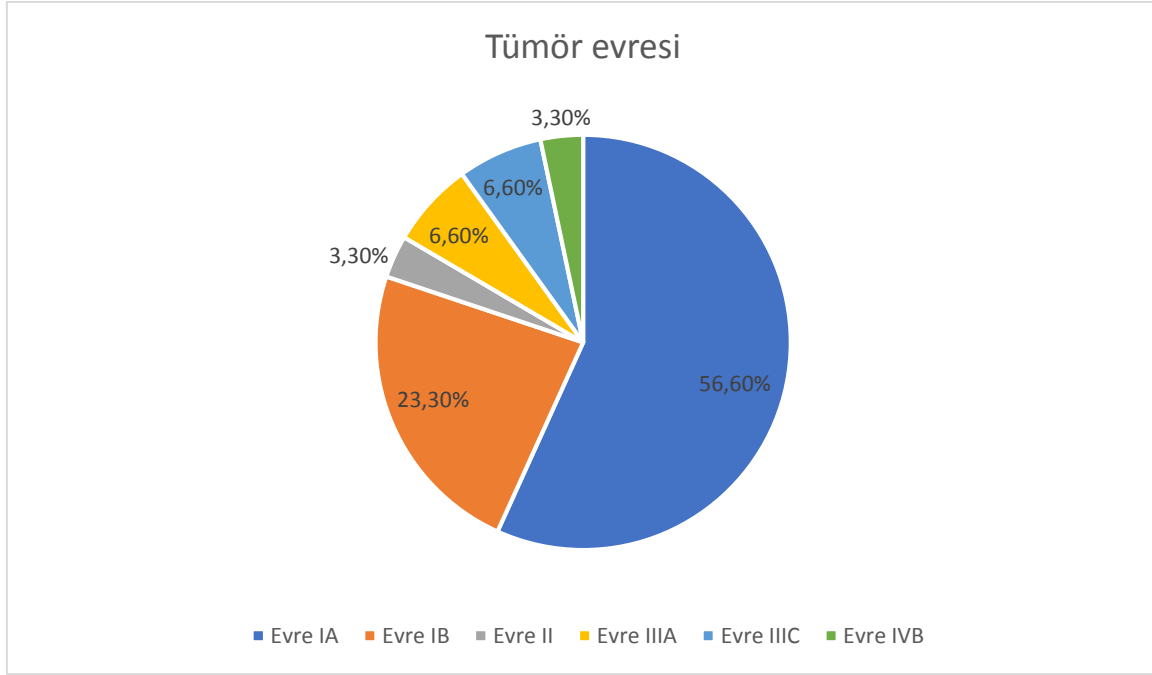
Endometrium kanseri tanısı ile operasyon yapılan 30 olguda patoloji sonuçlara bakılarak cerrahi evreleme yapıldı. Evrelemede FIGO klasifikasyonu kullanıldı. 17 olgu (%56,6) Evre 1A (tümör endometrial kaviteyle sınırlı veya $M\dot{I} < 50$), 7 olgu (%23,3) Evre 1B (tümör uterusla sınırlı ve $M\dot{I} \geq 50$) olarak evrelendi. Bir hasta (%3,3) Evre II (tümör uterusla sınırlı, servikal stromal tutulumu vardı), iki hasta (%6,6) Evre IIIA (uterus seroza tutulumu vardı) ve iki hasta

(%6,6) Evre IIIC (pelvik sentinel lenf nodu pozitifliği vardı) olarak evrelendi. Bir olguda (%3,3) intraabdominal metastaz (omentum tutulumu) izlendi ve Evre IVB olarak sınıflandırıldı. Evre III B ve Evre IVA grubuna dahil olan vaka izlenmedi.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen endometrium kanseri hastalarının tümör evresi, histolojisi ve grade'i üzre dağılımı.

Bulgular	Sayı, n=30, (%)
Tümör evresi	
Evre 1 A	17 (%56,6)
Evre 1 B	7 (%23,3)
Evre II	1 (%3,3)
Evre III A	2 (%6,6)
Evre III C	2 (%6,6)
Evre IV B	1 (%3,3)
Tümör histolojisi	
Endometrioid karsinom	27 (%90)
Seröz karsinom	1 (%3,3)
Karsinosarkom	2 (%6,7)
Tümör grade'i	
Grade 1	15 (%50)
Grade 2	11 (%36,6)
Grade 3	4 (%13,3)

Grafik 3: Endometrium kanseri hastalarının cerrahi evre üze dağılımı (%).



Çalışmaya dahil edilen olguların tamamına manyetik rezonans görüntüleme çekilmiştir ve Onkoloji konseyde incelendi. Endometrium kanseri vakalarının MRG değerlendirilmesinde tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, serviks ve istmus tutulumu araştırıldı. MRG’ de 23 olguda (%76,7) tümör boyutu 2 cm üzerinde idi, 14 vakada (%46,7) derin myometrial invazyon saptandı, iki olguda (%6,7) pelvik patoloji büyümüş lenf nodu izlendi. Servikal tutulum bir hastada (%3,4) ve istmus tutulumu iki hastada (%6,7) görüldü.

Tablo 12: MRG’de tümör yayılımının değerlendirilmesi

MR bulguları	Sayı n=30, (%)
Tümör boyutu	
2 cm'dan küçük	7 (%23,3)
2 cm ve 2 cm'dan büyük	23 (%76,7)
Mİ	
Myometrial invazyon yok	5 (%16,6)
Yüzeyel myometrial invazyon	11 (%36,7)
Derin myometrial invazyon	14 (%46,7)
Patoloji LN tutulumu	
Lenf nodu tutulumu yok	28 (%93,3)
Lenf nodu tutulumu var	2 (%6,7)
Uterus alt segment tutulumu	
Servikal tutulum yok	28 (%93,3)
Servikal tutulum var	1 (%3,4)
Tümör servikal uzanım	1 (%3,4)
İstmus tutulumu yok	25 (%83,3)
İstmus tutulumu var	2 (%6,7)
Tümörün istmusa uzanımı var	3 (%10)

PET/BT ile değerlendirilen 15 olgunun 2’inde (%13,3) belirgin endometrial FDG tutulumu izlenmedi. Tümörü boyutu 2 cm altında saptanan 5 olguda (%33,3) ve tümör boyu 2 cm ve üzerinde olan 8 olguda (%53,3) yoğun endometrial patoloji FDG tutulumu izlendi. Bu 15 vakanın 14’ünde (%93,3) PET/BT’de patoloji lenf nodu tutulumu saptanmadı. Bir olguda ise (%6,7) PET/BT’de pelvik bölgede lenf nodunda patoloji FDG tutulumu izlendi.

Operasyon olunan hastaların nihai patolojisi incelendi. Vakaların 25’inde (%83,3) tümör boyutu ≥ 2 cm üzerinde idi. Myometrial invazyonu olmayan ya yüzeyel Mİ olan vaka sayısı 18 (%60), derin Mİ olan vaka sayısı ise 12 (%40) idi. 3 hastada (%10) pozitif lenf nodu saptandı. Lenf nodu pozitifliği olan olguların 2’sini (%6,6) sentinel lenf nodu pozitifliği oluşturdu. Bir

olguda (%3,3) servikal stromal tutulum izlendi. 9 olguda (%30) istmus tutulumu, 3 vakada (%10) endoservikal tutulum ve 11 olguda (%36,7) lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) izlendi.

Tablo 13: Hastaların patoloji özelliklerine göre dağılımı.

Patoloji bulguları	Sayı, n=30 (%)
Tümör boyutu	
2 cm'dan küçük	5 (%16,7)
2cm ve 2cm üzerinde	25 (%83,3)
Myometrial invazyon	
Mİ yok	4 (%13,3)
Yüzeyel Mİ var (<%50)	14 (%46,7)
Derin Mİ var (≥%50)	12 (%40)
LN metastazı	
Lenf nodu tutulumu yok	27 (%90)
Lenf nodu tutulumu var	3 (%10)
Uterus alt segment tutulumu	
Serviks tutulum yok	29 (%96,7)
Serviks tutulum var	1 (%3,3)
İstmus tutulumu yok	21 (%70)
İstmus tutulumu var	9 (%30)
Endoservikal tutulumu yok	27 (%90)
Endoservikal tutulumu var	3 (%10)
LVSI yok	19 (%63,3)
LVSI var	11 (%36,7)

Vakaların tümünde operasyonda en az bir taraflı sentinel lenf nodu bulundu. Operasyonda en az bir sentinel lenf nodu saptama oranı %100 izlendi. Operasyonda unilateral sentinel lenf nodu saptama oranı %23,3 (7 vakada), bilateral sentinel lenf nodu saptama oranı %76,7 (23 vakada) bulundu.

