



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

“ENDOMETRİUM KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU
BİZE NE VAAD EDİYOR?”

Dr. Sinem Bostan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

“ENDOMETRİUM KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU
BİZE NE VAAD EDİYOR?”

Dr. Sinem Bostan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat MUHCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimin ilk yılından beri her zaman desteğini hissettiğim, bilgi, tecrübe ve hastalarına olan bağlılığını örnek aldığım, fikirlerine ve katkılarına her zaman ihtiyaç duyacağım tez danışmanım ve klinik şefim sayın hocam Doç. Dr. Murat MUHÇU'ya,

Asistanlık sürecimi geçireceğim kliniğimi seçme sebebim olan, hiçbir koşulda dik duruşu ve nezaketinden ödün vermeyen, bilgi ve becerisini örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a,

Destek ve yardımlarını asla esirgemeyen, değerli fikirleri ve klinik tecrübesiyle bize geniş bir bakış açısı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Erdal KAYA'ya,

Tıp fakültesindeki ilk günümünden son günüme kadar her zaman arkamda olan ve her zaman da olacağını bildiğim, hiçbir zaman yardım ve desteğini esirgemeyen abim ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Remzi ABALI'ya,

Her zaman desteğini hissettiğim, yardımına en çok ihtiyaç duyduğum, asistanlığımın en başından itibaren beni yüreklendiren, her dert edindiğimde “Bittiğinde yanıma gelip ‘sen jinop ben jinop’ dediğinde hatırlatırım.” diyerek beni sakinleştiren fakat tam buna ulaşacakken aldığı doçentlik ünvanıyla hayallerimi (!) suya düşüren çok değerli abim ve akıl hocam Doç. Dr. Fatih ŞANLIKAN'a,

Kadın bir cerrahın sesinin daha gür çıkmasını ve her çıkmazdan yeni bir yol inşaa ederek nasıl üstesinden gelinebileceğini bana öğreten, beceri ve enerjisine hayran kaldığım sayın hocam Doç. Dr. Nida BAYIK'a,

Tez konumun fikir aşamasından yazı aşamasına geçmesindeki en büyük katkı sağlayıcısı olan, hastalarına verdiği değeri her birimize tek tek aşılayan, “çok güzel”i artık onun ses tonlamasıyla duyduğum değerli abim Uzm. Dr. Cem YALÇINKAYA'ya,

Tez sürecimde bilgi birikimini benimle büyük bir sabırla paylaşan başta Uzm. Dr. Cumhur TOPAL olmak üzere tüm patoloji kliniğine,

Klinik bilgi ve becerilerini bizlerle paylaşan, öğreten ve uygulatan değerli hocalarım Doç. Dr. Sadık ŞAHİN, Doç. Dr. Enis ÖZKAYA, Doç. Dr. Ebru ALICI DAVUTOĞLU ve Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL'e,

Üzerimdeki emeklerini ve isimleri her zaman gururla taşıyacağım değerli hocalarım; Prof. Dr. H. Kadircan KESKİNBORA'ya, Prof. Dr. Cem ÇELİK'e, Prof. Dr.

Sultan DOĞAN'a, Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ'a, Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR'e, Doç. Dr. Gamze VAROL'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği olan tüm hocalarımıza/uzmanlarımıza,

Bilgi ve fikirleriyle beni her zaman destekleyen, sıcak ellerini her zaman omzumda hissettiğim sevgili ablalarım ve meslektaşlarım Uzm. Dr. Cemile ÖZCAN UÇAR ve Uzm. Dr. İlgi ESEN'e,

Ayrıca; birlikte yürüdüğümüz bu yolda birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve etik değerler altında çalışma azmine inandığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostça ve uyum içinde çalıştığım; ebe, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Her zaman elimden tutan ve birlikte yürümekten büyük mutluluk duyduğum biricik dostlarıma,

Belli kalıplara sokmadan kendi yolumu çizmem için beni her zaman yüreklendiren, desteğini ve sıcaklığını her zaman hissettiren sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sinem BOSTAN

İstanbul - 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EMBRİYOLOJİ VE GENEL ANATOMİ	4
2.2. JİNEKOLOJİK ONKOLOJİK CERRAHİ AÇISINDAN PELVİK ANATOMİ	8
2.2.1. Sakral Promontoryum	9
2.2.2. Damarlar.....	9
2.2.2.1. Eksternal iliak damarlar	9
2.2.2.2. İnternal iliak damarlar	10
2.2.2.3. Uterin damarlar	12
2.2.3. Sinirler.....	12
2.2.4. Lenfatik Sistem	12
2.2.4.1. Pelvik lenf nodu	13
2.2.4.2. Paraaortik lenf nodu	14
2.2.5. Boşluklar	15
2.2.5.1. Pararektal boşluk	15
2.2.5.2. Paravezikal boşluk	16
2.2.5.3. Prevezikal boşluk	16
2.2.5.4. Rektovajinal boşluk	16
2.2.5.5. Retrorektal/Presakral boşluk	17
2.2.5.6. Yabuki boşluğu	17
2.3. EPİDEMİOLOJİ	18

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	18
2.4.1. Ekzojen Kaynaklar.....	19
2.4.1.1. Karşılanmamış östrojen terapileri	19
2.4.1.2. Tamoksifen	19
2.4.1.3. Klomifen	20
2.4.2. Endojen Kaynaklar	20
2.4.2.1. Kronik anovulasyon	20
2.4.2.2. Obezite	21
2.4.2.3. Östrojen salgılayan tümörler	22
2.4.2.4. Erken menarş ve geç menopoz	22
2.4.2.5. Kalıtsal faktörler	22
2.4.2.5.1. Lynch sendromu	22
2.4.2.5.2. Cowden sendromu	22
2.4.2.5.3. Birinci derece akrabada EC öyküsü	22
2.4.2.5.4. BRCA taşıyıcıları	23
2.4.3. Belirsiz Risk Faktörleri	23
2.4.3.1. Fitoöstrojenler	23
2.4.3.2. Meme kanseri öyküsü	23
2.4.3.3. Diabetes mellitus ve hipertansiyon	24
2.4.3.4. Kombine östrojen-progestin preparatı ile menopozal hormon tedavisi	24
2.5. KORUYUCU FAKTÖRLER	24
2.5.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı	24
2.5.2. Diğer Potansiyel Koruyucu Faktörler	25
2.5.2.1. Artan gravida ve parite	25
2.5.2.2. Son doğumda daha büyük	25
2.5.2.3. Emzirme	25
2.5.2.4. Sigara	25
2.5.2.5. Fiziksel aktivite ve diyet	26
2.6. ÖNLEME STRATEJİLERİ.....	26
2.6.1. Lynch Sendromlu Hastalar.....	26
2.6.2. Tamoksifen Alan Hastalar.....	26

2.6.3. Polikistik Over Sendromlu Hastalar	26
2.6.4. Obez Hastalar	27
2.6.5. Ortalama Risk Altındaki Hastalar	27
2.7. HİSTOPATOLOJİ VE PATNEZ	27
2.7.1. Endometrioid Adenokarsinom	30
2.7.2. Müsinöz Karsinom	30
2.7.3. Papiller Seröz Adenokarsinom	30
2.7.4. Berrak Hücreli Karsinom	31
2.7.5. Skuamöz Hücreli Karsinom	31
2.7.6. Andiferansiye Karsinom	31
2.7.7. Mikst Tip Adenokarsinom	32
2.7.8. Diğer Nadir Görülen Endometrial Karsinom Tipleri	32
2.8. ENDOMETRİAL KANSERDE DERECELENDİRME	32
2.8.1. Histopatolojik Grade	32
2.8.2. Nükleer Grade	34
2.8.3. FIGO Grade	34
2.8.3.1. Bölgesel lenf nodları (N)	34
2.8.3.2. Uzak metastaz (M)	35
2.9. EVRELEME	35
2.10. KLİNİK BULGULAR	37
2.10.1. Anormal Uterin Kanama	37
2.10.2. Postmenopozal Kanama	38
2.10.3. Perimenopozal Kadınlar	38
2.10.4. 45 Yaş Altı Kadınlar	38
2.10.5. Atipik Servikal Sitoloji Bulguları	39
2.10.5.1. Adenokarsinom	39
2.10.5.2. Atipik glandüler hücreler	39
2.10.5.3. Endometrial hücreler	39
2.10.6. Görüntülemeye Rastlantısal Bulgular	39
2.10.7. Histerektomide rastlantısal bulgular	39
2.11. ENDOMETRİAL KARSİNOM TANISI	40
2.11.1. Pelvik Muayene	40

2.11.2. Ultrasonografik İnceleme	40
2.11.3. Endometrial Örneklemesi	40
2.11.4. Bilgisayarlı Tomografi	41
2.11.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	41
2.11.6. Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (PET CT)	42
2.11.7. Laboratuvar Testleri	42
2.12. SURVİ	42
2.13. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER	43
2.13.1. Histolojik Tipi ve Evresi	43
2.13.2. Alt Uterin Segment Tutulumu	43
2.13.3. Pozitif Peritoneal Sitoloji	43
2.13.4. Yaş	43
2.14. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA TÜMÖR YAYILIMI	44
2.14.1. Lokal Yayılım	44
2.14.2. Peritoneal Yayılım.....	44
2.14.3. Hematojen Yayılım	44
2.14.4. Lenfatik Yayılım	45
2.15. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA RİSK GRUPLARI	45
2.15.1. Düşük Risk	45
2.15.2. Orta Risk	45
2.15.3. Yüksek Risk	46
2.15.3.1. Yüksek riskli hastalıkta prognostik tümör karakteristiği	46
2.16. ENDOMETRİUM KANSERİNDE CERRAHİ EVRELEME	46
2.17. TEDAVİ	48
2.17.1. Cerrahi Tedavi	48
2.17.1.1. Frozen inceleme	50
2.17.1.2. Sentinel lenf nodu örnekleme	50
2.17.2. Kemoterapi	52
2.17.3. Radyoterapi	52
2.17.4. Progesteron.....	53
2.17.5. Risk Gruplarına Göre Tedavi	54
2.17.5.1. Düşük risk grubu	54

2.17.5.2. Orta risk grubu	54
2.17.5.3. Yüksek risk grubu.....	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. ARAŞTIRMA POPULASYONU	56
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	56
3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ	56
3.4. OPERASYON YÖNTEMİ	56
3.5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	57
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	58
4. BULGULAR.....	59
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ.....	84
7. KAYNAKLAR	85
8. ÖZGEÇMİŞ	101
9. EKLER	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AUK	: Anormal uterin kanama
BMI	: Body mass index
BPLND	: Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
BPPLND	: Bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CT	: Computerized Tomography
DC	: Dilatasyon Küretaj
DM	: Diabetes mellitus
EBRT	: External beam radiation therapy
EC	: Endometrial karsinom
EIN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
ER	: Östrojen Reseptör
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	: Gynecologic Oncology Group
HNPPC	: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HT	: Hipertansiyon
ICG	: Indocyanine green
KOK	: Kombine oral kontraseptif
LN	: Lenf Nodu
LND	: Lenf Nodu Diseksiyonu
LVSI	: Lymphovascular space invasion
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	: Sayı
OR	: Odds Ratio
RIA	: Rahim içi araç
RR	: Rölatif risk
P	: P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PALN	: Paraaortik lenf nodu
PC	: Probe küretaj

PCOS	: Polikistik over sendromu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PLN	: Pelvik lenf nodu
PMK	: Postmenapozal kanama
PORTEC	: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
PR	: Progesteron Reseptör
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modulatorü
SGO	: Society of Gynecologic Oncology
SLN	: Sentinel lenf nodu
SS	: Standart sapma
TAH + BSO	: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi
TM	: Tümör
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VBT	: Vajinal Brakiterapi
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. : Uterus ve vajinanın şematik olarak embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2.2. : Uterus anatomisi	4
Şekil 2.3. : Uterin katmanlar ve vaskülarizasyon	5
Şekil 2.4. : Uterin arteriyel akım	7
Şekil 2.5. : Pelvisin arteriyel dolaşımı	8
Şekil 2.6. : Pelvik lenf nodları	13
Şekil 2.7. : Paraaortik lenf nodları	14
Şekil 2.8. : Anormal uterin kanamalarda FIGO PALM COEIN sınıflaması	38
Şekil 4.1. : Katılımcıların yaş dağılımı	60
Şekil 4.2. : Katılımcıların BMI dağılımı	60
Şekil 4.3. : PC ve tümörde histolojik grade dağılımı	64
Şekil 4.4. : PC ve tümörde nükleer grade dağılımı	64
Şekil 4.5. : PC ve tümörde Figo grade dağılımı	65
Şekil 4.6. : Sentinel Lenf nodu dağılımı	65
Şekil 4.7. : Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların yaşların dağılımı ..	71
Şekil 4.8. : Menopoz görülme durumlarına göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları dağılımı	72
Şekil 4.9. : Şikayetlerine göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları dağılımı	72

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. : Sakral promontoryum hizasında common iliak arterin bifurkasyonundan sonraki eksternal ve internal iliak arteri üstten çaprazlayan üreter	10
Resim 2.2. : Pelvis yan duvarında paralel seyreden eksternal iliak ven ve arter	10
Resim 2.3. : İnternal iliak arter ve medial komşuluğundaki üreter	11
Resim 2.4. : Pelvik lenf nodu diseksiyonu sınırını oluşturan obturator sinir ve Damarlar	11
Resim 2.5. : Uterin arter ve venin üreterle komşuluğu	12
Resim 2.6. : Sağ hemipelviste medial ve lateral pararektal boşluklar	15
Resim 2.7. : Sol hemipelviste paravezikal ve pararektal boşluklar.....	16
Resim 2.8. : Rektovajinal boşluk ve Denonvilliers fasyası.....	17
Resim 2.9. : Yabuki boşluğu	17
Resim 2.10. : Endometrioid tip endometrial karsinom, grade I	33
Resim 2.11. : Endometrioid tip endometrial karsinom, grade III	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. : Endometrial karsinoma tipleri	28
Tablo 2.2. : Uterin korpus tümörlerinde 2020 WHO sınıflaması	29
Tablo 2.3. : FIGO TNM sınıflaması	35
Tablo 2.4. : 2018 FIGO Kanseri Raporu	37
Tablo 2.5. : FIGO evrelemesine göre 5 yıllık sağ kalım oranları	42
Tablo 2.6. : Evre I-II endometrial karsinomda yaşa göre 5 yıllık sağkalım oranı	44
Tablo 4.1. : Demografi Özelliklerin Dağılımı	59
Tablo 4.2. : Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	61
Tablo 4.3. : Cerrahi Sonuçların Dağılımı.....	66
Tablo 4.4. : Figo new stage ile BMI karşılaştırması	68
Tablo 4.5. : Laparotomi ve Laparoskopiyeye Göre Değerlendirilmeler	69
Tablo 4.6. : Demografik Özelliklere Göre Sentinel Lenf Nodu Oranlarının Değerlendirilmesi.....	70
Tablo 4.7. : Patoloji Sonuçlarına Göre Sentinel Lenf Nodu Oranlarının Değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4.8. : Sentinel Lenf Nodu Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	75
Tablo 4.9. : Postop Komplikasyona Göre Değerlendirilmeler	75

ÖZET

Amaç : Endometrial kanser en sık görülen jinekolojik malignitedir ve tedavisinde cerrahi tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Endometrial karsinomda cerrahi yönetimin amacı, primer tümörü çıkarmak ve adjuvan tedavinin gerekip gerekmediğini belirlemek için prognostik faktörleri belirlemektir. Total bilateral pelvik ve aortik LND, adjuvan tedavinin planlanması için gerekli olan malignitenin boyutu hakkında en iyi bilgiyi barındırır, fakat rutin kullanımı ile ilgili primer kaygı, alt ekstremiteler lenfödem ve buna bağlı selülit morbiditesidir. Selektif lenfadenektomi basit ve nodal metastaz ile ilgili güvenilir veriler sağladığı düşünüldüğü için endometrial karsinomun evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı sentinel lenf nodu biopsisi ile nihai patoloji arasında uyum oranını değerlendirmek ve intraoperatif sentinel lenf nodu frozen incelemesinin tedavi yönetiminde potansiyel etkisini araştırmaktır.