Patolojide tümör boyutunun bilateral ve unilateral sentinel lenf nodu saptanması arasında ilişkisi tabloda verilmiştir. Servikal tutulum, istmus tutulumu, endoservikal tutulum, LVSI varlığı ve SLN bulunma oranı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Sırasıyla p değerleri 1,000; 0,622; 1,000; 0,129; 0,565)

Tablo 14: Tümör boyutu ile servikal, istmus, endoservikal tutulum ve LVSI arasında ilişki, tümör boyutu ile sentinel lenf nodlarının unilateral ve bilateral bulunması arasındaki ilişki.

	Operasyonda çıkarılan uterus piyesinde tümör boyutu		P*
	TM boyutu 2 cm altında	TM boyutu 2cm ve 2cm üzerinde	
	Sayı n=5(%)	Sayı n=25(%)	
Servikal tutulum yok	5 (%17,2)	24 (%82,8)	1.000
Servikal tutulum var	0 (%0)	1(%100)	
İstmus tutulumu yok	3 (%14,3)	18 (%85,7)	0,622
İstmus tutulumu var	2 (%22,2)	7 (%77,8)	
Endoservikal tutulumu yok	5 (%18,5)	22 (%81,5)	1.000
Endoservikal tutulumu var	0 (%0)	3 (%100)	
LVSI yok	3 (%26,3)	14 (%73,7)	0,129
LVSI var	0 (%0)	11 (%100)	
Unilateral SLN bulunması	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0,565
Bilateral SLN bulunması	3 (%13)	20 (%87)	

*Fisher ki kare test sonucu

Patolojide myometrial invazyon derinliği ile bilateral ve unilateral sentinel lenf nodu saptanması arasında ilişkisi tabloda verilmiştir. Servikal tutulum, istmus tutulumu, endoservikal tutulum ve SLN bulunma oranı ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (Sırasıyla p değerleri 0,281; 0,357; 0,053; 0,934) LVSI varlığıyla ise myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,006). Derin myometrial invazyon olan hastalarda daha çok LVSI görüldü.

Tablo 15: Myometrial invazyon derinliği ile servikal, istmus, endoservikal tutulum ve LVSI arasında ilişki, Mİ derinliği ile sentinel lenf nodlarının unilateral ve bilateral bulunması arasındaki ilişki.

	Patolojide myometrial invazyon derinliği			p*
	İnvazyon yok	Yüzeyel invazyon var	Derin invazyon var	
	Sayı n=4 (%)	Sayı n=14 (%)	Sayı n=12 (%)	
Servikal tutulum yok	4 (%13,8)	14 (%48,3)	11 (%37,9)	0,281
Servikal tutulum var	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	
İstmus tutulumu yok	3 (%14,3)	11 (%52,4)	7 (%33,3)	0,357
İstmus tutulumu var	1 (%11,1)	3 (%33,3)	5 (%55,6)	
Endoservikal tutulumu yok	4 (%14,8)	14 (%51,9)	9 (%33,3)	0,053
Endoservikal tutulumu var	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)	
LVSI yok	4 (%21,1)	11 (%57,9)	4 (%21,1)	0,006
LVSI var	0 (%0)	3 (%27,3)	8 (%72,7)	
Unilateral SLN bulunması	1 (%14,3)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	0,934
Bilateral SLN bulunması	3 (%13)	11 (%47,8)	9 (%39,1)	

*Eđitimde kikare testi

Sentinel lenf nodunun unilateral ve bilateral saptanması ile; yaş, BKI, tümör boyutu, endoservikal tutulum, LVSI, servikal tutulum, tümör histolojisi, Grade'i ve myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı biri ilişki saptanmamıştır. (Sırasıyla p=0,554; 0,704; 0,565; 1,000; 1,000; 1,000; 1,000; 0,572; 0,351; 0,934)

Tablo 16: Endometrium kanserinde SLN'nun bilateral ve unilateral saptanması ile yaş, BKİ, tümör boyutu, endoservikal tutulum, LVSI, servikal ve istmus tutulumu, tümör histolojisi ve grade'i, ve myometrial invazyon arasında ilişki.

	SLN'nun bilateral ve unilateral saptanma oranı		
	Unilateral	Bilateral	
	Sayı n=7(%)	Sayı n=23(%)	P
Yaş (ortalama±std.sapma)	61,5±12,37	58,91±9,65	0,554
BKİ (ortalama ±std.sapma)	34,21±7,05	32,87±8,43	0,704
TM boyutu <2 cm	2 (%40)	3 (%60)	0,565
TM boyutu ≥2cm	5 (%20)	20 (%80)	
İstmus tutulumu yok	5 (%23,8)	16 (%76,2)	1,000
İstmus tutulumu var	2 (%22,2)	7 (%77,8)	
Endoservikal tutulumu yok	6 (%22,2)	21 (%77,8)	1,000
Endoservikal tutulumu var	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
LVSI yok	4 (%21,1)	15 (%78,9)	1,000
LVSI var	3 (%27,3)	8 (%72,7)	
Servikal tutulum yok	7 (%24,1)	22 (%75,9)	1,000
Servikal tutulum var	0 (%0)	1 (%100)	
Endometrioid adenokarsinom	6 (%22)	21 (%77,8)	0,572
Seröz adenokarsinom	0 (0)	1 (%100)	
Karsinosarkom	1 (%50)	1 (%50)	
Grade 1	5 (%33,3)	10 (%66,7)	0,351**
Grade 2	1 (%9,1)	10 (%90,9)	
Grade 3	1 (%25)	3 (%75)	
Myometrial invazyon yok	1 (%25)	3 (%75)	0,934**
Yüzeyel myometrial invazyon	3 (%21,4)	11 (%78,6)	
Derin myometrial invazyon	3 (%25)	9 (%75)	

* fisher ki kare testi

**eğimde ki kare testi

Çalışmada lenf nodu metastazı oranı %10 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda en az tek taraflı sentinel lenf nodu saptanma oranı vardı. Sentinel lenf nodlarının patoloji incelemesi ve immunhistokimyasal değerlendirilmesinde iki olguda sentinel lenf nodu pozitifliği saptandı. Bu olguların her ikisinde sağ ve sol pelvik sentinel lenf nodlarında bilateral pozitiflik görüldü. Bir hastada sentinel lenf nodu tutulumu izole tümör hücreleri (0,2 mm'den küçük tümör yükü) şeklinde idi. İkinci olguda ise bilateral pelvik sentinel lenf nodlarında mikrometastaz (0,25 mm ve 0,4 mm büyüklüğünde metastaz) izlendi. Tümör metastazı izlenen bu iki sentinel lenf nodlarında immunhistokimyasal pansitokeratin ile boyama sonucu pozitif idi.

Bir hastada sentinel dışı pelvik lenf nodunda tümör metastazı izlendi. Bu vakada sentinel lenf nodu unilateral (sağ pelvikte) bulunmuştu. Lenf nodu pozitifliği ise sol pelvik lenf nodlarından birinde görülmüştü. Paraaortik lenf nodu negatif izlendi. Bu olguda omentumda karsinom metastazı izlenmesi üzerine Evre 4B olarak gruplandırıldı.

Sentinel lenf nodu pozitifliğinin metastazı tespit etmekteki sensitivitesi %66,6, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %96,4 olarak saptanmıştır.

Tablo 17: Sentinel lenf nodu pozitifliği ve toplam lenf nodu metastazı arasında ilişki.

	Metastaz yok	Metastaz var
Sentinel lenf nodu negatifliği	27 (%96,4)	1 (%3,6)
Sentinel lenf nodu pozitifliği	0 (%0)	2 (%100)

Lenf nodu pozitifliğiyle; tümör boyutu, grade, myometrial invazyon, servikal-istmus tutulumu, tümör histolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Sırasıyla p=1,000; 0,360, 0,548, 0,207, 0,280) Lenf nodu pozitifliğiyle LVSI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup; LVSI pozitif olan vakalarda lenf nodu pozitifliğinin daha yüksek oranda saptandığı görülmüştür (P=0,041).

Tablo 18: Lenf nodu metastazı ile tümör boyutu, tümör grade'i, Mİ, uterus alt segment tutulumu, LVSI, tümör histolojisi arasında ilişki.

	Lenf nodu metastazı yok (n=27)	Lenf nodu metastazı var (n=3)	P*
Tümör boyutu			
<2cm	5 (%100)	0 (0)	1.000
≥2cm	22 (%88)	3 (%12)	
Tümör grade'i			
Grade 1 ya 2	24 (%92,3)	2 (%7,7)	0,360
Grade 3	3 (%75)	1 (%25)	
Myometrial invazyon			
Mİ yok ya <%50 (yüzeyel)	17 (%94,4)	1 (%5,6)	0,548
Mİ ≥%50 (derin)	10 (%83,3)	2 (%16,7)	
LVSI			
Var	8 (%72,7)	3 (%27,7)	0,041
Yok	19 (%100)	0 (%0)	
Uterus alt segment tutulumu			
Var	7 (%77,8)	2 (%22,2)	0,207
Yok	20 (%95,2)	1 (%4,8)	
Tümör histolojisi			
Endometrioid (Tip 1)	25 (%92,6)	2 (%7,4)	0,280
Non-endometrioid (Tip 2)	2 (%66,7)	1 (%33,39)	

Fisher kesin kare testi

Manyetik rezonans görüntüleme ile tüm olgular değerlendirildi. İki hastada patoloji büyümüş pelvik lenf nodu saptandı. Bu olguların birinde patoloji incelemede tümör metastazı izlendi. MR görüntüleme ile pozitif lenf nodlarının üçte biri saptanmış bulundu. Bu nedenle MR görüntülemenin lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %33,3 bulundu. MRG ile saptanan iki büyümüş lenf nodunun birinde metastazın saptanması üzerine MR görüntülemenin spesifitesi %96,4 pozitif prediktif değeri %50 ve negatif prediktif değeri %93,1 saptandı.

Metastatik lenf nodu saptanan 3 hastadan sadece birinin içinde olduğu 15 olguya PET/BT çekilmiştir. Ve PET/BT bu tek hastayı yakalamıştır. Bu nedenle PET/BT'nin bizim çalışmamızda sensitivitesi ve spesifitesi %100, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu.

Tablo 19: Lenf nodu metastazını göstermede MR görüntüleme ve PET/BT görüntülemenin yeri.

		Lenf nodu metastazı	
		Negatif	Pozitif
MRG'de lenf nodu	Negatif	27 (%93,1)	2 (%6,9)
	Pozitif	1 (%50)	1 (%50)
PET/BT'de lenf nodu	Negatif	14 (%100)	0 (%0)
	Pozitif	0 (%0)	1 (%100)

5.OLGULARDAN ÖRNEKLER

OLGU 1 E.K. 50 yaşında, BMI: 50, eşlik eden hastalık: astım. Olgu anormal uterin kanama şikayetiyle başvurmuştur. Probe küretaj ile endometrioid FIGO grade 1 tanısı konulmuştur. Batın MRG'de endometrial kavitede servikse uzanan 6,7x4 cm büyüklüğünde tümöral yapı izlendi. Fundusta derin myometrial invazyon bulgusu izlendi. Sol common ileakda 2 cm boyutunda patoloji şüpheli lenf nodu izlendi. Paraaortik bölgede patoloji büyümüş lenf nodu izlenmedi. PET/BT'de sağ common ileak bölgede patoloji FDG tutulumu izlendi. Evreleme cerrahisi (histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+ bilateral sentinel LNB+ pelvik lenfadenektomi+infrakolik omentektomi+ BYSA) yapıldı. Patolojide tümör boyutu: 4,8x3,4 cm, tümör histolojisi: endometrioid adenokarsinom, tümör grade'i: 2, myometrial invazyon: yüzeysel (<%50), sağ sentinel LN: 1 adet karsinom mikrometastazı, sol sentinel LN: 1 adet karsinom mikrometastazı, pelvik LN: metastaz izlenmedi. LVSI vardı.

RESİM 1: OLGU 1. MRG de T2 ağırlıklı sagittal kesit (endometrial kaviteni dolduran tümöral kitle)



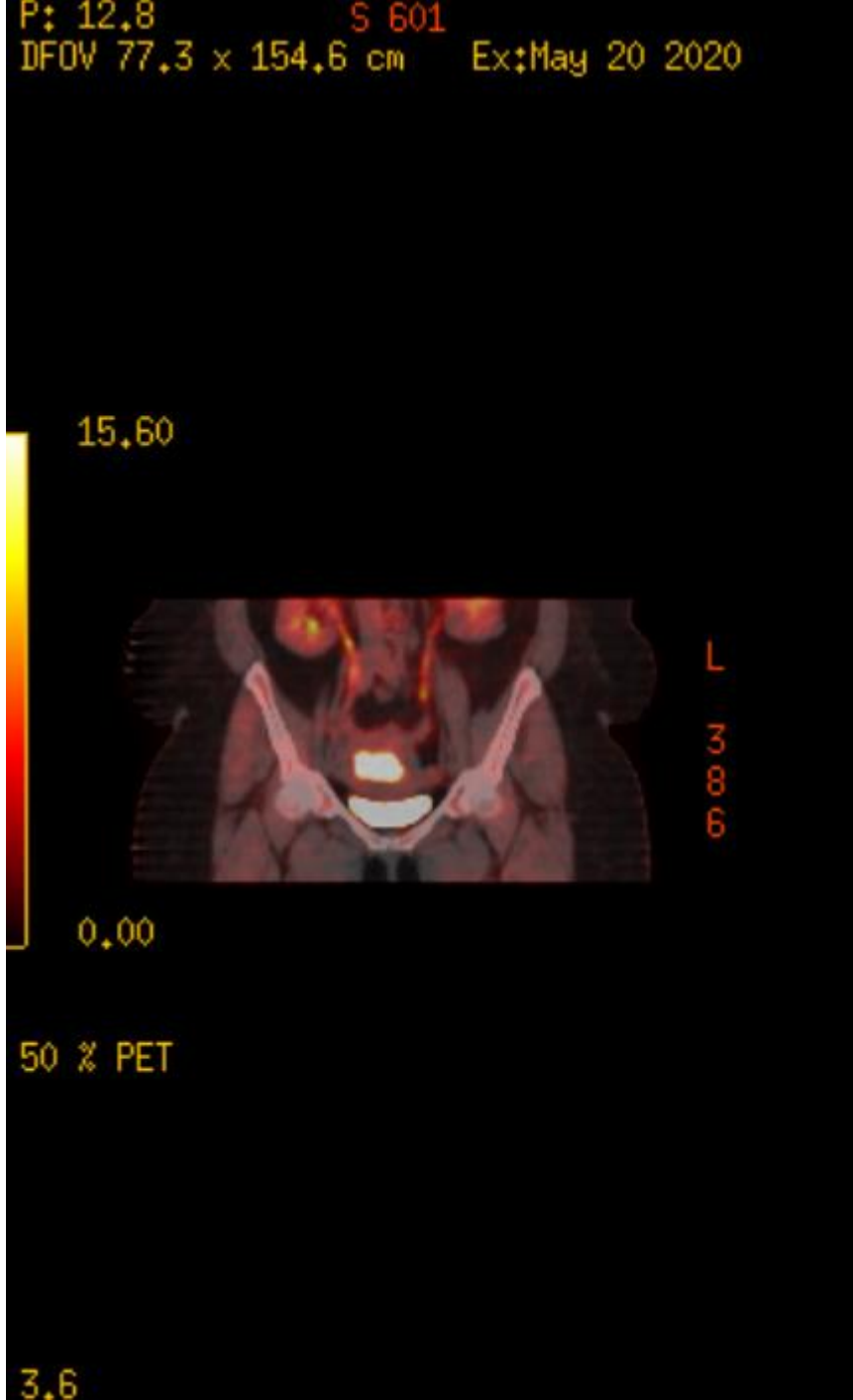
RESİM 2: OLGU 1. MRG de T2 ağırlıklı transvers kesit (endometrial kaviteni dolduran tümöral kitle)



RESİM 3: OLGU 1: PET/BT görüntülemeye endometrial kavitede ve sağ common ileak alanda patoloji FDG tutulumu.