Materyal-Metot : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2020 - 2021 yılları arasında endometrial karsinom ön tanısıyla opere edilen 21 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; sentinel lenf nodu biopsisi, tümör çapı, myometrial invazyon, tümör histolojisi, grade, LVSI, nihai lenf nodu patolojisi ve postoperatif komplikasyon açısından prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma verileri intraoperatif inceleme ve sonrasında Hastane bilgi sistemi (HIS) üzerinden değerlendirildi. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular : Olguların yaşları 33 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama $55,43 \pm 9,23$ yıldır. BMI ölçümleri 24 ile $64,9 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $36,85 \pm 10,29$

kg/m'dir. Olguların %9,5'inin (n=2) şikayeti yokken, %14,3'ünde (n=3) lekelenme ve %76,2'sinde (n=16) postmenopozal kanama görülmektedir. Olguların PC histoloji sonuçları incelendiğinde; %95,2'sinde (n=20) endometrioid tip, %4,8'inde (n=1) seröz tip olduğu görülmektedir. Olguların %33,3'ünde (n=7) sentinel lenf nodu görülmektedir; %28,6'sı (n=2) unilateral ve %71,4'ü (n=5) bilateral taraftadır. Frozen sonuçlarına göre %57,1'i (n=4) negatif, %14,3'ü (n=1) izole tümör hücresi ve %28,6'sı (n=2) makrometastaz olduğu belirlenmiştir. Tümör çapları 15 ile 70 mm arasında değişmekte olup, ortalama $30,95 \pm 16,46$ mm ve medyan 25 mm'dir. SLN tespit edilemeyen hastaların %14'ünde (n=2) nihai patoloji sonucunda makrometastaz tespit edildi.

Sonuçlar : Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayımızın öğrenme eğrisinin altında kalması nedeniyle SLN tespit oranımız literatür verilerinin çok altında kalmıştır (%33,3). SLN biopsisi frozen incelemesi sonucunda makrometastaz tespit ettiğimiz 2 hasta ileri evre endometrial karsinom tanısı aldı fakat SLN tespit edilemeyenlerin %14'ünde (n=2) nihai patoloji sonucunda lenf nodu metastazı tespit edildi. İntraoperatif sentinel lenf nodu izlediğimiz hastalardan elde ettiğimiz yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlerin gücü, bize; artan tecrübeyle birlikte intraoperatif sentinel lenf nodu haritalaması ve biopsisi frozen incelemesinin, tüm lenf nodu havzasının patolojik durumunu öngörmedeki gücümüzü arttıracakını düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler : sentinel lenf nodu, endometrium kanseri, metilen mavisi

ABSTRACT

Objective : Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy and the surgical treatment has an important place in the treatment. The goal of surgical management of EC is to remove the primary tumor and to identify prognostic factors to determine whether adjuvant therapy is required. Routine complete bilateral pelvic and aortic LND provides the most information about the extent of malignancy for purposes of planning adjuvant therapy, but the primary concern regarding its universal use is the morbidity of lower extremity lymphedema and associated cellulitis. Selective lymphadenectomy has been widely employed for staging evaluation of endometrial carcinoma because it is simple and seems to provide reliable data regarding nodal metastasis. Selective lymphadenectomy has been widely employed for staging evaluation of endometrial carcinoma because it is simple and seems to provide reliable data regarding nodal metastasis. Aim of this study is to investigate correlation between sentinel lymph node biopsy results and final pathological diagnosis and potential impact of intraoperative sentinel lymph node's frozen section on intraoperative management.

Materials and Methods : 21 patients who were operated with a pre-diagnosis of endometrial carcinoma between 2020 and 2021 at the Gynecology and Obstetrics Clinic of SBU Ümraniye Training and Research Hospital were evaluated prospectively. Patients were prospectively evaluated for sentinel lymph node biopsy, tumor diameter, myometrial invasion, tumor histology, grade, LVSI, final lymph node pathology, and postoperative complications. The study data were evaluated through intraoperative examination and then through the Hospital Information System (HIS). NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, maximum) were used while evaluating the study data. The suitability of the quantitative data to normal distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test and graphical evaluations. Mann Whitney U test was used in two group comparisons of data that did not show normal distribution. Fisher-Freeman-Halton Exact test and Fisher's Exact test were used for comparison of qualitative data. Significance was assessed at least at the $p < 0.05$ level.

Results : The ages of the cases ranged from 33 to 70, with a mean of 55.43 ± 9.23 years. BMI measurements vary between 24 and 64.9 kg/m^2 , with an average of $36.85 \pm 10.29 \text{ kg/m}^2$. While 9.5% (n = 2) of the cases have no complaints, 14.3% (n = 3) have spotting and 76.2% (n = 16) have postmenopausal bleeding. When the PC histology results of the cases were examined; It is seen that 95.2% (n = 20) are endometrioid type and 4.8% (n = 1) are serous type. Sentinel lymph node is seen in 33.3% (n = 7) of the cases; 28.6% (n = 2) of them are unilateral and 71.4% (n = 5) are bilateral. According to the frozen results; 57.1% (n = 4) were negative, 14.3% (n = 1) were isolated tumor cells and 28.6% (n = 2) were macrometastases. Tumor diameters vary between 15 and 70 mm, with an average of $30.95 \pm 16.46 \text{ mm}$ and a median of 25 mm. Macrometastasis was detected as a result of the final pathology in 14% (n = 2) of the patients in whom SLN could not be detected.

Conclusions : Since the number of patients we included in the study was below the learning curve, our rate of SLN detection remained well below the literature data (33.3%). As a result of SLN biopsy frozen examination, 2 patients with macrometastasis were diagnosed with advanced stage endometrial carcinoma, but lymph node metastasis was detected in 14% (n = 2) of those who were not detected SLN as a result of the final pathology. The strength of the high positive and negative predictive values we obtained from the patients with intraoperative sentinel lymph node; with increasing experience, we think that intraoperative sentinel lymph node mapping and biopsy frozen examination will increase our power in predicting the pathological condition of the whole lymph node basin.

Key words : sentinel lymph node, endometrial cancer, methylene blue

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri (EC) en sık jinekolojik malignite olmakla birlikte, dünya genelinde kadınlarda meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra en sık 4. malignitedir. Yıllık insidansı tahmini olarak her 100.000 kadında 10-20 olarak düşünülmektedir (1). Avrupa'da ise en yaygın jinekolojik kanserdir (2). Endometrial karsinom tanısı alan hastaların tedavisinde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmalı ve FIGO tarafından düzenlenen kılavuz kullanılarak da cerrahi olarak evrelendirilmelidir (3).

Histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi için; laparotomik, laparoskopik, robotik veya vajinal yaklaşım kullanılabilir. Endometrium karsinomunda hastalık diğer karsinoma göre daha erken semptom verdiği için ve çoğunlukla da uterusu sınırlı kaldığından dolayı genellikle iyi prognozlu olarak varsayılır. Evrelere göre endometriyal kanser için genel 5 yıllık sağkalım öngörülleri: evre I %80; evre II %60; evre III %30; ve evre IV %5 şeklindedir (4).

Endometrial karsinom tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda hastaneye başvurma şikayeti anormal vajinal kanama olup sıklıkla da postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal ve anovuluar premenopozal hastalarda ara kanama ya da uzun süreli yoğun kanama durumlarında da dikkatli olunmalıdır. Endometrial karsinom şüphesi olan her hastaya, yapılan fizik muayene ve ultrasonografik incelemenin ardından; endoservikal küretaj (ECC) ve endometrial biyopsi yapılmalıdır. Hasta uyumu ve kullanılan girişimsel araç göz önüne alındığında yaklaşık %10'luk yalancı negatiflik nedeniyle ağır kanaması olan ya da endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan hastalarda genel anestezi altında fraksiyonel küretaj (FC) tercih edilmelidir (5). Endometrial örneklem sonucunda, endometrial karsinom tanısı alan hastalara cerrahi tedavi yapılmalı ve perioperatif değerlendirmeyle evreleme planlanmalıdır. Cerraha özellikle de evreme yönünde yol gösterecek olan ve hastalığın cerrahi sonrasındaki yönetiminde bize fikir verecek olan en önemli prognostik faktörler; histolojik subtip, grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler tutulum ve lenf nodu metastazıdır (6).

Mayo klinik kriterlerine göre endometrioid tip adenokarsinoma FIGO grade 1 veya grade 2, myometrial invazyonun <%50 ve tümör çapının 2cm'den az olması, düşük

lenf nodu metastazı riski ile birlikte klinik erken evre hastalık kabul edilir (7). Düşük riskli tümörler için total bir cerrahi evreleme gerekli değildir.

%50'den az myometrial invazyon ile iyi diferansiye tümörlere sahip vakaların %5'inden azında pozitif lenf nodları mevcuttur. Bu evredeki hastalar genel bir jinekolog tarafından güvenle ameliyat edilebilir. Lenfadenektomi gerektirebilecek, ekstrauterin hastalık riski yüksek olanlar ise jinekolojik onkologlar tarafından ameliyat edilmelidir. Lenfadenektomi için triaj ameliyat sırasında da mümkündür. İntraoperatif değerlendirme esas olarak myometrial invazyonun değerlendirilmesini içerir (8,9).

Cerrahi evreleme sırasında en önemli basamak; intraoperatif yapılacak olan frozen incelemede tümörün myometriuma olan invazyonunun değerlendirilmesidir. İnvazyon derinliğinin intraoperatif olarak değerlendirilmesi ve cerrahi sırasında bilgi edinilmesi; cerrahi evrelemenin boyutunu belirlemekte ve eksik evreleme sebebiyle ikincil operasyonu da oransal olarak önlemektedir. 2567 hastayı içeren 316 çalışmanın bir metaanalizinde; intraoperatif olarak yapılan frozen incelemenin hastalığın evre ve prognozunun belirlenmesinde; sensitivitesi %75, spesifitesi ise %92 olarak bulunmuştur (10).

Lenf nodu değerlendirmesi, endometrial kanser evreleme ve prognozunda anahtar noktadır (11). EC'deki lenf düğümlerinin cerrahi yönetimi zaman içerisinde elde edilen bilgi birikimleri sayesinde dramatik bir şekilde değişmiştir. 1980'lerin ortalarından önce, sistematik bir retroperitoneal (pelvik ve paraaortik) lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmıyordu. Daha sonra 1980'lerde lenf nodu metastazı riskini artıran faktörler daha iyi tanımlandı. 1987'de Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun yaptığı bir çalışmayla, myometriuma daha derin invaziv ve daha yüksek dereceli EC'lerde pelvik lenf nodu metastazı için artmış riski tanımlandı (12).

O zamanlar, pelvik ve aortik lenf düğümlerinin çıkarılmasını kapsayan tam LND için; hem terapötik hem de prognostik bir faydası olduğu düşünülüyordu ve tedaviye makul bir yaklaşım olarak kabul ediliyordu. Bu yaklaşımın bir dezavantajı ise, alt ekstremiteler lenfödemine morbiditesine eklenmiş olmasıydı. EC'li hastaların çoğu metastatik olmadığı için, araştırmacılar daha sonra lenfadenektominin terapötik bir değeri olup olmadığını sorgulamaya başladılar. Rutin tam pelvik ve paraaortik LND paradigması, iki randomize çalışmanın yayınlanmasıyla; sistemik LND'nin EC'li kadınlarda hayatta kalma avantajı sağlamadığı gösterilmiş oldu (13, 14).

Günümüzde ise, lenfadenektomi öncelikli olarak evreleme için ve yüksek riskli kadınlarda düşünülmelidir (15). Primer tümörden lenfatik drenajın olduğu ilk lenf nodu olan sentinel lenf nodunun haritalaması, kapsamlı lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeyi azaltmak ve lenf nodu hakkında prognostik bilgi elde etmek amacıyla endometrial kanser cerrahi evrelemesine sokulmuştur. SLN'nin patolojik durumunun, tüm lenfatik havzanın genel durumunu yansıttığı varsayılır ve SLN'si metastaz açısından negatif olan kadınlar, sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi ile evrelendirilebilir (16). Jinekolojik Onkoloji Derneği, sistemik lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeleri azaltmak için EC'lerin cerrahi evrelemesine SLN haritalamasını önermiştir (17).

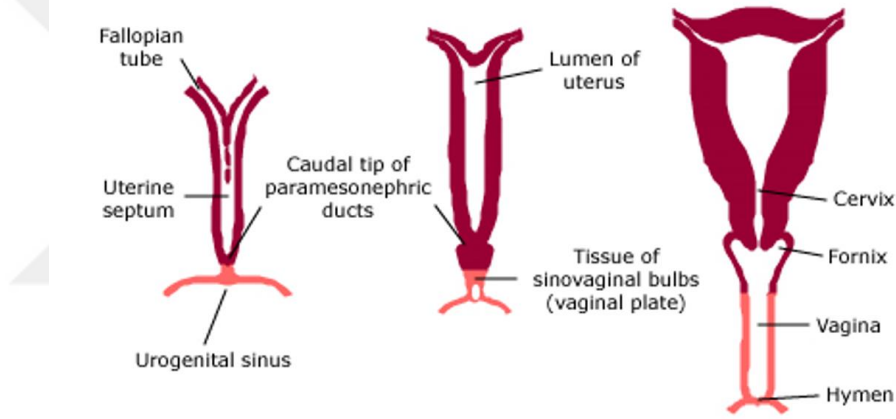
Bu çalışmadaki amacımız; kliniğimizde endometrial karsinom tanısıyla opere edilen ve cerrahi evreleme yapılan hastalarda uygulanan sentinel lenf nodu haritalamasıyla intraoperatif olarak gözlensel ve patolojik olarak frozen inceleme sonucunda elde edilen verilerin, postoperatif takipteki nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılarak; sentinel lenf nodu haritalamasının intraoperatif nodal tutulumu değerlendirmesi ve cerrahi evreyi öngörmede bizi ne kadar yönlendirebileceğini araştırmaktır.

Yukarıda bahsedildiği üzere, literatürde; evreleme yapılan hastalarda total lenf nodu eksizyonunun getirdiği morbiditenin önüne geçmek amacıyla araştırılmaya devam edilen sentinel lenf nodu haritalaması ve ultrastaginginin tüm lenfatik havuz hakkında bilgi vermesi açısından ne kadar etkili olduğu ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmakla birlikte, kliniğimizde bu konuda kendi serimizi değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda kendi serimizde elde edilen sonuçların literatürdeki mevcut sonuçlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

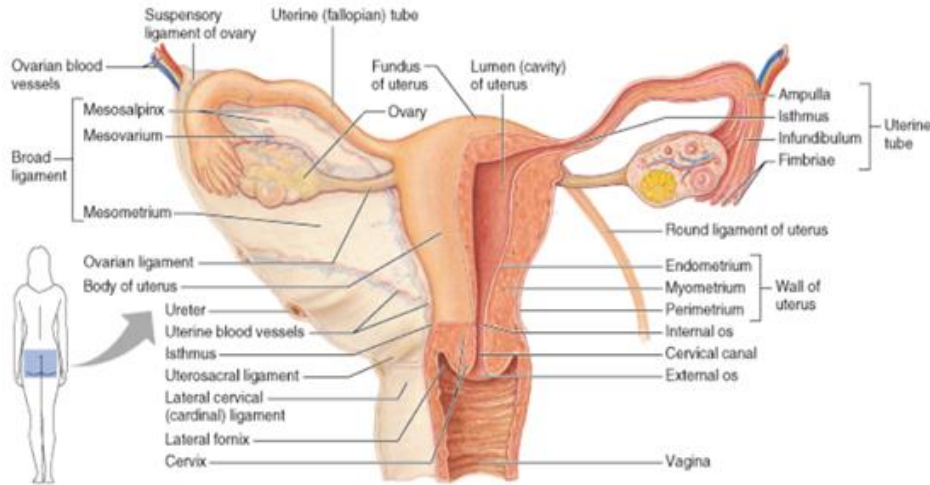
2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ VE GENEL ANATOMİ

Müllerian kanallar; yaklaşık altı haftalık gebelikte metanefrik kanalların medialinde, kaudal olarak uzamaya başlar. Yedinci haftada, ürorektal septum gelişir ve rektumu ürogenital sinüsten ayırır. Yaklaşık 12. haftada, Müllerian kanallarının kaudal kısmı uterovajinal kanalı oluşturmak üzere birleşir. Daha sonra, her bir kanalın iç kanalizasyonu oluşur ve yaklaşık 20. haftada absorbe edilen bir septum tarafından bölünen iki kanal oluşturur. Müllerian kanallarının kranial, kaynaşmamış kısımları fimbria ve fallop tüplerine dönüşürken, kaudal, kaynaşmış kısımlar uterus ve üst vajinayı oluşturur (18).



Şekil 2.1. : Uterus ve vajinanın şematik olarak embriyolojik gelişimi (19)



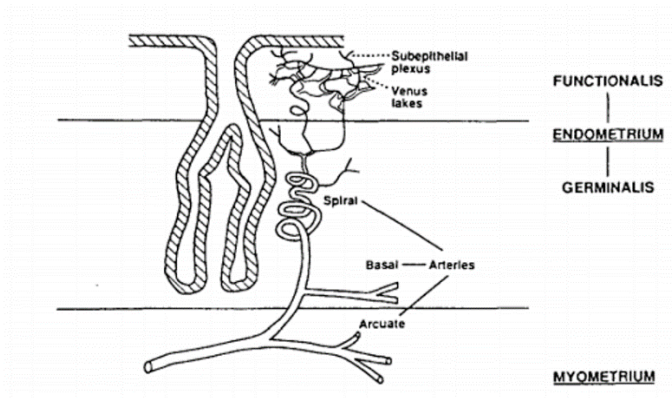
Şekil 2.2. : Uterus anatomisi (20)

Uterus, pelviste yer alan, önde mesane ve arkada rektum ile komşulukları bulunan, kısmen periton veya seroza ile kaplı, muskuler bir kadın iç genital sistem organıdır. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre değişmektedir. Çocukluk dönemine kıyasla, neonatal dönemde; maternal ve plasental östrojen etkisi altında olan uterus daha büyüktür ve uzunluğu yaklaşık 4 cm kadardır. Doğum öyküsü olan kadınlarda uterus boyutları artmıştır (21). Doğumu takip eden ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm'e gerilerken, daha sonra puberte dönemine doğru yeniden boyutlarında bir artış göstererek erişkin hayatta; 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde, 2,5 cm kalınlığında ve yaklaşık 30-40 gram ağırlığına ulaşır (22).

Uterus anatomik olarak; fundus, korpus, istmus ve serviks olarak dört kısma ayrılır. Fundus; tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan, uterusun en üst kısmıdır. Korpus; tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanan kısmıdır ve endometriumun büyük kısmı bu alanda bulunur. İstmus; yaklaşık 0,5 cm uzunluktaki, uterusun serviks ile korpusu arasında kalan bölümüdür. Serviks; vajinaya açılan, uterusun en alt parçasıdır. Serviksin iç şeklindeki kanalı, internal ve eksternal os adı verilen açıklıkları sayesinde uterusu vajinaya bağlar ve vajina duvarının altında kalan bölümü portio vaginalis, üzerinde kalan bölümü ise portio supravaginalis olarak adlandırılır (20).

Uterus içindeki boşluk kavum uteridir ve endometrium ile kaplıdır. Tuba uterinalar aracılığıyla batin boşluğuyla ve servikal kanal aracılığıyla da vajina ile ilişkilidir. Uterusun alt kısmı; önde gevşek bir bağ dokusuyla mesaneye, arkada ise sınırını peritonun oluşturduğu Douglas çıkması ile rektum ile komşudur.

Uterus; endometrium, myometrium ve perimetrium olarak 3 ana tabakadan meydana gelmektedir.



Şekil 2.3. : Uterin katmanlar ve vaskülarizasyon

Endometrium, yapı ve davranış modeli açısından 2 tabakaya ayrılır. Bunlar; alt 1/3 bazal ve üst 2/3 fonksiyonel (stratum kompaktum-stratum spongiosum) olmak üzere isimlendirilirler. Tek katlı kolumnar epitelle örtülüdür ve endoservikal kanalda da bu epitelin devamlılığı mevcuttur. Endometrium 0,5 mm'den daha ince bir kalınlığa sahiptir fakat reproduktif dönemde, overian hormonlar etkisi ile siklik morfolojik değişiklikler göstermeye başlar (23). Endometriumun proliferasyon fazı, overin foliklüler fazına; sekretuar fazı ise overin luteal fazına denk gelmektedir. Bu döngüsel değişiklik menopoza dönemine kadar devam eder. Menopozda ise fonksiyonel tabaka kaybolarak endometrium, ince sıg bir bazal tabaka olarak izlenir.

Uterusun kan ve lenf damarlarından zengin, düz kas liflerinden oluşan kısmına myometrium adı verilir. Myometriumun 1/3 iç tabakası, endometriumun stratum bazale tabakasına paralel yerleşimli olup yoğun düz kas liflerine sahipken, 2/3 dış tabakası ise kan ve lenf damarlarından zengin olup daha gevşek olarak rastgele yerleşmiş düz kas liflerinden meydana gelmektedir.

Korpus uteriyi ön ve arkadan, serviks uteriyi ise sadece arkadan saran periton yaprağına ise seroza (perimetrium) adı verilir.

Fallop tüpleri (tuba uterina) ve overlere birlikte uterin adneks adı verilir. Tuba uterinalar; yaklaşık 7-12 cm uzunluğunda, içte silyalı epitelle kaplı, içte sirküler dışta longitudinal kas lifleri içeren muskuler tabakaya sahip, peritonla kaplı tubuler bir organdır. Overler ise; hormona duyarlı olarak yaklaşık 5x3x3 cm boyunda, korteks ve medulladan oluşan, mesoovaryumla devam eden tek katlı kübik epitelle kaplı bir organdır.

Uterusun, diğer pelvik organlara göre pozisyonu değişkendir. Korpusun, serviks ve vajinaya göre olan konumuna bakarak versiyon ve fleksiyonu ifade edilerek pozisyonu belirtilir. Uterusa ait yapıların ve pozisyonunun korunmasında, dolaylı veya direkt olarak görev yapan 7 adet ligamanı bulunur.

Ligamentum Latum (Broad ligament); uterusu çepeçevre saran peritondan oluşmaktadır ve uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak parietal periton ile devam eder.

Ligamentum Rotundum (Teres Uteri); uterus fundusundan başlayarak inguinal kanal aracılığıyla labium majusa uzanır ve içerisinden Sampson arteri geçer.

Kardinal ligament (Mackenrodt bağı, transvers servikal ligament); uterus damarlarını örterek üreteri içine alan, uterusu yerinde tutan en güçlü bağıdır.

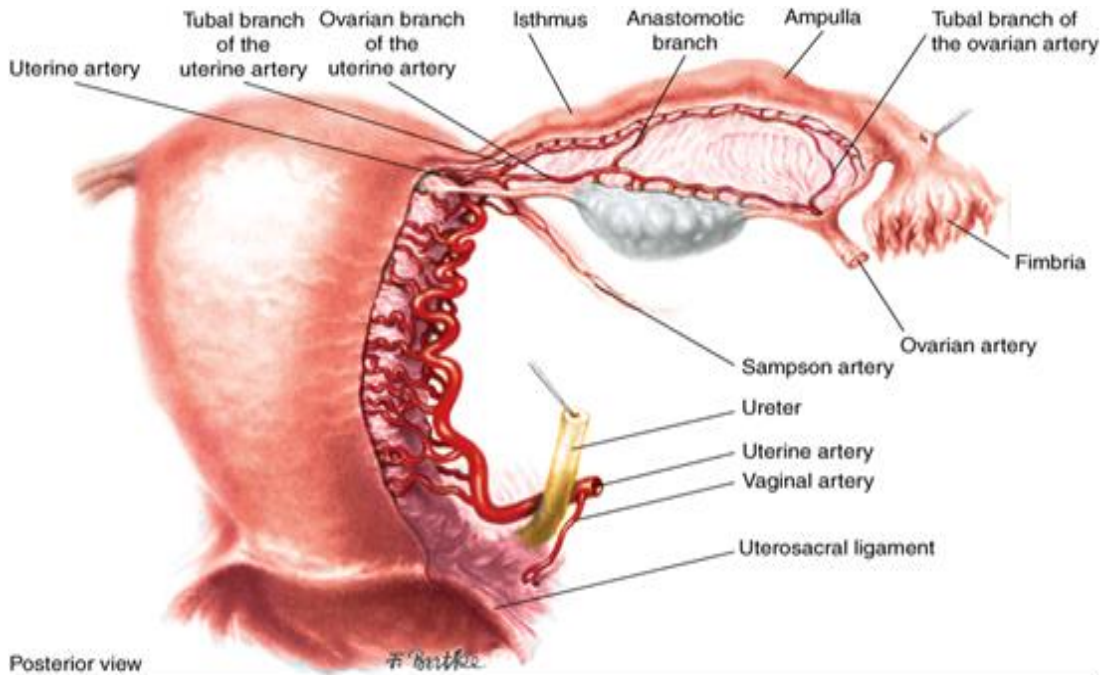
Uterosakral ligament; içerisinde düz kas hücreleri barındıran ve pelvik otonom sinirlerinin bazılarını içeren; subseröz fasya yoğunlaşması olup, sakrum ve rektumu çevreleyerek servikse uzanır.

Uterovezikal ligament; mesaneyi uterus alt segmentine bağlar.

İnfundibulopelvik ligament; içerisinden overian damarları bulundurur ve overi pelvis yan duvarına asar.

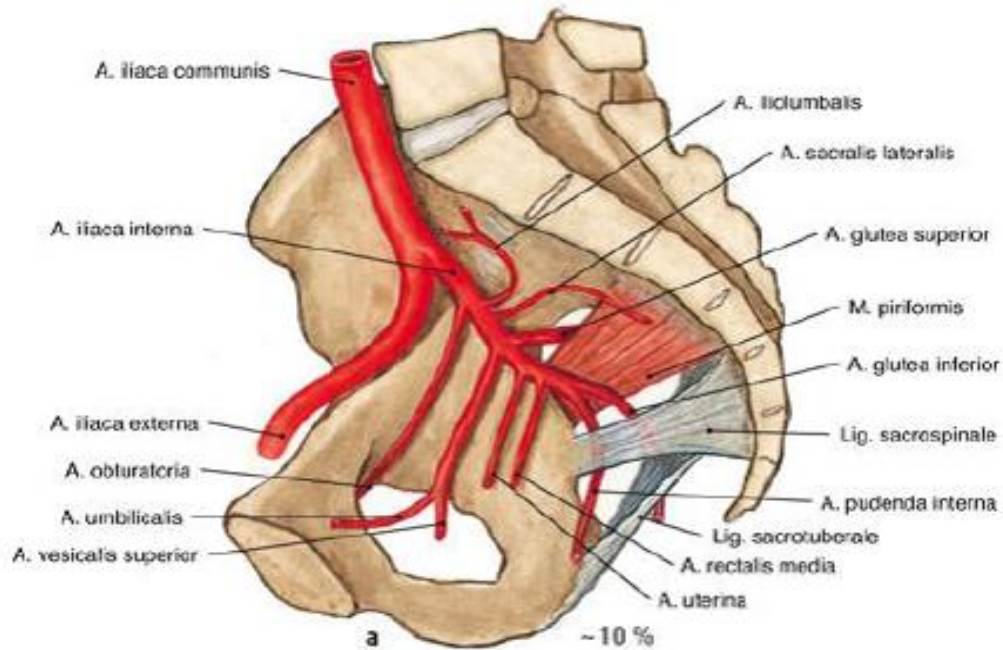
Uteroovarian ligament; içerisinde uteroovaryan damar anastomozları bulundurur ve overi uterusu bağlar.

Uterus arteriyel akımı; uterin ve overian arterler aracılığıyla sağlanır. Oluşan bu uterin arteriyel akım, myometriumda arcuate arter olarak seyreder. Buradan 90° açıyla ayrılan radial arter endomyometrial junctionu geçer. Endomiyometriyal bileşkeyi geçtikten sonra, küçük bazal arterler endometrium bazal tabakasında dağılır ve ardından daha geniş çaplı spiral arterleri vererek endometriumun fonksiyonel tabakasına ilerler. Spiral arterlerin östrojen ve progesterona karşı duyarlı olduğu düşünülmektedir. Uterusun venöz dönüşü ise; vena uterinaya, oradan da hipogastrik vene şeklinde devam eder.



Şekil 2.4. : Uterin arteriyel akım

L4 vertebra seviyesi abdominal aorta ve inferior vena cavanın bifurcation alanıdır. Pelvik anatomisinin başladığı yer sakral promontoryumdur. Bu seviyede ana iliak arter lateralde ikiye ayrılır; eksternal ve internal iliak arterler. Bu seviyeden ise üreter lateralden mediale doğru yönelir (24).



Şekil 2.5. : Pelvisin arteriyel dolaşımı

2.2. JİNEKOLOJİK ONKOLOJİK CERRAHİ AÇISINDAN PELVİK ANATOMİ

Cerrahi; bir hastalığın tedavisi, tümörün çıkarılması veya semptomatolojik olarak küçültülmesi ile yaşam kalitesini arttırmaya yönelik pratik bir bilim alanıdır. Kadavra çalışmalarından başlayarak, aktif ve yaşayan bir alana doğru yönelen anatomi dersleri, minimal invaziv cerrahi amaçlı öğrenmenin doğal bir sürecini oluşturur.

Pelvisin genel anatomisi; yani mesane, uterus, fallop tüpler, yumurtalıklar, rektum ve kaslar; değişmedi, fakat bu organları çevreleyen çeşitli yapılar hakkında olan bilgimiz gün geçtikçe arttı. Özellikle jinekolojik onkoloji cerrahisinde lenfadenektomi işlemi oldukça tecrübe gerektiren, anatomik ilişkiler açısından karmaşık bir cerrahi prosedürdür. Bu bölümde lenfadenektomi için gerekli olan anatomik yapılar detaylıca incelenecektir (25).

2.2.1. Sakral Promontoryum

Kommon iliak damarlar bu seviyede internal ve eksternal iliak damarlara ayrılır. İliak damarların bifurkasyonu üzerindeki bu seviyeden üreter lateralden medial tarafa geçer.

Parasempatik sinir pleksusu ve superior hipogastrik sinir pleksusu bu seviyede sağ ve sol hipogastrik sinirleri oluşturmak üzere birleşir.

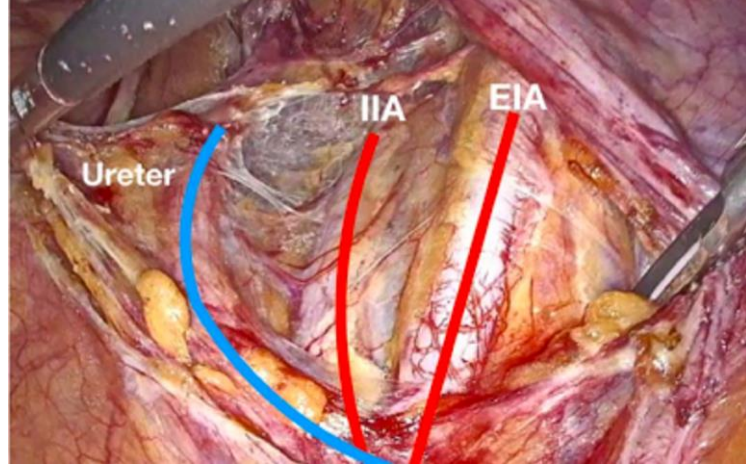
Ayrıca sakral promontoryum, transperitoneal paraaortik lenf nodu diseksiyonunun başlangıç noktasını oluşturur. Sakral promontoryumun incelenmesinin ardından lateralden yapılan diseksiyonla pararektal retroperitoneal boşluğa girilebilir.