RESİM 4: OLGU 1: PET/BT görüntülemeye endometrial kavitede patoloji FDG tutulumu.



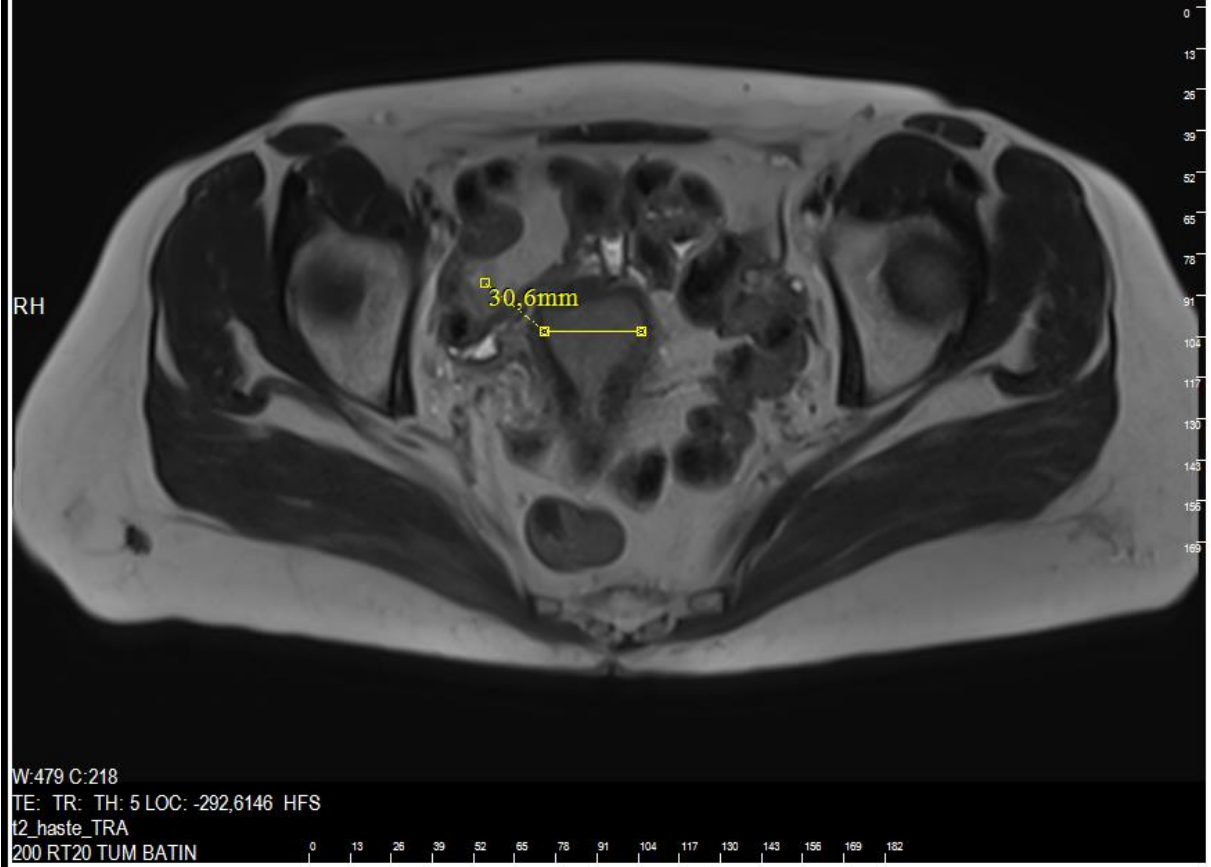
OLGU 2 N.Ç 55 yaşında, BMI:21, eşlik eden hastalık: astım. Olgı postmenopozal kanama şikayetiyle başvurmuştur. Probe küretaj ile endometrioid tipte FİGO grade 2 adenokarsinom tanısı konulmuştur. Batın MRG’de endometrial kavitede 3x2,5 cm büyüklüğünde tümöral yapı izlendi. Uterus posterior duvarında yüzeysel myometrial invazyon bulgusu izlendi. Hastanın operasyondan önce PET/BT görüntülemesi yoktur. Evreleme cerrahisi (histerektomi + bilateral salpingooferektomi + bilateral sentinel LNB + pelvik lenfadenektomi + infrakolik omentektomi + BYSA) yapıldı. Patolojide tümör boyutu: 2,5x2cm, tümör histolojisi: endometrioid adenokarsinom, tümör grade’i: 2, myometrial invazyon: derin (>%50) invazyon, sağ sentinel LN: 1 adet izole tümör hücreleri, sol sentinel LN: 1 adet izole tümör hücreleri, pelvik LN: metastaz izlenmedi. LVSI vardı.

RESİM 5: OLGU 2. MRG de T2 ağırlıklı sagittal kesit (endometrial kaviteyi dolduran tümöral kitle)



RESİM 6: OLGU 2. MRG de T2 ağırlıklı transvers kesit (endometrial kaviteyi dolduran tümöral kitle)

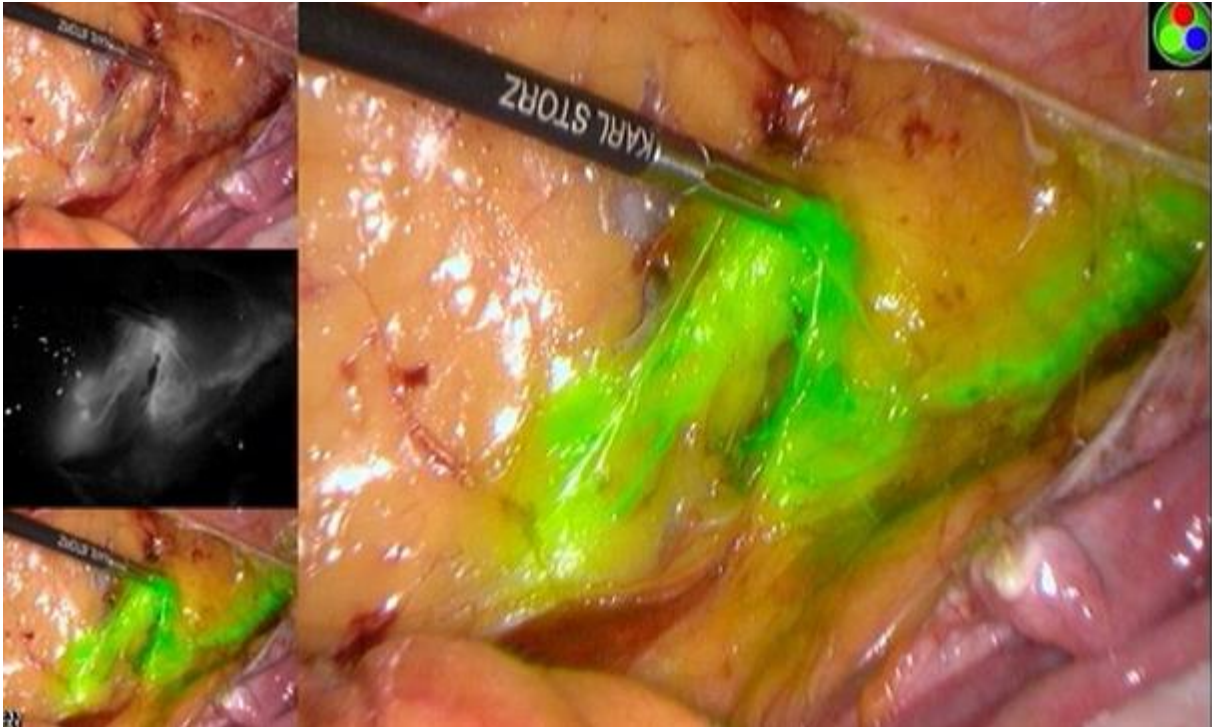
12.07.2020 12:17:39 804480
MR
I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi MR1



RESİM 7: İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben flöresan görüntülemeye sentinel lenf nodlarının görünümü.



RESİM 8: İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben flöresan görüntülemeye sentinel lenf nodlarının görünümü.



6.TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Gelişmemiş ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür (116). Hastaların %75-80 kısmında erken semptomların olması nedeni ile erken tanı konulur. Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı önemli prognostik faktörlerdendir. Lenf nodu metastazı tümör rekürrensi ve 5 yıllık sağ kalım ile direkt bağlantılıdır (117). Bu nedenle operasyonda lenfadenektomi endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinin önemli basamağıdır. Lenf nodu pozitifliği olan hastaların tayini ve bu hastalara operasyon sonrası adjuvan tedavi verilmesi rekürens riskini azaltır (69).

Literatürde tümör grade'i 1 ve yüzeysel myometrial invazyon olan hastalarda lenf nodu tutulumu %3, derin myometrial invazyonu olan ve grade 3 endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu %34 görülmektedir. (118). Düşük grade'li ve yüzeysel myometrial invazyonu olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin lenfadenektominin yerine geçtiği literatürlerde tartışılmakta olan bir konudur. Bu hastalarda agresif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi operasyon süresinin uzamasına, operasyonda kanama miktarının artmasına, sinir ve damar yaralanmalarına ve operasyondan sonraki dönemde artmış morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle endometrium kanserinde daha az invazif olan sentinel lenf nodu biyopsisinin araştırılması bir ihtiyaç haline gelmiştir. SLNB'nin bazı hasta gruplarında lenfadenektominin yerine tercih edilebilecek bir seçenek olduğu tartışma konusudur. (73).

Çalışmamıza dahil edilen vakaların %90'ını endometrioid karsinom oluşturmaktadır. Olguların %80'ni Evre 1'de tanı almıştır (Evre 1A %56,6, Evre 1B %23,3) ve grade 1 tümör hastaların %50'de, grade 1+2 birlikte %87 vakada görülmüştür. 2 cm üzerinde tümör boyutu %83,3 hastada görülmüştür. LVSI %36,7 hastada, derin myometrial invazyon %40 hastada ve lenf nodu metastazı %10 hastada görülmüştür.

Literatürde endometrioid adenokarsinom tüm vakaların %75-80 kısmını oluşturmaktadır. Endometrium kanseri vakalarının üçte biri Evre I'de tanı alır ve tedavi edilir (22, 24). Oranlar çalışmamızın verileri ile kısmen benzerlik göstermektedir. Fakat çalışmamızın kısıtlayıcı yönü hasta sayısının az olmasıdır.

Literatürde tümör grade'i 1 ve yüzeysel myometrial invazyon olan hastalarda lenf nodu tutulumu %3, derin myometrial invazyonu olan ve grade 3 endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu %34 görülmektedir. (118). Düşük grade'li ve yüzeysel myometrial invazyonu olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin lenfadenektominin yerine geçtiği literatürlerde

tartışılmakta olan bir konudur. Bu hastalarda agresif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi operasyon süresinin uzamasına, operasyonda kanama miktarının artmasına, sinir ve damar yaralanmalarına ve operasyondan sonraki dönemde artmış morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle endometrium kanserinde daha az invazif olan sentinel lenf nodu biyopsisinin araştırılması bir ihtiyaç haline gelmiştir. SLNB'nin bazı hasta gruplarında lenfadenektominin yerine tercih edilebilecek bir seçenek olduğu tartışma konusudur. (73).

FIRES çalışmasına 385 endometrium kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir ve bu çalışma dahilinde 293(%85) hastaya SLNB yapılmıştır. 340 hastaya pelvik LND ve 195 (%58) hastaya paraaortik LND yapılmıştır. Toplam 41 hastada lenf nodu metastazı görülmüştür, bu hastalardan 36'sına SLNB yapılmıştır. Bu 36 SLNB'den bir hastada lenf nodu negatif olarak değerlendirilmiştir, diğer 35 hastada sentinel lenf nodu tutulumu varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada indosiyanin yeşili kullanılmıştır. FIRES çalışmasında SLNB'nin lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %97,2, negatif predeiktif değeri ise %99,6 olarak saptanmıştır. SLNB vakaların yalnız %3'de lenf nodu metastazını gösterememiştir ki bu değer SLNB endometrium kanserinin evreleme cerrahisinde önemini açıkça ifade etmektedir. FIRES çalışmasında lenf nodu metastazlarının %80'ni SLN'ları oluşturmaktadır (73).

Bizim çalışmada 30 hastanın tümüne SLNB yapılmıştır ve vakaların hepsinde en az tek taraflı sentinel lenf nodu saptanmıştır. SLNB için indosiyanin yeşilinin servikal enjeksiyonunu kullanılmış ve 23 vakaya (%77) pelvik LND ve 5 hastaya (%13) paraaortik LND yapılmıştır. Bakılan verilerde 3 lenf nodu metastazı bulunan hastanın ikisini SLN oluşturduğu izlenmiştir (bir hastada SLN'nun mikrometastaz ve bir hastada izole tümör hücreleri). Bir hastada SLN dışı pelvik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu çalışmada SLNB'nin lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %66,6, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %96,4 olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı %10 oranında görülmüştür. Çalışmamız kapsamında opere edilen hastalara literatür ile kıyasla daha az agresif lenfadenektomi yapılmıştır. Selektif lenfadenektomi – SLNB endometrium kanseri evrelemesinde lenfadenektomiye iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. SNLB'nin diğer lenfadenektomiler ile kıyasta pozitif olma ihtimali yüksektir. Öyle ki, SLN uterustan lenfatik akımın üzerinde olan ilk lenf nodlarıdır ve ekonomik olarak az sayıda lenf nodları pansitokeratin ile boyanarak daha küçük boyutlarda metastazlar immunhistokimyasal olarak tanı alabilmektedir.(119) Bu çalışmada SLN pozitifliği tüm lenf nodu metastazının %67'sini, sentinel dışı lenf nodu pozitifliği ise %33'ünü oluşturmaktadır. SLNB'nin sensitivitesi çalışmaya dahil edilen hasta sayının az olması ile bağlantılı olarak düşük bulunmuştur.

S. Bellaminutti ve arkadaşları tarafından 2020 yılında tamamlanan çalışmada yine İSY'nin servikal kullanımı ile SLNB yapılmış, çalışmaya 58 hasta dahil edilmiş, genel SLN saptama oranı %100 ve bilateral SLN saptama oranı ise %89 bulunmuştur. Lenf nodu metastaz oranı %13 görülmüştür. SLN'nun sensitivitesi %50, negatif prediktif değeri %92,6 bulunmuştur. SLN metastazının %50'si mikrometastaz idi (120).

Panadia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da mikrometastaz ve izole tümör hücresi SLN metastazlarının %50'ni oluşturduğu izlenmiştir (121).

Çalışmamızda ise mikrometastaz ve izole tümör hücresi SLN metastazının %100 kısmını oluşturmuş olup, makrometastaz izlenmemiştir.

Literatürde Barbara Geppert ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada 188 endometrium kanseri tanılı hastalara servikal ve bir kısmına fundal indosiyanin yeşili enjeksiyonunu takiben robotik cerrahi ile evreleme operasyonu yapmışlardır. Düşük riskli hasta grubuna (FİGO grade 1 ve 2, endometrioid tip histoloji ve yüzeysel myometrial invazyon) yalnız SLNB yapılmıştır. Yüksek risk grubuna ise (grade 3 endometrioid karsinom, non-endometrioid karsinom, derin myometrial invazyon) hem pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, hem de SLNB yapılmıştır. Sentinel lenf nodunun bilateral yakalanma oranı %96 izlenmiştir. SLNB ile ilgili operasyonda komplikasyon yaşanmamış ve operasyon süresi daha kısa bulunmuştur (122).