2.2.2. Damarlar

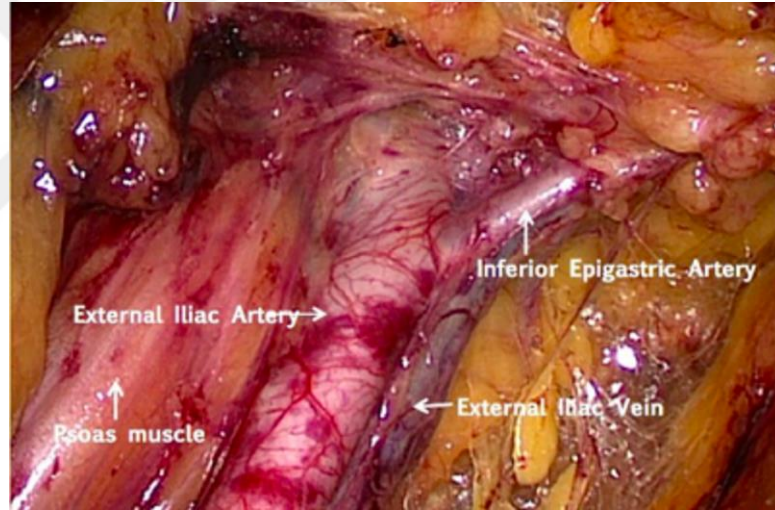
2.2.2.1. Eksternal iliak damarlar :

Eksternal iliak arter, iliopsoas kasları boyunca ilerler. Anteromedial yüzünde hiçbir dal vermez; bu da bizim daha güvenli ve kolay ilioobturator lenf nodu diseksiyonu yapmamıza yardımcı olur.

İnferior epigastrik arter eksternal iliak arterin ön duvarından çıkarak anterior abdominal duvarın transvers fasyasının üzerinde seyreder. Laparoskopide port yerleştirme sırasında bu damara azami özen gösterilmelidir. Inferior epigastrik arterin başlangıcı veya derin sirkumfleksi iliak ven hizası, ilioobturator lenf nodu diseksiyonunun kaudal sınırı olarak kabul edilir.



Resim 2.1. : Sakral promontoryum hizasında common iliak arterin bifurkasyonundan sonraki eksternal ve internal iliak arteri üstten çaprazlayan üreter (IIA: internal iliak arter, EIA: eksternal iliak arter)



Resim 2.2. : Pelvis yan duvarında paralel seyreden eksternal iliak ven ve arter

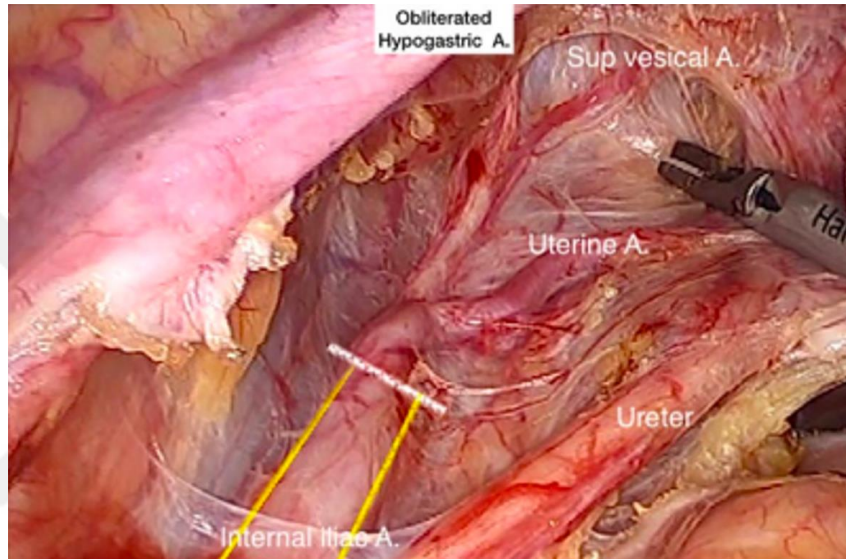
2.2.2.2. İnternal iliak damarlar :

Eksternal iliak arterden ayrıldıktan sonra internal iliak arter anterior ve posterior dallara ayrılır. Anterior dalı pelvis içi organlarının ana kaynağıdır. Posterior bölüm ise presakral fasyayı delerek gluteal bölgeyi besler.

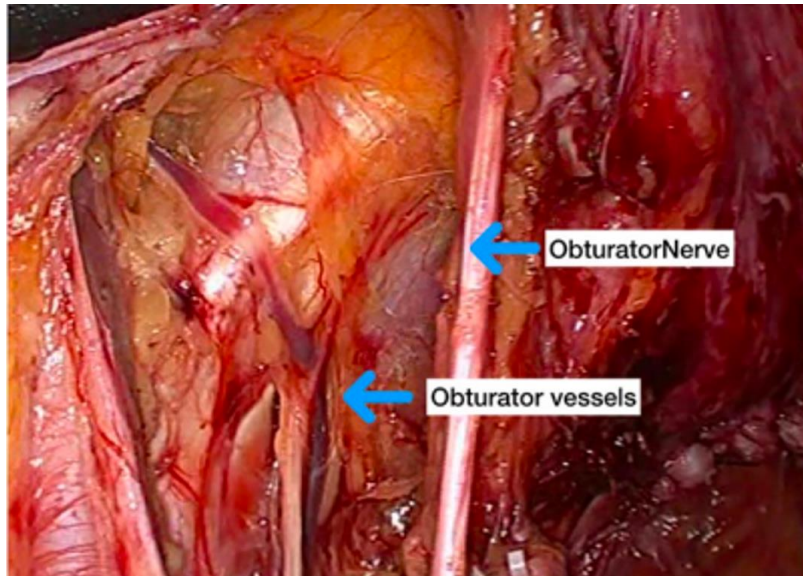
İnternal iliak arterin ön dalı üreter ile paralel seyreder. Anterior bölümün ilk dalı uterin arterdir, daha sonra superior vezikal arteri vererek tekrar dallanır ve oblitere hipogastrik arter olarak anterior abdominal bölgeye devam eder.

Uterin arter, internal iliak arterin 5-6. cm'sinden ortaya çıkmasıyla, şiddetli kanamalarda ligasyon için geniş bir alan sağlamış olur. Fakat artere paralel seyreden internal iliak venin bu ligasyonda bağlanmaması için, ligasyonun uterin arterin orijin aldığı alanın 2-3 cm gerisinde yapılmasıyla venin korunmasını sağlanmış olur.

İnternal iliak arterin tek lateral dalı, lateral paravezikal boşlukta bulunan obturator arterdir. Obturator sinir, bu damarın tam altındadır. Bu nedenle obturator lenf nodu diseksiyonunun alt sınırı obturator sinirdir.(Resim 2.4.).



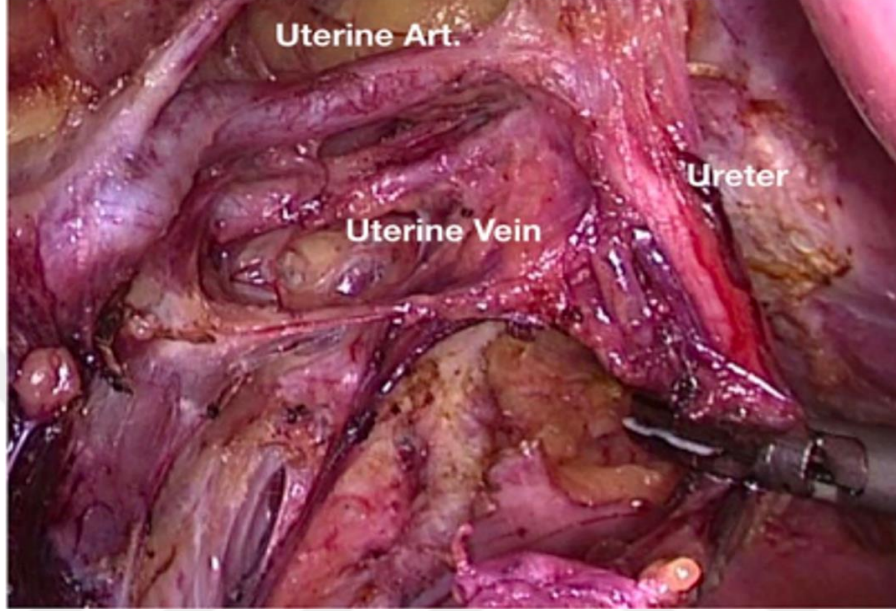
Resim 2.3. : İnternal iliak arter ve medial komşuluğundaki üreter



Resim 2.4. : Pelvik lenf nodu diseksiyonu sınırını oluşturan obturator sinir ve damarlar

2.2.2.3. Uterin damarlar :

Uterin arter, internal iliak arterin ön dalından çıkan ilk damardır. Üreterin önünden horizontal olarak geçerek, uterusu giriş yapmadan önce servikal dalını verir. Uterin arter üreterin üzerinde, uterin ven ise altındadır.



Resim 2.5. : Uterin arter ve venin üreterle komşuluğu

2.2.3. Sinirler

Pelvik organlar otonom sinir sistemine sahiptirler. Sensöriyel ve motor, sempatik ve parasempatik şekilde innerve olurlar. İnferior hypogastric sinirden (T10–L2) sempatik ve pelvik splanknik sinirden (S2–S4) parasempatik lifleri alır. Bu lifler birleşerek inferior hipogastrik plexusu oluşturur.

Pelvik splanknik ve inferior hipogastrik sinir, çapraz şekilli bir plexus oluşturur. Radikal histerektomi sırasında inferior hipogastrik sinirin mesaneyi innerve eden dalının korunması postoperatif dönemde mesane disfonksiyonunu önler (26).

2.2.4. Lenfatik Sistem

Lenfatik sistem, resirkülasyona girecek veya boşaltımı yapılacak fazla hücre içi sıvıyı taşır. Vasküler sisteme kıyasla daha büyük boyutlu döküntüleri tahliye edebilir. Küçük lenfatik kılcallar organlardan başlayarak, sonunda lenf düğümlerine akan daha

büyük damarlarla birleşir. Bu drenaj ve filtrasyon sisteminin nihai hedefi, venöz sisteme boşalan torasik kanaldır.

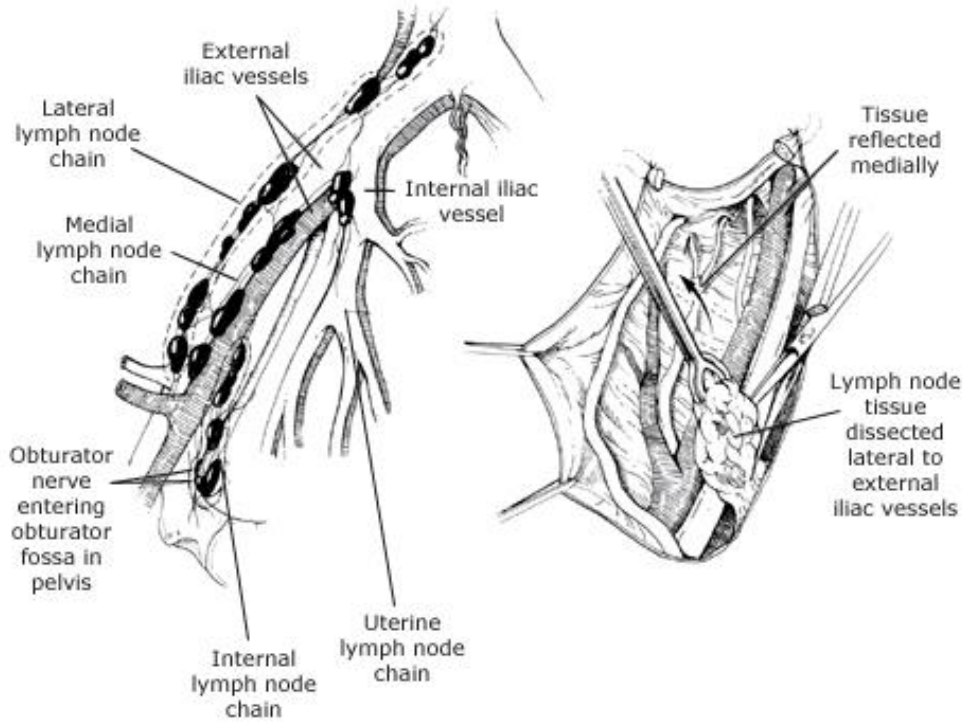
Malign tümörler, lenfatik endotelyumu istila ederek bölgesel veya uzak lenf düğümlerine taşınabilen emboli oluşturabilir (27).

Pelvik ve paraaortik diseksiyon alanına giren lenf düğümleri, pelvis ve abdomenin büyük damarları boyunca, üzerinde veya arasında bulunur. Lenf düğümleri, kanserlerin evrelendirilmesi ve cerrahi diseksiyonun sınırlarının belirlenmesi amacıyla anatomik sınırlara göre bölgelere ayrılır.

Pelvik organların lenfatik drenajı, pelvik lenf nodlarından, alt ve sonra üst aortik lenf düğümlerine aşamalı bir şekilde ilerleyebilir; ancak over, fallopian tüpler ve uterustan gelen lenfatik kanallar da doğrudan alt ve üst paraaortik düğümlere açılabilir.

2.2.4.1. Pelvik lenf nodu :

Pelvik lenf düğümleri; kommon iliakın alt kısmı, eksternal ve internal iliak, obturator, sakral ve pararektal lenfatik düğümleri içerir. Sakral ve pararektal düğümlerin jinekolojik bir malignite için rutin lenf nodu diseksiyonuna dahil edilmesi nadirdir.



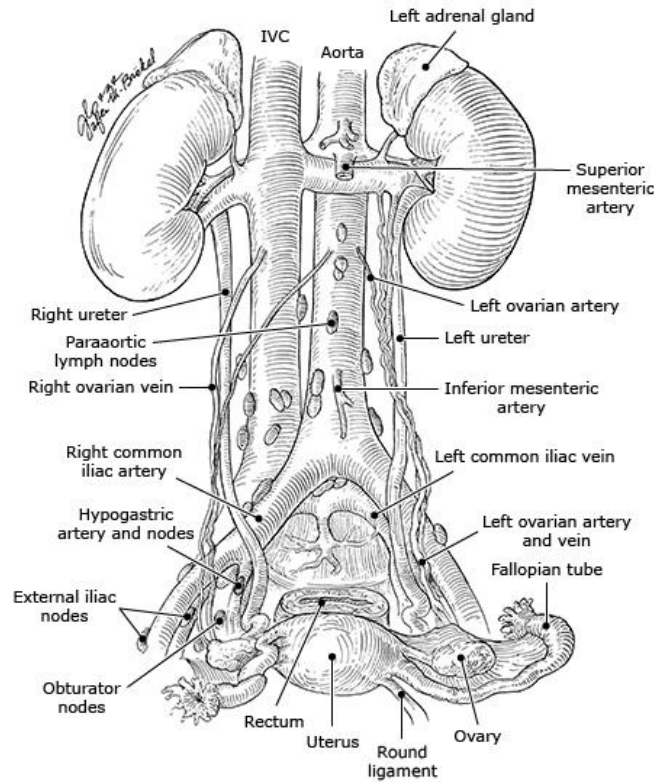
Şekil 2.6. : Pelvik lenf nodları

Bununla birlikte, sentinel lenf nodu haritalamasının kullanımının artmasıyla birlikte iki çalışmada, sentinel lenf nodlarının yaklaşık yüzde 8 ila 17'sinin normal diseksiyon alanlarının dışında olduğu göstermiştir (28, 29).

Jinekolojik Onkoloji Grubu Cerrahi Prosedürler El Kitabına göre pelvik lenf nodu diseksiyonunda; her iki ana iliak arterin distal yarısı, bilateral eksternal iliak arter ve venin proksimal yarısından başlayarak anteromedial ve obturator sinirin önündeki obturator yağ yastığının distal yarısını kapsayan lenfadenektomi önermektedir. Pelvik lenf nodlarının çoğu anterior, medial ve posteriorda eksternal ve internal iliak damarlara ve obturator sinire doğru uzanır. Bu yapıların dışında, damarlar ve pelvik yan duvar arasında uzanan birkaç lenf noda daha vardır ve bunların da diseksiyona eklenmesi gereklidir (30).