Bizim çalışmada bilateral sentinel lenf nodu saptama oranı %77 (23 vakada) olarak saptanmıştır. İndosiyanin yeşilinin yalnız servikal enjeksiyon olarak kullanılmıştır. Literatürde olduğu gibi SLNB ile ilgili komplikasyon yaşanmamıştır. Lenfadenektominin önemli komplikasyonları alt ekstremitelerde lenfödemdir ki, %3,7 - %47 sıklıkta görülebilmektedir (123). Barbara Geppert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada agresif lenfadenektomi ile kıyasta SLNB yapılan hastalarda alt ekstremitelerde lenfödem 14 kat daha az görülmüştür. SLNB aynı zamanda yüksek teknik başarı oranına sahiptir. Düşük risk grubundan olan endometrium kanseri hastalarında pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yerine SLNB yapılması operasyon sırasında ve postoperatif dönemde komplikasyonların azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bazen yüksek riskli endometrium kanseri hastalarında eşlik eden hastalık ve morbid obezite nedeni ile lenfadenektomi yapılması mümkün olmamaktadır. Bu hasta grubunda SLNB yapılması endometrium kanseri evrelemesinin tamamlanması açısından önemlidir (122).

Literatürde Hagen B. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 108 endometrium kanseri tanılı hasta dahil edilmiş ve servikal indosiyanin yeşili enjeksiyonun takiben robotik cerrahide flöresan görüntüleme ile SLNB yapılmıştır. 104 hastada SLN saptana bilmiş, bilateral SLN

saptanma oranı %78 izlenmiştir. Bu çalışmada SLNB takiben tüm hastalara pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmamıştır. SLN bulunamayan ya tek taraflı bulunan hastalarda Memorial Sloane Kettering Cancer Center (MSKCC) cerrahi algoritmasına uygun olarak tek taraflı ya bilateral pelvik lenfadenektomi işlemi yapılmıştır. Yalnız iki hastaya paraaortik lenfadenektomi yapılmıştır. 17 (%16) hastada lenf nodu metastazı görülmüştür ki, 16 hastada pozitif sentinel lenf nodu vardı. (124) Bu çalışmada da sentinel lenf nodu unilateral bulunan hastalara bilateral pelvik lenfadenektomi yapılmıştır. SLN'nun bilateral bulunma oranı bu çalışma ile benzerdir. Lenf nodu metastazı oranımız %10'dur. Lenf nodu metastazının %67'sini SLN oluşturmaktadır.

Literatürde sentinel lenf nodu biyopsisi aynı zamanda endometrium kanserinde adjuvan tedavi için hastaların seçimine izin veren bir lenf nodu haritalanması olarak görülür. Lenf nodu metastazı düşük riskli endometrium kanserinde %9, orta riskli hastada %11, yüksek riskli hastada ise %32 oranında bulunmuştur (124).

SLNB'de İSY kullanımı ile mavi boya ve Tc-99'un birlikte kullanımının kıyaslandığı birçok çalışmada İSY kullanılarak flöresan görüntüleme ile yapılan SLN haritalanmasını yüksek kalitesi ve yüksek genel ve bilateral SLN saptama oranı doğrulanmıştır (74, 125).

SLN'nun bilateral saptanmasına etki eden faktörler literatürde araştırılmış ve obezitenin İSY ile yapılan çalışmalarda sentinel lenf nodunun saptanmasını azalttığı izlenmiştir (72, 126).

Bizim çalışmada İSY'nin servikal enjeksiyonu ile yapılan SLNB'de bu ilişkiler incelenmiştir. Sentinel lenf nodunun bilateral ve unilateral saptanması ile tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, LVSI'nun olması, servikal tutulum, tümör histolojisi ve tümörün FIGO grade'i arasında ilişkiye bakılmıştır ve anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aynı zamanda hastanın yaşı ve obezitesinin SLN'nun saptama oranını etkilemediği izlenmiştir.

Literatürde olduğu gibi indosiyanin yeşili kullanımı yüksek sentinel lenf düğümü tespiti (%100) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda yüksek bilateral sentinel lenf nodu tespit (%77) oranı bulunmuştur.

ASTEC çalışmasının da dahil olduğu iki büyük prospektif ve randomize çalışmada endometrium kanseri hastalarında lenfadenektominin sağkalım üzerinde yararı kanıtlanamamıştır (127, 128).

Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri tartışılmış ve yüksek riskli hastalarda renal damarlara kadar pelvik ve paraaortik lenfadenektomi önerilmiş ve düşük riskli hastalarda lenfadenektomi yapılmadan tedavi edilebilir olduğu öne sürülmüştür (129).

Endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunu arttıran prognostik faktörler derin myometrial invazyon, alt segment yerleşimli tümörler, servikal ve istmus tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, grade 3 tümörler, non-endometrioid tümörler ve tümör boyutunun 2 cm üzerinde olmasıdır. Myometrial invazyon derinliği ile lenf nodu tutulumu arasında direkt ilişki olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. (85, 89, 130)

Çalışmamızda ise lenf nodu pozitifliğiyle tümör boyutu, grade'i, myometrial invazyon, servikal-istmus tutulumu, tümör histolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Lenf nodu pozitifliğiyle LVSI arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. LVSI olan vakalarda lenf nodu pozitifliğinin daha yüksek oranda görülmüştür. (P=0,041) Aynı zamanda myometrial invazyon derinliği ile LVSI arasında ilişki saptanmıştır. Derin myometrial invazyonu olan hastalarda daha fazla LVSI görülmüştür. (P=0,006). İstatistiksel anlamlı verilere çok yakın diğer bulgu myometrial invazyon derinliğinin artması ile endoservikal tutulumun artmasıdır. (P= 0,053) Üç hastada lenf nodu pozitifliği saptanmıştır ki, bu hastaların tümünde tümör boyutu 2cm üzerinde olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutu 2cm üzerinde olan hastaların %12'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tüm lenf nodu pozitif olan vakaların LVSI var ve 2 hastada derin myometrial invazyon saptanmıştır. Çalışmamızda myometrial invazyon ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmaya dahil edilen hasta sayının artırılması daha net verilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

Lenf nodu tutulumuna etki eden faktörleri değerlendiren 'Mayo kriterlerinde' grade 1 ya 2 endometrioid karsinomda, myometrial invazyon<%50, tümör boyutu<2cm ise lenf nodu metastazı ihtimali çok düşüktür (%1-3). Bu hasta grubu endometrium kanseri vakalarının %31'ni oluşturur ki, bu olgulara lenfadenektomi önerilmemektedir. FİGO grade 3, tümör boyutu>2cm ve servikal invazyonu olan hastalarda pelvik LND, takiben perop frozen önerilir. Lenf nodu pozitifliği olursa paraaortik LND eklenmesi önerilir. Non-endometrioid karsinom ve myometrial invazyonu>%50 olan vakalarda pelvik ve paraaortik LND önerilmiştir. Grade 3 tümörlerde lenf nodu metastazı %27, grade 1 ya 2'de tümör boyutu 2 cm üzerinde ise lenf nodu tutulumu %11, 2cm altında ise lenf nodu tutulumu <%1 izlenmiştir (131, 132).

Bizim çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama yaş 59.53±10,18 idi, ortalama BMI: 33,1'di. Olguların %63'de diyabetes mellitus ya hipertansiyon ya da ikisi birlikte vardı. %90 hasta primipardı. Hastaların başvuru şikayetleri postmenopozal kanama ve anormal premenopozal uterin kanamadır.