2.2.4.2. Paraaortik lenf nodu :

Jinekolojik Onkoloji Grubu Cerrahi İşlemler El Kitabına göre paraaortik nodu diseksiyonu; inferior mezenterik arter (İMA) seviyesinden distal vena kava üzerinden sağ ana iliak arterin orta seviyesine kadar ve İMA'dan sol ana iliak arterin orta seviyesine kadar da aort ile sol üreter arasındaki nodal dokunun rezeksiyonundan oluşur.



Şekil 2.7. : Paraaortik lenf nodları

Geleneksel olarak birçok evreleme protokolünde, jinekolojik maligniteler için diseksiyonun üst sınırı IMA düzeyi kabul edilmektedir. Bununla birlikte; uterin fundus, fallop tüpü ve over lenfatikleri doğrudan IMA seviyesinin üzerindeki paraaortik lenf nodlarına boşalabilir.

Bir paraaortik lenfadenektomi sırasında cerrahın arter ve venlerde anatomik vasküler anomalilerle karşılaşması nadir değildir. Aksesuar renal arter en yaygın arteriyel anomalidir ve bunun dışında bilinen birçok venöz anormallik de vardır (31, 32).

2.2.5. Boşluklar

Bilateral: Pararektal boşluk, Paravezikal boşluk

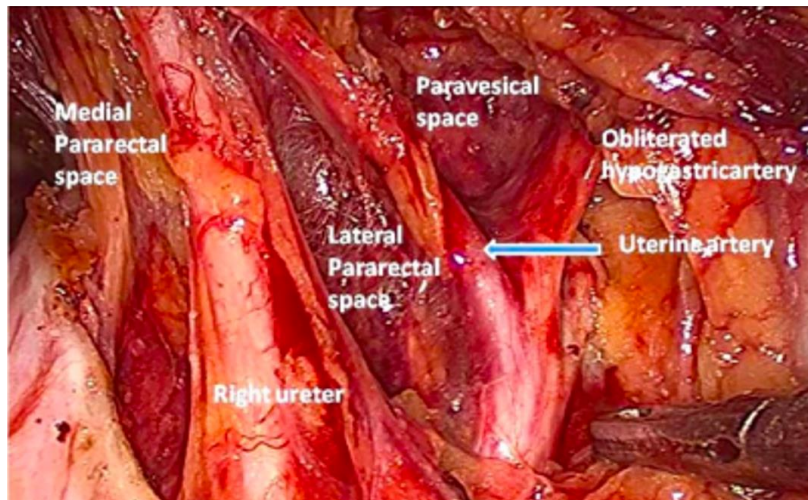
Unilateral/orta hat: Prevezikal boşluk, Rektovaginal boşluk, Retrorektal/presakral boşluk

Peritoneal epitel, tüm retroperitoneal boşlukları kaplar ve ortak zemin levator ani kaslarıdır. Bu boşluklar doğal olarak mevcut olmayıp ancak diseksiyonla kolayca oluşturulur ve geliştirilir.

2.2.5.1. Pararektal boşluk :

Pararektal boşluğun çatısını broad ligamentin arka yaprağı, medial sınırını rektum ve lateral sınırını ise iliak arter oluşturur. Kraniyal sınırı uterin arterdir ve levator ani tabanını oluşturur (33).

Üreter pararektal boşluğu lateral (Latzko alanı) ve mediale (Okabayashi boşluğu) ayırır.



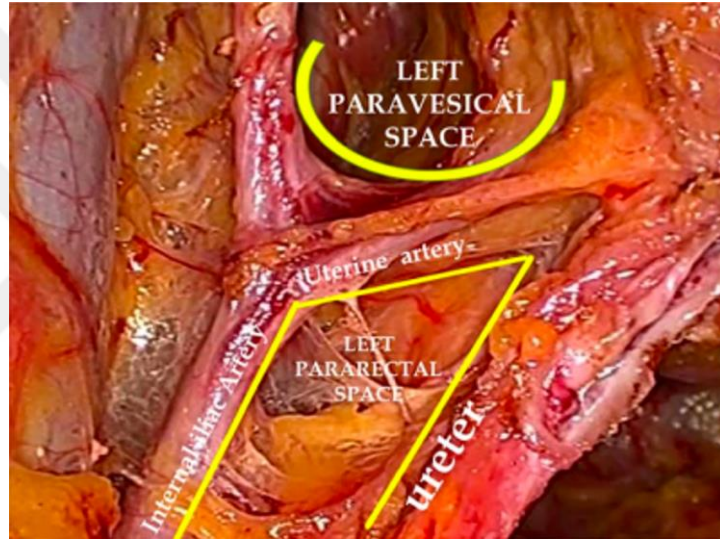
Resim 2.6. : Sağ hemipelviste medial ve lateral pararektal boşluklar

2.2.5.2. Paravezikal boşluk :

Paravezikal boşluk, mesanenin lateralinde ve pararektal boşluğun anterosuperioru boyunca uzanan retroperitoneal bir alandır. Medialinde mesane, lateralinde ise pelvik duvarlar tarafından çevrelenir ve aşağısında uterin arter bulunur.

Paravezikal alan oblitere hipogastrik arter veya lateral umbilikal ligamet ile medial ve lateral olarak bölünmüştür. Lateral paravezikal alan içerisinde pelvik ve obturator lenf nodları bulunur.

Medial paravezikal boşluk için diseksiyon sınırı levator ani kası tarafından oluşturulur. Lateral paravezikal alan için ise sınır obturator sinirdir.



Resim 2.7. : Sol hemipelviste paravezikal ve pararektal boşluklar

2.2.5.3. Prevezikal boşluk :

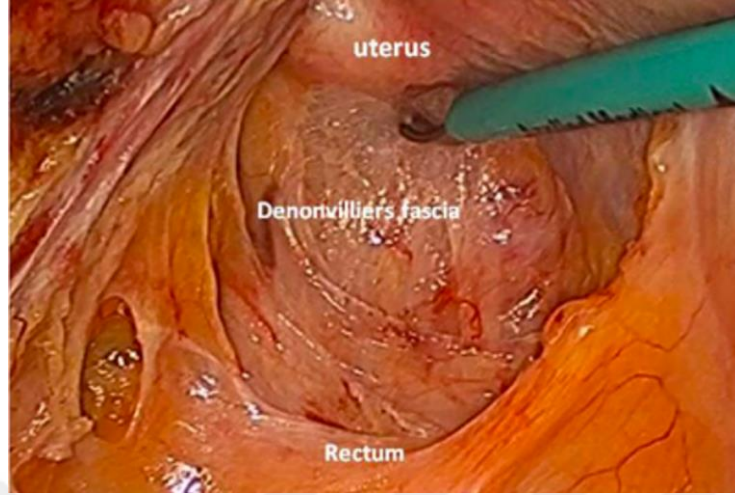
Prevezikal boşluk, mesane ile karın ön duvarı arasında küçük midline bir alandır. Her iki taraftaki paravezikal boşlukla ilişkilidir ve oblitere hipogastrik arterin abdominal duvar üzerine seyri olan lateral umbilikal ligament ile komşudur.

Ürojinekolojide stres üriner inkontinans ve sling operasyonlarında bu alan kullanılır.

2.2.5.4. Rektovajinal boşluk :

Sınırlarını; önde uterus ve arka vajinal duvar, arkada rektum ve lateralde uterosakral ve Mackenrodt bağı oluşturur.

Vajinal damarlar, Denonvilliers fasyasının altında vajinayı örter.



Resim 2.8. : Rektovajinal boşluk ve Denonvilliers fasyası

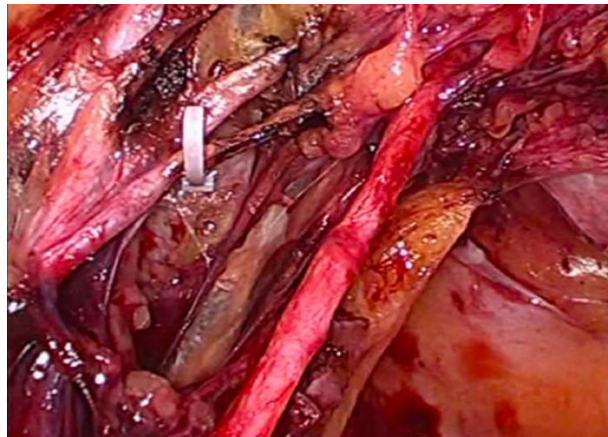
2.2.5.5. Retrorektal/Presakral boşluk :

Rektumun arkasında uzanan ince, küçük bir retroperitoneal boşluk olarak anteriorda mezorektum ve arkada Waldeyer fasyası ile kaplıdır. Presakral damarlar, Waldeyer fasyasının arkasında yer alır.

Rektumu içeren derin infiltratif endometriozis, sakrokolpopeksi ve presakral nörektomi için bu boşluktan yararlanılır.

2.2.5.6. Yabuki boşluğu :

Yabuki boşluğu, diğer pelvik boşluklardan farklı olarak periton ile kaplı değildir. Bu alan servikovezikal fasya ve mesanenin parasempatik sinirleri ile kaplıdır (34).



Resim 2.9. : Yabuki boşluğu

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanserinin görülme oranı farklı toplumlarda değişiklik göstermektedir. Avrupa, İngiltere, Amerika (beyaz toplumlarda), Kanada, Yeni Zelanda ve Avusturalya'da yüksek oranlarda görülürken; Afrika, Güney ve Orta Amerika'da ve Asya'da daha düşük oranlarda görülmektedir. Irklar ve bölgeler arasında da farklılık vardır.

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (35). Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların % 1-2 sinde izlenmekte ve meme, akciğer ve kolon kanserlerinden sonra 4. en sık görülen kanser grubunu oluşturmaktadır (38). İnsidansına bakıldığında zaman en sık 60-70 yaşlar arasında ortaya çıkmakta iken hastaların % 2-5'inde 40 yaş öncesinde kronik anovulasyon ve/veya obezite nedenli vakalar görülmektedir (39). En sık görülen endometrium kanserleri uterus endometrial epitel kaynaklı olup, daha az sıklıkla myometrium kaynaklı mezenkimal veya nadiren endometrial stroma kaynaklı olabilir (36).

Endometrium kanseri insidansı giderek artmaktadır. Özellikle obezite ve diyabet prevalansında artış, progesterin ile kombine edilmeyen post menopozal hormon tedavileri ve nulliparite sıklığının artması gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır (40, 41).

Endometrium kanserinde ana risk faktörü, progesterin ile karşılanmamış fazla miktarda endojen veya ekzojen östrojen maruziyetidir (37). Lynch sendromu (hereditör nonpolipozis kolon kanseri) gibi DNA mismatch tamir genindeki bozukluktan kaynaklanan genetik orijinli endometrial kanser olguları da bulunmaktadır.

2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanseri tip 1 ve tip 2 olmak üzere klinik ve patolojik özellikler bakımından ikiye ayrılmaktadır. Tip 1 kanserler genellikle düşük gradeli (Grade 1-2), endometriod histolojik tip olup endometrial kanserlerin % 80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Tip 1 kanserlerde ana etiyolojik faktör östrojen maruziyeti olup endometrial hiperplazi (endometrial intraepitelial neoplazi (EIN)) zemininde gelişen, erken evrede semptom gösteren ve iyi prognozlu kanserlerdir. Tip 1 kanserlerin patogenetik yollarında anahtar rolü östrojen oynamakla birlikte, progesteron yokluğu da aynı derecede önem taşımaktadır. Menopozdaki kadınlarda progesteron kaynağı

adnrenal bez olup 0.005 ng/mL'den az üretilir ve yaş ilerledikçe bu üretim daha da azalır. Obezite prevelansında artış, progestin içermeyen postmenopozal hormonal terapilerde artış ve üreme davranışlarındaki değişkenlik Tip 1 kanserlerin sıklığının artmasının temelini oluşturmaktadır.

Tip 2 kanserler daha çok ileri yaşta görülen non-endometriod tipleri içeren (seröz, berrak hücreli, undifferansiye, karsinosarkom), kötü prognozlu, yüksek gradeli (Grade 3), östrojen ile direkt ilişkili olmayan, çoğu zaman atrofi zemininde gelişen kanserlerdir (42).

2.4.1. Ekzojen Kaynaklar

2.4.1.1. Karşılanmamış östrojen terapileri :

Uterusu bulunan bir kadında herhangi bir yoldan (oral, transdermal patch, vajinal halka) verilen sistemik östrojen tedavilerinde eş zamanlı progestin kullanılmadığı zaman endometrial kanser öncüsü olan atipik hiperplazi veya endometrial intraepitelial neoplazi görülme riski artmaktadır. Post menopozal kadınlarda hormonal tedaviyi içeren randomize çalışmaların metaanalizinde endometrial hiperplazi riskinde bir yıl boyunca orta veya yüksek doz karşılanmamış östrojen kullanan kadınlarda anlamlı artış [OR 8,4 ve 10,7] saptanırken 18-24 ay düşük doz tedavi kullananlarda da anlamlı artış bulunmuştur [OR 2,4] (43). Ek olarak birçok vaka kontrollü ve prospektif çalışmada doz ve kullanım süresine göre sadece östrojen tedavisi alan kadınlarda endometrial kanser riski 1,5- 10 kat arttığı gösterilmiştir (44).

Düşük doz vajinal östrojen tedavisi vulvovajinal atrofiye bağlı semptomları iyileştirmek için yaygın kullanılmaktadır. Bu tedavilerde sistemik emilim oldukça düşüktür ve endometrium üzerine olumsuz etkileri anlamlı değildir. Ancak yüksek sistemik östrojen seviyelerinde bu tedavilerde progestin eklenmesi önerilir.

2.4.1.2. Tamoksifen :

Tamoksifen, agonist ve antagonist özellikleri bulunan, hedeflenen organın özelliklerine göre değişen ve sistemik östrojen seviyelerine etki eden selektif östrojen reseptör modülatörüdür (45). Düşük östrojen seviyeleri olan postmenopozal kadınlarda endometrium üzerine agonist etkileri bulunurken, yüksek östrojen seviyeleri olan

premenozal kadınlarda östrojen antagonisti gibi davranabilmektedir. Dolayısıyla postmenopozal kadınlarda kullanılan tamoksifenin doz ve süre bağımlı kullanımı endometrial kanser riskini arttırmaktadır. Premenozal kadınlarda tamoksifen kullanımına bağlı artmış endometrial kanser riski henüz gösterilmemiştir.

Postmenopozal kadınlarda eş zamanlı progestin kullanımı ile ilişkili tamoksifen tedavileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun nedeni çoğu tamoksifen kullanan meme kanserli kadınların progesteron reseptörleri de pozitif olduğundan eş zamanlı progestin kullanımının rekürens açısından riski arttırmasıdır. Tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda progesteron içeren rahim içi araç kullanımının hiperplazi gelişimini azalttığı yönünde orta kalitede kanıtlar olmakla birlikte endometrial kanser için yeterli data bulunmamaktadır (46).

2.4.1.3. Klomifen :

Klomifen non-steroidal trifeniletillen türevi olup tamoksifen gibi selektif östrojen reseptör modölatörüdür. Uterus üzerindeki temel etkisi antiöstrojenik etki olup, infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyon amacıyla kullanımı ile endometrial kanser riskinde artış arasında bir ilişki olduğu hakkında yeterli bir veri bulunmamaktadır.

2.4.2. Endojen Kaynaklar

2.4.2.1. Kronik anovulasyon :

Kronik olarak anovulatuvar hastalar, döngüsel olmamakla birlikte seks steroid hormonlarını üretmeye devam ederler. Sonuç olarak, normal endometriyal döngü meydana gelemez ve yetersiz progesteron üretimi tarafından karşılanmayan kronik östrojen üretimi, endometriyumun sürekli olarak proliferasyonuna izin verir, bu da endometriyal hiperplazi ve EC'ye yol açabilir. Menopoz geçişi ve polikistik over sendromu (PCOS), endojen östrojen üretimi ile anovulasyon ile ilişkili iki yaygın klinik durumdur. Her iki ortamda da endometrial hiperplazi ve EC gelişme riski artar.

Nulliparite ve infertilite, EC ile ilişkilendirilmiştir ancak bağımsız risk faktörleri olarak görünmemektedir. Bunun yerine, bu ilişki muhtemelen infertil hastalarda anovulatuvar döngülerin yüksek sıklığı ile ilişkilidir.

2.4.2.2. Obezite :

Obez hastalarda, androstenedionun östrona dönüşümü ve androjenlerin östradiole aromatisasyonu nedeniyle, her ikisi de periferik yağ dokusunda yüksek seviyelerde endojen östrojen üretimine sebep olur (47). Obez hastalar ayrıca dolaşımdaki daha düşük seks hormonu bağlayıcı globülin seviyelerine (artan steroid hormon aktivitesine yol açar), insülin benzeri büyüme faktörü ve bunun bağlayıcı proteinlerinin konsantrasyonunda değişikliklere ve insülin direncine sahip olabilir ve bunların tümü risk artışına katkıda bulunabilir (48,49). Bu metabolik anormallikleri olmayan obez hastalar (yani metabolik olarak sağlıklı obez hastalar) da artmış bir EC riskine sahip gibi görünmektedir (50).

14.000'den fazla EC vakası ve 35.000'den fazla kontrol dahil olmak üzere 10 kohort ve 14 vaka-kontrol çalışmasında bireysel hasta verilerinin havuzlanmış bir analizinde, tip I EC olasılıkları (endometrioid adenokarsinom, başka türlü tanımlanmamış adenokarsinom) ve vücut kitle indeksine (BMI) göre skuamöz farklılaşma: aşırı kilo için OR 1.5 (BMI 25.0 ila <30.0 kg / m²), OR 2.5 için sınıf 1 obezite (30.0 ila <35.0 kg / m²), OR 4.5, sınıf 2 obezite için (35.0 ila 39.9 kg / m²) ve sınıf 3 obezite için ($\geq$ 40.0 kg / m²) OR 7.1 olarak bulunmuştur (51). Tip II EC için, OR'ler aşırı kilo için 1,2; sınıf 1 obezite için 1,7; sınıf 2 obezite için 2,2 ve sınıf 3 obezite için 3,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın bir sınırlaması, tip I EC tanımının standart tanımdan farklı olmasıdır.

Diğer çalışmalarda ise; daha yüksek BMI, genç yaşta (<45 yaşında) EC'nin gelişimi ile ilişkilidir (52); yağ dokusunun dağılımı EC riskinde bir faktör olarak görünmemektedir (53); Siyah, Hispanik ve Beyaz hastalarda obezite EC için bir risk faktörü olarak benzer bir rol oynuyor gibi görünmektedir (54) ve EC gelişen ciddi derecede obez hastalar (VKİ 40 kg / m²), VKİ <30 kg / m² olan hastalara kıyasla daha az agresif histolojik alt tipe (endometrioid yüzde 87'ye karşı seröz veya berrak hücre yüzde 75) sahip olma olasılığı daha yüksektir (55). Buna göre, şiddetli obeziteye sahip hastaların evre I hastalığı (yüzde 77'ye karşı 61) veya düşük dereceli histoloji (yüzde 44'e karşı yüzde 24) ile başvurma olasılığı daha yüksektir. Düşük evreli ve düşük dereceli karsinoma eğilimine rağmen, şiddetli obezite, EC'li hastalarda artmış ölüm riski ile paradoksal olarak ilişkilidir (56). Nedeni açık değildir, ancak endojen östrojen tarafından metastatik hücrelerin sürekli uyarılmasına bağlı olabilir veya diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili durumlardan kaynaklanabilir (57).

2.4.2.3. Östrojen salgılayan tümörler :

Overin granüloza hücreli tümörleri, endometrial hiperplazi ve EC ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olan tümör tipleridir. Bu tümörleri olan hastalarda endometrial hiperplazi yüzde 25 ila 50, EC ise yüzde 5 ila 10 saptanır (58). EC'ler genellikle erken aşamadır ve iyi diferansiyedir (59).

2.4.2.4. Erken menarş ve geç menopoz :

Menarşta erken yaş, bazı çalışmalarda EC için bir risk faktörüdür; geç menopoz, artmış hastalık riski ile daha az tutarlı bir şekilde ilişkilidir (45, 60). Altta yatan mekanizma, östrojene uzun süreli maruz kalma olabilir.

2.4.2.5. Kalıtsal faktörler :

2.4.2.5.1. Lynch sendromu : Lynch sendromu (kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser), birkaç DNA mismatch onarım geninden birinde bir germ hattı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Lynch sendromlu hastalar, genel popülasyonda yüzde 2,7'ye kıyasla yaşam boyu EC geliştirme riski yüzde 71'e kadar çıkmaktadır ve tüm EC'li hastaların yüzde 2 ila 5'ini oluşturmaktadır (61). Lynch sendromlu hastalarda ortalama EC tanı yaşı, diğer hastalardaki ortalama 61 yaş ile karşılaştırıldığında 46 ile 54 arasındadır. Lynch sendromu ile ilişkili EC'nin çoğu endometrioid histolojidir ve sporadik EC'ye benzer şekilde erken bir aşamada ortaya çıkar.

2.4.2.5.2. Cowden sendromu : Cowden hastalığı veya multiple hamartoma sendromu olarak da bilinir, PTEN tümör supresör geninde bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant bir bozukluktur. Karakteristik mukokutanöz lezyonlar sergiler; yüksek uterin leiomyom prevalansına sahip ve artmış endometrium, meme, tiroid, kolorektal ve böbrek kanseri riskine sahiptir. Bu nadir sendromla ilgili çok az veri vardır; yüzde 13 ila 19 yaşam boyu EC riski tanımlanmıştır (62-64).

2.4.2.5.3. Birinci derece akrabada EC öyküsü : 16 karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde, EC öyküsü olan birinci derece akrabası olan hastalar artmış EC riski altında bulunmuştur (göreceli risk 1.82,% 95 CI 1.65-1.98) (65). Birinci derece akrabası

etkilenen hastalarda 70 yaşına kadar kümülatif EC riskinin, genel popülasyondaki yüzde 2'ye kıyasla yüzde 3,1 olduğu tahmin edilmiştir.

2.4.2.5.4. BRCA taşıyıcıları : Patojenik BRCA varyantları ile ilişkili EC riskinde küçük bir artış olup olmadığı açık değildir. Gözlenen artışın çoğu veya tamamı, meme kanserinin önlenmesi veya tedavisi için tamoksifen kullanımına atfedilebilir.

2.4.3. Belirsiz Risk Faktörleri

2.4.3.1. Fitoöstrojenler :

Fitoöstrojenler, birçok bitki, meyve ve sebze doğal olarak oluşan ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik özelliklere sahip olan nonsteroid bileşiklerdir. Fitoöstrojenlerin EC riski üzerindeki etkisi net değildir (66, 67). Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, fitoöstrojen takviyeleri veya diyet alımı ile endometriyal hiperplazi veya EC riskinde artış olmadığını ve aslında azalmış bir risk olduğunu göstermektedir. 3500'den fazla EC'li hastayı içeren yedi vaka-kontrol ve kohort çalışmasının bir meta-analizinde, düşük soya alımına kıyasla yüksek, EC riskinde yüzde 30'luk bir azalma ile ilişkiliydi (OR 0.70,% 95 CI 0.57-0.86) (67). Bu konuyu ele alan randomize çalışmaların çoğu sadece 6 ila 12 aylık takip süresine sahiptir (66).

Daha uzun takipli bir çalışmada, beş yıl boyunca soya izoflavon takviyeleri (150 mg / gün) verilen postmenopozal hastalar, plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bir endometriyal hiperplazi (endometriyal biyopsi ile tespit edilen) oranına sahipti (68). Bununla birlikte, toplam vaka sayısı küçük olduğundan (altı vaka endometriyal hiperplazi: beş basit ve bir kompleks) ve gelişen hiperplazilerin genellikle düşük malignite potansiyeline sahip olması nedeniyle bu çalışmanın kalitesi sınırlıydı.

2.4.3.2. Meme kanseri öyküsü :

Meme kanseri tedavi faktörleri (ör. Tamoksifen kullanımı), beraberindeki davranış faktörleri (ör. Obezite) ve paylaşılan genetik duyarlılık (ör. Cowden sendromu) nedeniyle, EC gelişimi için bir risk faktörüdür.

2.4.3.3. Diabetes mellitus ve hipertansiyon :

Diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) tanılı hastalar EC gelişimi için yüksek risk altındadır (69). Başta obezite olmak üzere komorbid faktörler bu riskin çoğundan sorumludur (70), ancak bazı çalışmalar da bağımsız etkiler bulmuştur (42,71). Diyabetli hastalarda, insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek serbest overian steroid hormon seviyeleri, olası ilişki mekanizmalarıdır (72).

2.4.3.4. Kombine östrojen-progestin preparatı ile menopozal hormon tedavisi :

Postmenopozal Östrojen / Progestin Girişimleri (PEPI) Derlemesinden yayınlanan verilerin analizi, iki yıllık döngüsel kombine tedaviden sonra endometrial hiperplazide istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi (plasebo grubunda yüzde 3.3'e karşı yüzde 0) (43,73). Bu denemede kullanılan rejim, günde 0.625 mg konjuge östrojen artı 12 gün / ay süreyle medroksiprogesteron asetat 10 mg idi. Tüm histolojik endometriyal hiperplazi tipleri için özet verilerin rapor edilmesi, bu analizin bir sınırlamasıydı çünkü atipik hiperplazi, büyük olasılıkla karsinom ile ilişkili idi. Bu çalışmanın bir başka sınırlaması, sadece oral tedavinin dahil edilmesi idi; bu nedenle, sonuçların oral olmayan hormon tedavisine (yamalar veya vajinal halkalar) genellenip genellenemeyeceği belirsizdir.

2.5. KORUYUCU FAKTÖRLER

2.5.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı

Östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflerin kullanılması, büyük epidemiyolojik çalışmalarda EC riskini yüzde 30 ila 40 oranında azalttığı ve risk azalması tedavinin kesilmesinden sonra yıllarca devam ettiği sonucuna varılmıştır (74). Oral olmayan östrojen-progestin kontraseptifleri için de geçerli olduğu düşünülen bu fayda, endometrial proliferasyonu baskılayan progestin bileşenine atfedilir. Sadece progestin içeren kontraseptiflerin (örn. Depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin salgılayan intrauterin araçlar) epidemiyolojik çalışmalarda EC'nin gelişmesine karşı daha da fazla koruma sağladığı görülmektedir (75).

Endometrial proliferasyon üzerindeki güçlü antagonistik etkileri nedeniyle progestinler, endometrial hiperplazi ve erken EC'yi tedavi etmek için de kullanılmıştır.

2.5.2. Diğer Potansiyel Koruyucu Faktörler

2.5.2.1. Artan gravida ve parite :

EC riski, gravite ve parite ile ters orantılıdır (60, 76). Ek olarak, sonraki her hamilelik, muhtemelen hamilelik boyunca progesteron aktivitesinin rolü nedeniyle, riskte ilave azalma ile ilişkilendirilmiştir.

2.5.2.2. Son doğumda daha büyük yaş :

Daha büyük yaşta çocuk doğurma, parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak, 8000'den fazla EC vakasını içeren 17 çalışmadan elde edilen bireysel verilerin bir meta-analizinde düşük EC riski ile ilişkilendirilmiştir (77). Örnek olarak; son doğumunu 35 ila 39 yaşları arasında yapan hastalarda riskte yüzde 32 azalma izlenmiştir (% 95 CI 0.61-0.76). İleri yaşın koruyucu olmasının nedeni bilinmemektedir. Gebelikte yüksek progesteron düzeylerinin hastaların yaşı ilerledikçe önemli bir koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir.

2.5.2.3. Emzirme :

Çeşitli ülkelerden EC'li yaklaşık 9000 hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, sürekli emzirme EC'de yüzde 11'lik bir azalma (OR 0,89,% 95 CI 0,81-0,98) ile ilişkilendirildi (78). Çocuk başına ortalama emzirme süresi açısından en az üç ayın, azalmış EC riskiyle ilişkilendirilmesi gerektiği ve risk derecesinin altı ila dokuz ay sonra azalmaya devam etmediği ortaya çıktı. Sürekli emzirme ile olan ilişki daha büyük parite, vücut kitle indeksi veya histolojik alt tipten etkilenmemiştir. Emzirmenin koruyucu olmasının nedeni bilinmemektedir fakat emzirme sırasındaki düşük östrojen düzeylerinin koruyucu bir rolü olabileceğini düşünülmektedir.

2.5.2.4. Sigara :

Sigara içimi, menopoza sonrası hastalarda EC gelişme riskinde azalma ile ilişkilidir, ancak menopoza öncesi hastalarda değildir (79). Açıktır ki, tütün kullanımıyla ilişkili başlıca sağlık riskleri bu faydadan çok daha ağır basmaktadır. Bu etki için önerilen mekanizma, sigaranın östrojenlerin hepatik metabolizmasını uyarmasıyla endometrial anormalliklerin görülme sıklığını azaltması şeklindedir.

2.5.2.5. Fiziksel aktivite ve diyet :

Meta analizler, artan fiziksel aktivite ile azalmış bir EC riski gözlemlemiştir (80). Yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ile azalan kanser riski arasındaki olası bir ilişkiyi açıklamak için birkaç makul biyolojik mekanizma önerilmiştir. Bunlar; azalmış obezite ve merkezi yağlanma, bağışıklık fonksiyonunda düzelme, endojen seks ve metabolik hormon seviyelerinde ve büyüme faktörlerinde olumlu değişiklikleri içerir (81).

Karşılaştırmalı çalışmaların bir meta-analizi, tüketilen kahve miktarıyla orantılı olarak azalmış EC riskine dikkat çekti (82). Bir diğeri, tüketilen çay miktarı ile orantılı olarak azalmış EC riskine dikkat çekti ve yeşil çay tüketiminin siyah çay tüketiminden daha koruyucu olduğunu öne sürdü (83).

2.6. ÖNLEME STRATEJİLERİ

2.6.1. Lynch Sendromlu Hastalar

Önleyici stratejiler arasında oral kontraseptif haplarla kemoprevansiyon (EC'de tahmini yüzde 50 ila 60 azalma) veya sadece progestin içeren kontraseptifler (rahim içi sistemler dahil) etkili olabilir. Çocuk doğurma arzusu tamamlandığında, risk azaltıcı total histerektomi önerilir.

2.6.2. Tamoksifen Alan Hastalar

Tamoksifen alan hastalarda uterus patolojisinin önlenmesi ve tedavisi için levonorgestrel salgılayan RİA kullanımı önerilmiştir. Bununla birlikte, progesteron reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalarda bu tedavinin güvenliği net değildir. Kullanım kişiselleştirilmeli ve hastanın onkoloğu ile tartışılmalıdır.

2.6.3. Polikistik Over Sendromlu Hastalar

KOK'lar aynı zamanda hiperandrojenizmi ve menstruel disfonksiyonu da tedavi ettikleri ve kontrasepsiyon sağladıkları için endometrial koruma için ilk seçenek tedavidir.

2.6.4. Obez Hastalar

Yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve fiziksel aktivite) veya bariyatrik cerrahi yoluyla kilo verme obeziteyi azaltabilir. Bariyatrik cerrahi, büyük çalışmalarda ve kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde (84), EC oluşumunda yüzde 50 ila 80 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Progestin ağırlıklı kontraseptifler de koruyucu olabilir.

2.6.5. Ortalama Risk Altındaki Hastalar

EC gelişimi için ortalama risk altındaki hastalar, normal bir vücut kitle indeksine ulaşarak ve bunu sürdürerek, düzenli fiziksel aktivite yaparak, mama ile beslemekten ziyade emzirerek ve hormonal olmayan kontraseptifler kullanarak bu riski en aza indirebilirler. Tüm bu davranışların, endometriumun korunmasının ötesinde sağlık için de yararları vardır.