Literatürde endometrium kanseri 60 ila 70 yaş arasında zirve yapar, 50 yaş altında tanı alan hastalarda genelde kronik anovülasyon, obezite, genetik risk faktörleri vardır. Obezite

endometrium kanseri riskini 3-10 kat arttırmaktadır (133, 134). DM varlığı hastalığın rölatif riskini 2,8 kat arttırmaktadır. DM ve HT gibi hastalıkların ileri yaşlarda ortaya çıktığı göz önüne alındığında bu birlikteliklerin koinsidental olabileceğini düşünülmektedir.(135, 136) Hastaların %75-90'nı anormal uterin kanama ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvururlar (137). Çalışmamızın verileri ile literatür benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda MR görüntülemenin lenf nodu metastazını göstermede sensitivitesi %33, spesifitesi %96,4, negatif prediktif değeri %93 görülmüştür. Literatürde MRG'nin lenf nodu metastazını göstermede önemli yeri olduğu belirtilmektedir. Selman ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada MRG, SLNB ve Bilgisayar Tomografinin (BT) lenf nodu tutulumunu göstermesi kıyaslanmıştır. MRG'nin sensitivitesi %72, spesifitesi %97 saptanırken, SLNB'nin sensitivitesi %79 ve spesifitesi %96 görülmüştür. Aynı zamanda BT'nin sensitivitesi %45 ve spesifitesi ise %88 bulunmuştur (138). Primer endometriyal kanserli hastaların lenf nodu tutulumunun invazif olmayan veya minimal invaziv bir teknik kullanarak göstermenin faydaları vardır. Mevcut kanıtların bu sistematik incelemesi, MRG'nin bunu yapmak için en doğru yöntem olduğunu göstermektedir.

JY. Park ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada lenf nodu tutulumu ve endometrium kanserinde primer lezyon ve uzak metastazın gösterilmesinde MRG, PET/BT ve BT'nin yerine bakılmıştır. 53 endometrium kanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Primer lezyonun gösterilmesinde MRG daha sensitif olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazını göstermede MRG'nin sensitivitesi, spesifitesi ve NPD'i sıra ile %46,2, %87,9, %94 görülmüştür. Lenf nodu metastazını göstermede PET/BT'nin sensitivitesi, spesifitesi ve NPD'i sıra ile %69,2, %90,3, %96,6 görüldü. PET/BT lenf nodu tutulumunu göstermede daha sensitivdi, fakat istatistik olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. (p=0,25) PET/BT endometrium kanseri hastalarında primer lezyonu, LN metastazını göstermede orta derecede sensitivite, spesifiteye sahipti ve cerrahi evrelemenin yerine geçemediği gösterilmiştir. Cerrahi evrelemenin tam yapılamayacağı ön görülen aşırı obez ve eşlik eden morbiditesi olan hastalarda PET/BT yardımı ile lenf nodu tutulumu ile ilgili bilgi sağlanabilmektedir. Aynı zamanda PET/BT uzak metastazları göstermede sensitivitesi yüksek-%100, spesifitesi %92,5 ve NPD ise %100 olarak değerlendirilmektedir (111).

Çalışmamızda metastatik lenf nodu saptanan 3 hastadan sadece birinin içinde olduğu 15 olguya PET/BT çekilmiştir. Ve PET/BT bu tek hastayı yakalamıştır. Bu nedenle PET/BT'nin bizim çalışmamızda sensitivitesi ve spesifitesi %100, pozitif ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur. Tümör hücrelerinde artmış glikoliz ile ilişkili olarak artmış radyo-etiketli

F-18 FDG alınımı vardır. Bizim çalışmada uzak metastazı olan olgu görülmedi. 2 hastada ise endometrial kavitede primer lezyonda FDG tutulumu gösterilememiştir. Çalışmamızda hastaların yarısına PET/BT çekilmesi sonuçlara etki edebilir. Böyle ki, literatür ile kıyasta lenf nodu metastazını göstermede PET/BT'nin sensitivitesi ve NPD'i %100 olarak görüldü. NS. Horowitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 20 hasta dahil edilmiştir. LN metastazını göstermede PET/BT'nin sensitivitesi %60, spesifitesi ise %98 olarak bulunmuştur. FDG-PET lenf nodu metastazını göstermede yine orta derecede duyarlı bulundu ve lenfadenektomin yerini almayacağı bu çalışmada da belirtilmiştir(115).

Metastatik lenf düğümlerinin çıkarılmasının terapötik olup olmadığı tartışılan konu olarak kalmaktadır. Son on yılda SLNB adjuvan tedaviyi belirlemede rehberlik ettiği ve tam lenfadenektominin morbiditesini azalttığı için cerrahi tedavide özüne güvenilir bir yer kazanmaktadır (70, 139).

7. SONUÇ

Endometrium kanserinin cerrahi evrenlenmesi, prognozu ve adjuvan tedavisinin belirlenmesinde lenfadenektomi önemli bir yere sahiptir. Lenf nodu metastazının gösterilmesinde SLN biyopsisi güvenilir bir seçenektir. SLNB'si düşük riskli endometrium kanseri hastalarında seçimi tam pelvik ve paraaortik lenfadenektominin morbiditesini azalttığı için kendine güvenilir yer edinmiştir. Aynı zamanda yüksek riskli eşlik eden morbidite nedeni ile tam lenfadenektomi yapılamayan hastalarda SLNB'nin yapılması cerrahi evrenlenmenin tamamlanması açısından ve adjuvan tedavi kararı açısından önemlidir. Yapılan çalışmada SLN'da daha az tümör yüklü lenf nodu metastazlarının tespiti bu işlemin başarının yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda İSY'nin servikal enjeksiyonunu takiben flöresan görüntüleme eşliğinde yapılan SLNB'nin genel ve bilateral sentinel lenf nodu saptama oranı yüksek bulundu. Endometrium kanserinde MR ve PET/BT görüntülemenin hastaların operasyondan önce klinik evresinin tespitinde, lenf nodu tutulumunu göstermede ve operasyonun genişliğinin belirlenmesinde önemli yeri vardır.

Kaynaklar

1. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 32, November 2001 (replaces Technical Bulletin Number 181, June 1993, and Committee Opinion Number 241, September 2000). Thyroid disease in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2001;98(5 Pt 1):879.
2. Jones S.W JGA. Novak's textbook of Gynecology. 10, editor1981.
3. Hedrick Ellenson L RB, Kurman RJ. Endometrial Karsinomun Öncü Lezyonları. Blaustein'in Kadın Genital Sisteminin Patolojisi s. 360-361. 6, editor2010.
4. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 2008;14(5):415-29.
5. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. Horm Res. 2007;67(3):142-51.
6. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. Radiology. 1977;125(2):477-83.
7. Grimes CK, Rosenbaum DM, Kirkpatrick Jr JA, editors. Pediatric gynecologic radiology. Seminars in roentgenology; 1982: Elsevier.
8. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams jinekoloji. Çev Ed Yıldırım, G) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2015.
9. Rock JA, Jones HW, Te Linde RW, Wesley R. Te Linde S operative gynecology: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
10. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, Group UcotGOW. New WHO classification of endometrial hyperplasias. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015;75(2):135.
11. Scully RE BT, Kurman. Kadın Genital Sistem Tümörlerinin Histolojik Tiplendirilmesi. 2, editor1994.
12. Gallos I, Alazzam M, Clark T, Faraj R, Rosenthal A, Smith P, et al. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline; 2016.
13. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2010;89(8):992-1002.
14. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1197-205.
15. Khazaei Z, Sohrabivafa M, Momenabadi V, Moayed L, Goodarzi E. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide prostate cancers and their relationship with the human development index. Advances in Human Biology. 2019;9(3):245.
16. Society AC. Cancer facts & figures 2014: American Cancer Society; 2014.
17. Webb PM, Na R, Weiderpass E, Adami HO, Anderson KE, Bertrand KA, et al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen and risk of endometrial cancer: the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. Ann Oncol. 2019;30(2):310-6.
18. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased incidence of endometrial cancer following the Women's Health Initiative: an assessment of risk factors. Journal of Women's Health. 2019;28(2):237-43.
19. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. BMC cancer. 2009;9(1):460.

20. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep® Pap Test™. *Diagnostic cytopathology*. 2000;23(4):260-5.
21. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta cytologica*. 2001;45(4):555-60.
22. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
23. Rosai J. Special techniques in surgical pathology. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 2004:37-91.
24. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(11):1851-6.
25. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;45(1):277-82.
26. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
27. Mahboubi E, Eyler N, Wynder E. Epidemiology of cancer of the endometrium. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1982;25(1):5-17.
28. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607.
29. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2376-81.
30. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, Escudero-De los Ríos P, Salmerón-Castro J, Larrea F, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes & Control*. 2000;11(8):707-11.
31. Wynder EL, Escher GC, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer*. 1966;19(4):489-520.
32. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1317-25.
33. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *International journal of cancer*. 2010;126(1):208-16.
34. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *American journal of epidemiology*. 2008;168(6):563-70.
35. Berek J, NF H. *Berek & Hacker's gynecologic oncology*. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
36. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(6):1180-9.
37. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):501-8. e3.
38. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *The Journal of nutrition*. 2002;132(11):3456S-64S.
39. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(2):130-5.