2.7. HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ

Endometrium kanseri; epidemiyoloji, konvansiyonel histopatoloji ve klinik seyri doğrultusunda Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır.

Tip I tümörler batı toplumlarındaki endometrium kanserleri vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturur. Pre ve perimenopozal çağıdaki kadınlarda karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir. Bu tip patolojik olarak değerlendirildiğinde; normal endometrium morfolojisine benzemekle birlikte genellikle endometrial hiperplazi zemininden gelişmektedir. Tipik olarak; endometrioid tip, düşük grade, erken evrede tanı alır ve genellikle histerektomi yeterli bir tedavi olduğundan prognozları çok iyidir.

Tip II tümörler genellikle postmenopozal hastalarda atrofik endometrium temelinden gelişirler. Bu tip ise yüksek gradelidir. Sıklıkla karşılanmamış östrojenle ilişkisi bulunmayan papiller seröz veya berrak hücreli karsinom izlenir. İntraepitelyal karsinom zemininden gelişir, genelde derin myometrial invazyon izlenir ve agresif seyir gösterir.

Tip I tümörler mikrosatellit instabilitesi, PTEN gen değişikliği, PIK3CA mutasyonu, PIK3R1 mutasyonu, EGFR aşırı salınımı, E-kadherin kaybı, K-ras mutasyonu, BAF250a kaybı ve β -katenin gen mutasyonunu içeren bir dizi genetik değişiklikler ile ilişkilidir.

Tip II tümörler anoplöidi ile ilişkilidir ve çoğunda p53 gen mutasyonu izlenir. PIK3CA, HER2 amplifikasyonu, EGFR aşırı ifadesi, E-kadherin kaybı ve BAF250 kaybı gibi mutasyonlar da izlenebilir (85).

Tablo 2.1. : Endometrial karsinoma tipleri (LOH; heterozigosite kaybı) (1).

	Tip I	Tip II
Yaş	Pre/perimenopozal	Postmenopozal
Östrojen maruziyeti	Mevcut	Yok
Hiperplazi zemini	Mevcut	Yok
Grade	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Minimal	Derin
Histolojik tip	Endometrioid	Nonendometrioid
Seyir	Stabil	Progresif
Genetik değişiklik	Mikrosatellit instabilite	p53 mutasyonu, LOH

Endometrial karsinom olgularının %90'ına yakınının başvuru şikayeti vajinal kanama veya akıntıdır. Ekstrauterin yayılım veya uterin büyümenin eşlik ettiği vakalarda pelvik baskı ve rahatsızlık hissi, servikal kanalın tıkalı olduğu ileri yaştaki hastalarda ise hematometra, pyometraya bağlı olarak pürülan vajinal akıntı şikayetleri görülebilir. Bunların dışında; anormal pap smear testi sonucu, başka bir endikasyonla yapılan histerektomi sonrasında veya pelvik görüntüleme sırasında rastlantısal olarak asemptomatik vakalar da tespit edilebilir. Anormal uterin kanama veya şüpheli endometrial patoloji varlığında tanıda kabul edilen ilk yaklaşım endometrial aspirasyon biyopsisidir (86).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2020 yılında güncellenen uterin korpus tümörleri ile ilgili olarak aşağıdaki histolojik sınıflandırma önerilmektedir (87).

Tablo 2.2. : Uterin korpus tümörlerinde 2020 WHO sınıflaması

Endometrial epithelial tumors and precursors
Precursors
■ Endometrial hyperplasia without atypia ■ Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia
Endometrial carcinomas
■ Endometrioid carcinoma ■ Serous carcinoma ■ Clear cell carcinoma ■ Undifferentiated carcinoma ■ Dedifferentiated carcinoma ■ Mixed carcinoma ■ Other endometrial carcinomas ■ Carcinosarcoma
Tumor-like lesions
■ Endometrial polyp ■ Endometrial metaplasia ■ Arias-Stella reaction
Mesenchymal tumors
Smooth muscle tumors
■ Leiomyoma ■ Intravenous leiomyomatosis ■ Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential ■ Metastasizing leiomyoma ■ Leiomyosarcoma
Endometrial stromal and related tumors
■ Endometrial stromal nodule ■ Low-grade endometrial stromal sarcoma ■ High-grade endometrial stromal sarcoma ■ Undifferentiated uterine sarcoma
Miscellaneous mesenchymal tumors
■ Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor ■ Perivascular epithelioid cell tumor ■ Inflammatory myofibroblastic tumor ■ Other mesenchymal tumors
Mixed epithelial and mesenchymal tumors
■ Adenomyoma ■ Atypical polypoid adenomyoma ■ Adenosarcoma
Miscellaneous tumors
■ Central primitive neuroectodermal tumor/CNS embryonal tumor ■ Germ cell tumors

2.7.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir (% 80). Histolojik olarak normal endometrial bezlere benzeyen fakat; nükleusları bazale çekilmiş, kolumnar hücreleri olan bezlerden oluşmaktadır. Sitoplazma içerisinde müsin yok veya çok azdır. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça solid alan artar, bezler azalır ve sitolojik atipi de buna bağlı artış gösterir. Endometrioid tip kanserlerin % 15- 25'i skuamöz, % 2'si villoglandüler ve % 1'i sekretuar diferansiyasyonlu alanlar içerir (88).

Endometrioid tip karsinomun varyantlarının yüksek dereceli endometrioid tipten ve seröz karsinomdan ayrımı zor olabilir. Skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid karsinom, skuamöz metaplazinin yanlılıkla solid büyüme olarak değerlendirilmesine bağlı olarak, olduğundan yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. Villoglandüler büyüme, seröz karsinomu düşündüren papiller büyüme paterni gösterebilir; ancak villoglandüler varyantta seröz karsinomda görülen nükleer atipi, kısıtlı sitoplazma ve nükleer stratifikasyon gibi histolojik değişiklikler görülmez. Bu varyantlar endometrioid karsinomla aynı prognostik özelliklere sahiptirler (89).

2.7.2. Müsinöz Karsinom

Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzeyen çok nadir bir tiptir ve bol miktarda müsin içeren hücrelerden oluşan, iyi diferansiye ve iyi prognozlu endometrial kanser tipidir. Endometrial karsinomların % 5'ini oluşturur. Vimentin ile pozitif boyanması ile endoservikal adenokarsinomdan ayrılır. Histolojik olarak; hücreler uniform ve kolumnar olup, minimal stratifikasyon gösterir, kribriform alanlar nadirdir. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar ve ekstraselüler, nötrofil içeren müsin adacıkları ile çevrili papiller çıkıntılar tipiktir, nükleer atipi hafif veya orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük dereceli ve minimal invazif olma eğilimindedir. Prognoz çok iyidir (88,90).

2.7.3. Papiller Seröz Adenokarsinom

Over ve tubanın seröz karsinomuna benzeyen, endometrial karsinomların yaklaşık % 3- 4'ünü oluşturan tipidir. Seröz adenokarsinom, genellikle yaşlı kadınlarda atrofik endometrium zemininden gelişen tip II endometrial karsinom çeşididir. Seröz karsinomlar sıklıkla, over kanserleri gibi abdomen içine yayılım gösterir ve lenfovasküler

ve derin myometrial invazyon yapma eğilimindedir (91). Over kanserine benzer şekilde tümör, CA-125 salgılayabilmektedir. Bu da postoperatif hasta takibinde fayda sağlar. Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler alanı döşeyen; pleomorfik, belirgin atipi gösteren epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır ve sıklıkla da atipik mitozlar izlenir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında psammom cisimcikleri görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Uterus, adneksler, lenfovasküler alana invazyon eğiliminde olan agresif tümörlerdir. Prognozu kötüdür (90).

2.7.4. Berrak Hücreli Karsinom

Tip II endometrial karsinom olan berrak hücreli karsinom, tüm endometrial kanserlerin % 5'inden azını oluşturur. Histolojik olarak; papiller, tubülokistik, glandüler ve solid alanlar içeren, lenfovasküler ve derin myometrial invazyon eğilimi bulunan, agresif seyirli endometrial karsinom tipidir. Eozinofilik hücrelerle karışık şeffaf hücre kitleleri tümörün solid yapısını oluşturur (92). Papiller, tubuler ve kistik patern ise; kabara şeklinde hücreler ve aralarında şeffaf eozinofilik hücre alanları olarak izlenir. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Tümörün ihtiva ettiği şeffaf sitoplazma, mevcut glikojenden kaynaklanmaktadır. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir ve anormal mitozlar sıktır. Yüksek gradeli olma eğiliminde olup agresif gidişlidir (93).

2.7.5. Skuamöz Hücreli Karsinom

Nadir görülen bu karsinom türü, tanı anında servikal tıkanıklık sonucunda oluşan kronik inflamasyon ve piyometra ile karşımıza çıkar. Skuamöz hücreli karsinomun tanısını doğrulamak için endometriumda adenokanser olmamalı (13), endometriumdaki kanserin servikal skuamöz epitel ile ilişkisi olmamalı ve servikal yayılım olmamalıdır (94).

2.7.6. Andiferansiye Karsinom

Bu karsinom çeşitinde glandüler veya skuamöz farklılaşma izlenmez. Büyük ve küçük hücreli olmak üzere ikiye ayrılır. %1-2 oranında görülür (90,93).

2.7.7. Mikst Tip Adenokarsinom

Tip 1 ve tip 2 karsinomun karışımından oluşan nadir görülen tiptir. Mikst tip karsinom terimi, her biri tümörün en az %5'ini temsil eden iki veya daha fazla endometrial karsinom alt tipinin tanımlandığı durumda kullanılır. Optimal tanısı, histerektomi materyalinin incelenmesiyle olur; ancak sadece küçük bir örnek mevcutsa, ikinci bir tümör kategorisinin herhangi bir miktarı tanı için yeterlidir. Mikst tip karsinom sınıflandırıldığında, majör ve minör tipler ve bunların nispi oranları belirtilmelidir (88).

2.7.8. Diğer Nadir Görülen Endometrial Karsinom Tipleri

Primer endometrium tümörü olarak; transizyonel hücreli karsinom, şeffaf hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, Ewing sarkom, periferik primitif nöroektodermal tümör çok nadir olarak bildirilmiştir.

Meme karsinomu uterusu en sık metastaz yapan ekstrasjenital tümördür. Mide tümörü, malign melanom, akciğer tümörü, kolon tümörü, pankreas tümörü ve böbrek tümörü de gittikçe azalan sıklıkla uterusu metastaz yapabilir (90,93).

2.8. ENDOMETRİAL KANSERDE DERECELENDİRME

Tümörün diferansiyasyon derecesi grade olarak da bilinmektedir. Grade, endometrial karsinomda önemli bir prognostik faktördür.

Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik grade solid alanların varlığına göre, nükleer grade ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır (95).

2.8.1. Histopatolojik Grade

Endometrioid tip endometrial karsinom (EC), stromanın dahil olmadığı sıralı glandları içine alan kolumnar epitelden meydana gelir. Glandlar düzgün yüzey ve lümenal kontüre sahiptir. Kribriform patern de yaygındır. Nadiren, endometrioid EC'lar belirgin bir papiller veya villoglandüler büyüme paternine sahip olabilirler.

GX: Derece değerlendirilemez.

G1: İyi farklılaşmış.

G2: Orta derecede farklılaşmış.

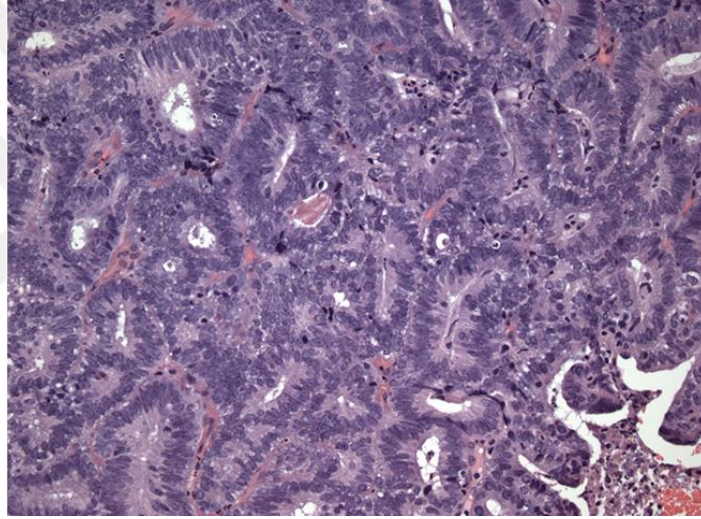
G3: Kötü veya farklılaşmamış (96).

Endometrioid EC'ler, mimari model ve nükleer dereceyi değerlendiren Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir.

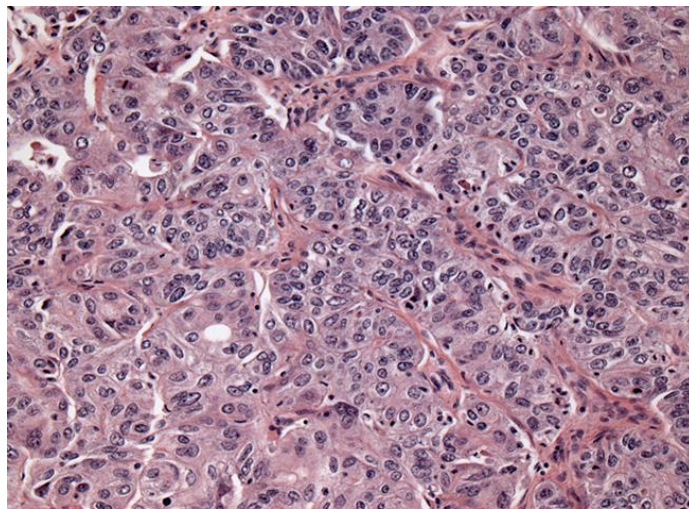
Grade 1 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %5'den azını oluşturur. (Resim 2.10.)

Grade 2 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.

Grade 3 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur. (Resim 2.11.)



Resim 2.10. : Endometrioid tip endometrial karsinom, grade I



Resim 2.11. : Endometrioid tip endometrial karsinom, grade III

Skumöz diferansiasyon alanları solid alan olarak sayılmamalıdır (97). Yapısal grade, belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) varlığında bir grade arttırılır (95). Seröz adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinomlarda grade verilmez (97).Yapısal ve nükleer grade belirgin uyumsuzluk gösteriyorsa tümörün seröz karsinom olabileceğinden şüphelenilmelidir. Tümörün içinde belirgin yapısal grade farklılığı görülebilir (95).

Mimari dereceye uygun olmayan kayda değer nükleer atipi varlığı (pleomorfizm ve belirgin nükleol), grade 1 veya 2’den 1 grade atlatabilir. Fakat böyle bir durumda grade 2’nin ayrımı net yapılamayabilir (98).

2.8.2. Nükleer Grade

Grade 1 endometrioid adenokarsinom: Nükleus oval-yuvarlak, kromatin dağılımı düzgün, nükleus belirgin değildir.

Grade 2 endometrioid adenokarsinom: İrregüler oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.

Grade 3 endometrioid adenokarsinom: İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri ve düzensiz nükleolus izlenir (99).

2.8.3. FIGO Grade

FIGO gradelemesi sadece endometrioid ve müsinöz karsinomlar için kullanılır. Seröz, berrak hücreli, tranzisyonel hücreli, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, undiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar genellikle yüksek grade olarak kabul edildiği için bu tümörler için FIGO derecelendirilmesi önerilmemektedir (88).

2.8.3.1. Bölgesel lenf nodları (N) :

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı.

N2: Paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı, pozitif pelvik lenf nodu olan veya olmayan (96).

2.8.3.2. Uzak metastaz (M) :

MX: Uzak metastaz değerlendirilemez.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz (inguinal lenf nodu metastazı veya intraperitoneal hastalık) (96).

Tablo 2.3. : FIGO TNM sınıflaması (96).