40. Salomé Jv. Clinical aspects of Lynch syndrome. 2020.
41. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The lancet oncology*. 2009;10(4):400-8.
42. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1927-33.
43. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):89-98.
44. Allen N, Yang T. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1061-70.
45. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(2 PART 1):292-9.
46. Cullins V. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *The Journal of reproductive medicine*. 1996;41(5 Suppl):428-33.
47. Obstetricians ACo, Gynecologists. Committee Opinion n°. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-7.
48. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *International journal of gynecological pathology*. 1996;15(2):152-7.
49. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1989;161(6):1859-64.
50. Furness S, Roberts H, Majoribanks J, Lethaby E, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia (updated). 2009.
51. Collaborators MWS. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. 2005;365(9470):1543-51.
52. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *bmj*. 2019;366:14693.
53. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *American journal of epidemiology*. 2012;176(4):269-78.
54. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):998.
55. Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(5):753-61.
56. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein Y, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(5):561.
57. Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *International journal of gynecological pathology*. 2004;23(2):129-37.
58. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. 2018.

59. Huang C-Y, Tang Y-H, Chiang Y-C, Wang K-L, Fu H-C, Ke Y-M, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer—a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):221-8.
60. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HWI, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *American journal of cancer research*. 2013;3(1):70.
61. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zannoni GF, et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology*. 2020;76(2):336-8.
62. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecologic Oncology*. 2020.
63. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade endometrial carcinomas: Morphologic and immunohistochemical features, diagnostic challenges and recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(1 Suppl 1):S40.
64. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(6):666-74.
65. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, Kato K, Tanaka N, Omatsu K, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nature communications*. 2019;10(1):1-14.
66. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;105(2):103-4.
67. Benedet J, Pecorelli S, Ngan H, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:207-312.
68. Barton DP, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(8).
69. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(1).
70. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Lowery WJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecologic oncology*. 2017;146(2):405-15.
71. Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2012;5(1):28.
72. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2015;138(3):542-7.
73. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):384-92.
74. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes—a meta-analysis. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3749-56.

75. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Corrigendum to “Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: A feasibility study”[*Gynecol. Oncol.* 124 (2012) 78–82]. *Gynecologic Oncology*. 2012;126(1):169.
76. Lewin SN, Herzog TJ, Medel NIB, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(5):1141-9.
77. Boronow R, Morrow C, Creasman W, Disaia P, Silverberg S, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical—pathologic findings of a prospective study. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;63(6):825-32.
78. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;80(2):233-8.
79. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(6):979-82.
80. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez J, Alektiar K, Hensley M, Soslow R, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):399-403.
81. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu- Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*. 2003;98(11):2368-77.
82. Plaxe SC, Saltzstein SL. Impact of ethnicity on the incidence of high-risk endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1997;65(1):8-12.
83. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, Soper JT, Dodge RK, Clarke-Pearson DL, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1991;164(1):15-21.
84. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):418-26.
85. 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(S8):2035-41.
86. Hanson MB, van Nagell Jr JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph- vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985;55(8):1753-7.
87. Lutz MH, Underwood Jr PB, Kreutner Jr A, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecologic oncology*. 1978;6(1):83-94.
88. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2791-4.
89. DiSaia P, Creasman W, Boronow R, Blessing J. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1009-15.
90. Nori D, Hilaris BS, Tome M, Lewis Jr JL, Birnbaum S, Fuks Z. Combined surgery and radiation in endometrial carcinoma: an analysis of prognostic factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1987;13(4):489-97.
91. 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 I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55-65.

92. Wethington SL, Medel NIB, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: unraveling a mystery. *Gynecologic oncology*. 2009;115(1):18-25.
93. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, et al. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;99(3):564-70.
94. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(1):63-9.
95. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, Wharton JT, Gershenson DM, Edwards CL, et al. Prognostic factors in stage II endometrial carcinoma. *Cancer*. 1987;60(6):1358-61.
96. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013;24(suppl_6):vi33-vi8.
97. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(5).
98. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(21):1625-34.
99. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, 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. *The Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
100. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):771.
101. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141-9.
102. Goldstein S, Nachtigall M, Snyder J, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;163(1):119-23.
103. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(5):1488-94.
104. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(2 Pt 1):409.
105. 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.
106. Hamm B, Forstner R. MRI and CT of the female pelvis: Springer Science & Business Media; 2007.
107. Hricak H, Stern J, Fisher M, Shapeero L, Winkler M, Lacey C. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. *Radiology*. 1987;162(2):297-305.
108. Demas B, Hricak H, Jaffe R. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology*. 1986;159(1):123-6.

109. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the female pelvis through the life cycle. *Radiographics*. 2012;32(6):1575-97.
110. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012;262(2):530-7.
111. Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, 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. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):486-92.
112. Yen T-C, Lai C-H, editors. *Positron emission tomography in gynecologic cancer*. *Seminars in nuclear medicine*; 2006: Elsevier.
113. Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. *Gynecologic oncology*. 2002;86(2):223-4.
114. Ak I, Özalp S, Yalçın ÖT, Zor E, Vardareli E. Uptake of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in uterine leiomyoma: imaging of four patients by coincidence positron emission tomography. *Nuclear medicine communications*. 2004;25(9):941-5.
115. 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. *Gynecologic oncology*. 2004;95(3):546-51.
116. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
117. Michel G, Morice P, Castaigne D, Lanoux P, Pautier P, Lhomme C, et al. Prognostic factors of cancer of the endometrium and therapeutic implications. *Contraception, Fertilite, Sexualite* (1992). 1998;26(6):452-6.
118. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecologic oncology*. 1997;64(3):411-7.
119. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013;23(5).
120. Bellaminutti S, Bonollo M, Gasparri ML, Clivio L, Migliora P, Mazzucchelli L, et al. Sentinel lymph node intraoperative analysis in endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020:1-7.
121. Papadia A, Buda A, Gasparri ML, Di Martino G, Bussi B, Verri D, et al. The impact of different doses of indocyanine green on the sentinel lymph-node mapping in early stage endometrial cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2018;144(11):2187-91.
122. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecologic oncology*. 2018;148(3):491-8.
123. Lindqvist E, Wedin M, Fredrikson M, Kjølhede P. Lymphedema after treatment for endometrial cancer— A review of prevalence and risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;211:112-21.
124. Hagen B, Valla M, Aune G, Ravlo M, Abusland AB, Araya E, et al. Indocyanine green fluorescence imaging of lymph nodes during robotic-assisted laparoscopic operation for endometrial cancer. A prospective validation study using a sentinel lymph node surgical algorithm. *Gynecologic oncology*. 2016;143(3):479-83.
125. Papadia A, Morosi C, Wang J, Gasparri ML, Rau T, Ghezzi F, et al. Sln mapping in early-stage cervical cancer as a minimal-invasive triaging tool for multimodal treatment. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(4):679-83.

126. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):274-7.
127. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16.
128. Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* (London, England). 2008;373(9658):125-36.
129. 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. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11-8.
130. Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, DelMaschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(3):565-9.
131. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6):1506-19.
132. AlHilli M, Podratz K, Dowdy S, Bakkum-Gamez J, Weaver A, McGree M, et al. Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):103-8.
133. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(3):575-80.
134. Lachance J, Everett E, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;101(3):470-5.
135. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: A population-based cohort study. *British Journal of Cancer*. 2020;123(8):1336-44.
136. Lyon FA. The development of adenocarcinoma of the endometrium in young women receiving long-term sequential oral contraception: Report of four cases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1975;123(3):299-301.
137. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino- Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004;85(2):145-50.
138. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC women's health*. 2008;8(1):8.
139. Tanner E, Puechl A, Levinson K, Havrilesky LJ, Sinno A, Secord AA, et al. Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2017;147(3):535-40.