FIGO Stage	Union for International Cancer Control (UICC)		
	T (tumor)	N (lymph nodes)	M (metastasis)
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0-N1	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC1	T1-T3	N1	M0
IIIC2	T1-T3	N1	M0
IVA	T4	Any N	M0
IVB	Any T	Any N	M1

2.9. EVRELEME

Endometriak karsinom 2010 yılında Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrisyenler Federasyonu (FIGO) tarafından alınan karar ve ardından gelen güncellemeler doğrultusunda cerrahi olarak evrelenir (3).

2010 yılına ait cerrahi evrelemede evre I, sadece 2 alt evre içerecek şekilde revize edilmiştir: IA'da tümör endometriumda sınırlı ya da endometriumun %50'sinden azına invazedir ve IB'de ise tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invazedir. Önceki sistemde ise evre IA'da tümör endometriuma sınırlı, IB'de tümör myometriumun %50'sinden azına invaze ve IC'de tümör myometriumun %50 ya da daha fazlasına invaze olacak şekilde 3 alt evre vardı. 2010 evrelemesi prognozu öngörme açısından daha önceki sisteme göre daha başarılı gibi görünmektedir (100).

Evreleme ile ilgili kurallara bakacak olursak;

- Evreleme sırasında tümörden serozaya olan mesafe ölçülmelidir.

- Histerektomi örneğindeki diğer özellikler de patolojik raporda rapor edilmelidir.
- Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) da özellikle raporlanmalıdır. Çünkü; LVSI pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak daha kötü prognoz ile karşılaşılmaktadır (101).

LVSI kullanılarak yapılan ayırım, Evre I endometrial kanserde sağkalımı tahmin etmek açısından Grade IA ve IB arasındaki ayırımdan daha önemli olmaktadır (102). En azından, büyümüş veya şüpheli lenf düğümleri tüm hastalarda çıkarılmalıdır. Yüksek riskli hastalar için (grade 3, derin myometrial invazyon, servikal ekstansiyon, seröz veya berrak hücre histolojisi); total pelvik ve para-aortik lenfadenektomi önerilir.

Yeni sınıflamada evre II’de yapılan değişiklik ise; evre IIA ve IIB yerine sadece evre II “servikal stromal invazyonu” olarak kabul edildi. Eski sınıflamada “endoservikal glandüler tutulum” evre IIA iken, yeni sınıflamada bu, evre I’e dahil edildi (103).

Evre III hastalıkta ise yeni sınıflamada önceki sınıflama ile benzer şekilde yine üç alt tip mevcut olup (IIIA, IIIB ve IIIC), seroza ya da adneks tutulumu evre IIIA, vajen ya da parametrium tutulumu evre IIIB olarak kabul edildi. Önceki incelemede herhangi bir lenf nodu tutulumu evre IIIC olarak değerlendirilirken, yeni FIGO sisteminde evre IIIC; evre IIIC1 ve evre IIIC2 olarak iki alt gruba ayrıldı. Pelvik lenf nodu tutulumu evre IIIC1, paraaortik lenf nodu tutulumu evre IIIC2 olarak kabul edildi. Bu değişiklik paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastaların sadece pelvik nodal tutulumu olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle sağkalım ile evrelemeyi daha uyumlu hale getirdi (99).

Evre IV ise yeni sınıflamada değişmeyerek mesane-komşu barsak ansları tutulumu evre IVA, uzak organ metastaz varlığı (karaciğer, akciğer vs.) evre IVB olarak değerlendirildi.

Endometrioid tip, grade 1 ya da 2, endometriuma sınırlı, persistans ya da rekürrens yönünden herhangi bir risk faktörü olmayan düşük riskli hastalarda sadece cerrahi tedavi genellikle kür sağlamaktadır (104).

Tablo 2.4. : 2018 FIGO Kanser Raporu

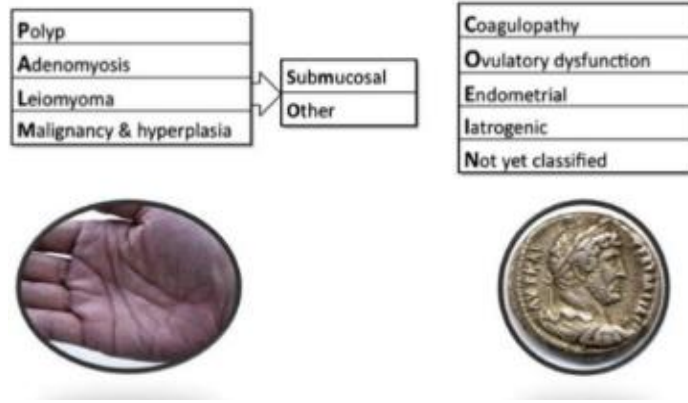
2018 FIGO Endometrium Kanseri Evreleme Raporu	
EVRE I	Korpus uteri ile sınırlı tümör
IA	Myometrial invazyonun olmaması veya %50'den az olması
IB	Myometrial invazyonun %50 veya %50'den fazla olması
EVRE II	Tümör servikal stromayı invaze eder, ancak uterus dışına uzanım göstermiyor
EVRE III	Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı
IIIA	Tümörün korpus uteri serozasına ve/veya adneks invazyonu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodları
IIIC2	Pozitif pelvik lenf nodu olup olmaksızın pozitif paraaortik lenf nodları
EVRE IV	Tümörün mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ve/veya uzak metastazı
IVA	
IVB	Tümörün mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dahil uzak organ metastazı

2.10. KLİNİK BULGULAR

2.10.1. Anormal Uterin Kanama

Endometrial karsinomun en yaygın semptomu hastaların % 75-90'da görülen anormal uterin kanamadır. Ancak bazı hastalar, anormal kanama olmadan sadece servikal sitoloji anormalliği ile tanı alabilir.

Anormal uterin kanamalar (AUK) için FIGO tarafından PALM-COEIN sınıflaması geliştirilmiştir.



Şekil 2.8. : Anormal uterin kanamalarda FIGO PALM COEIN sınıflaması (105).

2.10.2. Postmenopozal Kanama

Lekelenme dahil her türlü postmenopozal kanaması (PMK) olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri, diğer %5-15'inde ise endometrial hiperplazi gelişme riski vardır (106).

Postmenopozal kanaması olan veya postmenopozal asemptomatik olup ultrasonda endometrium kalınlığı >4 mm olarak değerlendirilen hastalarda endometrial örnekleme yapılmalıdır (107).

2.10.3. Perimenopozal Kadınlar

Ovulatuvar kadınlarda olan intermenstrüel kanama, sık adet görme (iki mens arası 24 günden az), aşırı kanama (total volümü 80 ml üstünde) ve uzamış adet (7 günden daha fazla) gibi anormal kanama paternlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bilinen anovulasyonu olan hastalarda, 6 ay veya üzeri periyotta amenore mevcutsa endometrial hiperplazi şüphesi oluşmalıdır. Endometrial karsinom olgularında hastalığın; %19 oranında 45-54 yaş aralığında ve %6 oranında 35-44 yaş aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

2.10.4. 45 Yaş Altı Kadınlar

Karşılanmamış östrojen maruziyeti (obezite, kronik anovulasyon), medikal tedavide başarısızlık hikayesi ve Lynch sendromu gibi risk faktörleri bulunan hastalarda persiste eden anormal uterin kanama mevcutsa ileri değerlendirme gerekmektedir.

45 yaş ve üzerinde, yaşla birlikte endometrium kanseri riski de arttığı için ACOG tarafından 45 yaşlı endometrium kanseri için sınır yaş olarak kabul edilmiştir (108).

2.10.5. Atipik Servikal Sitoloji Bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplaziyle ilişkilidir.

2.10.5.1. Adenokarsinom :

Bazen servikal sitolojide adenokarsinomla uyumlu bulgular görülmektedir. Bu gibi durumlarda adenokarsinomun nereden kaynaklandığını ortaya koymak için servikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

2.10.5.2. Atipik glandüler hücreler :

Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler tespit edildiğinde adenokarsinoma benzer şekilde bu hücrelerin nereden kaynaklandığını ortaya koymak için endoservikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

2.10.5.3. Endometrial hücreler :

40 yaş üzerinde kadınların servikal sitolojisinde bazen endometrial hücreler görülmektedir. Asemptomatik premenopozal kadınlarda bu durum patolojiyle nadiren ilişkili olduğundan ileri incelemeye gerek duyulmamaktadır (109). Semptomatik veya yüksek risk taşıyan hastaların uygun değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.10.6. Görüntülemelerde Rastlantısal Bulgular

Farklı endikasyonlarla uygulanan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonda rastlantısal olarak endometrium kalın saptanabilir. Bu durumlarda endometrial hastalık açısından ileri değerlendirme endikedir.

2.10.7. Histerektomide rastlantısal bulgular

Benign hastalık sebebiyle uygulanan histerektomi materyalinde bazen endometrium kanseri tespit edilmektedir. Tüm anormal uterin kanaması olan hastalara cerrahinin planını yapmak amacıyla preoperatif endometrial örnekleme yapılmalıdır. İntraoperatif metastatik hastalıkla karşılaşma durumunda jinekolog onkoloğa konsültasyon yapılmalıdır. Evreleme cerrahisinin jinekolog onkolog tarafından yapılmasının hastanın sağkalımı üzerine olumlu etkileri mevcuttur (110). Eğer operasyon gerçekleşen hastanede jinekolojik onkolog mevcut değil ve cerrah kanserin operatif

yönetimi konusunda deneyimli değilse (lenfadenektomi gibi), operasyona son verip ikinci bir operasyon için jinekolojik onkoloji uzmanı ile irtibata geçerek tedaviyi düzenlemelidir.

2.11. ENDOMETRİAL KARSİNOM TANISI

2.11.1. Pelvik Muayene

Endometrial hiperplazi ya da kanser açısından şüphe uyandıran klinik prezentasyonla başvuran kadınlarda ilk aşama olarak pelvik muayene yapılmalıdır. Muayeneye vulvadan başlamalı, sonrasında spekulum muayenesi yapılarak vajen ve serviks değerlendirilmeli ve ardından da bimanuel pelvik muayene yapılmalıdır. Servikal smear yoksa alınmalıdır. Bazen Pap-smear testi, endometrium kanserinden kaynaklanan anormal glandüler hücreleri bulabilir.

2.11.2. Ultrasonografik İnceleme

Ultrasonografi (USG) jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. USG ile genital yapılar, endometrial kavite değerlendirilmeli ve endometrial kalınlık ölçümü yapılmalıdır. Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ilk tercih olmalıdır.

Tarama amacıyla yapılan USG, yalnızca Lynch Tip 2 olan hastalar gibi yüksek riskli gruplarındaki fertilité arzusu mevcut kişilerde profilaktik histerektomi kararının zamanlandırılması için önerilir (111).

Bu hastalar için takip, 35 yaştan itibaren transvajinal ultrasonografi ve aspirasyon biyopsisi ile yapılır (histerektomiye kadar yıllık).

Fizik muayeneden sonra, endometrial kanserden genellikle ultrasonla şüphelenilir, fakat endometrial kalınlık 5 mm'den az olduğunda negatif prediktif değeri oldukça artmaktadır (112).

2.11.3. Endometrial Örnekleme

Endometrial kaviteden patolojik tanı için örnek alınır. Endometriyal biyopsi poliklinik şartlarında yapılabilir ve genellikle anestezi gerektirmez.

Eğer probe küretaj (pc) sonucu yetersiz gelirse o zaman dilatasyon küretaj yapılarak küretle endometrial doku çıkarılır. Öncesinde histeroskopi yapılabilir, devamında da dilatasyon küretaj (D&C) yapılır.

Özellikle transvajinal ultrason eşliğindeki endometrial küretaj kombinasyonu ile elde edilen biyopsilerin % 96'lık bir negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (112).

Tanısal belirsizliği olan hastalarda, fleksibl enstrümanlarla yapılan histeroskopi ile genel anesteziye başvurulmadan da uygun örnekleme yapılabilir. Ancak, Histeroskopi sırasında transtubal olarak saçılan hücrelerin prognostik rolü belirsizliğini korumaktadır.

2.11.4. Bilgisayarlı Tomografi

Metastaz değerlendirmesi, özellikle karaciğer fonksiyon testleri anormal olan hastalarda ve parametrial veya vajinal tümöral oluşumlar klinik olarak izlenen hastalarda; göğüs, karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı görüntülemesi önerilmektedir.

2.11.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRG pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterusun zonal anatomisi rahatlıkla değerlendirilebilir. Pelvik kitlelerin doğrulukla saptanmasında ve jinekolojik kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılır. Endometrium kanserinin MRG ile değerlendirilmesi, tümörün myometrium ve serviks ile ilişkisini, uterus ile mesane ve rektum ile vajina arasındaki sınırların görülmesini sağlar. Ayrıca lenf nodları saptanabilir.

MRG'de myometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, junctional zonda gözlenen kesintidir. Junctional zon, postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Böyle hastalarda, myometriumda görülen fokal bir inceltme veya tümör - myometrium aralığının düzensizliği myometrial invazyonun bir belirtisidir.

2.11.6. Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (PET CT)

Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisinde (PET CT) kanser hücrelerini aramak için radyoaktif glukoz verilir. Kanserler normal dokulara göre daha yüksek bir oranda glukoz kullandığı için radyoaktivite kanserde yoğunlaşma eğilimi gösterir.

PET taramaları erken endometrial kanserin çalışmasının rutin bir parçası değildir, ancak daha ileri vakalar için kullanılabilir.

2.11.7. Laboratuvar Testleri

Endometrium kanserini belirlemek için spesifik özel marker yoktur. Reprodüktif çağda anormal uterin kanamalı hastalarda β hcg, protrombin zamanı (PT), uluslararası standardize oran (INR) da bakılmalıdır. Tam kan sayımı (endometrium kanseri anemiye neden olabilir), CA-125 rutinde istenmez. Fakat kanser uterus dışına yayıldığında CA-125 yüksek seyredebilir ve postop takipte kullanılabilir.

2.12. SURVİ

Endometrium karsinomunda hastalık çoğunlukla uterusu sınırlı kaldığından dolayı genellikle iyi prognozlu olarak varsayılır. Evrelere göre endometrial kanser için genel 5 yıllık sağkalım öngörülleri: evre I % 80; evre II % 60; evre III % 30; ve evre IV,% 5 (4).

Tablo 2.5. : FIGO evrelemesine göre 5 yıllık sağ kalım oranları

FIGO Evre	5 yıllık sağ kalım oranı
IA	90.3
IB	80.8
II	80.5
IIIA	68.5
IIIB	53.1
IIIC1	58.3
IIIC2	51.2
IVA	20.0
IVB	21.1

2.13. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.13.1. Histolojik Tipi ve Evresi

Endometrium kanseri hastaları histolojik tipi ve evresine göre farklı prognoza sahiptirler. Grade I veya II endometrioid tip endometrial karsinomlar tipik olarak iyi prognozlu tümörlerdir. Grade III endometrioid ve nonendometrioid histolojik tipler (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve indiferansiye) sıklıkla yüksek gradeli ve kötü prognozlu tümörlerdir.

2.13.2. Alt Uterin Segment Tutulumu

Düşük riskli grupta sağkalımı kötü yönde etkileyen alt uterin segment tutulumunun nodal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir (113, 114).

2.13.3. Pozitif Peritoneal Sitoloji

Cerrahi evreleme yapılmış hastalarda yaklaşık %11 oranında pozitif peritoneal sitoloji saptanmaktadır ve bu hastalar genelde ekstraputerin hastalığa sahiptirler (115). Ekstraputerin hastalığı olmayan olgularda pozitif peritoneal sitolojinin prognostik değeri tartışmalıdır. 2012 yılında 14704 hasta içeren çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin tümörün histolojik tipi ile ilişkisiz olarak evre 1 veya evre 2 hastalarda prognostik değeri gösterilmiştir (116). Pozitif peritoneal sitoloji varlığı, tümörün histolojik tipi ve gradeden bağımsız olarak kötü sağkalıma işaret etmektedir. Ölüm riski peritoneal sitolojisi negatif olan hastalara oranla yüksek bulunmuştur (116).

2.13.4. Yaş

Endometrium kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognoza sahiptir. İleri yaş hastaların hepsinde olmamakla birlikte çoğunda sağkalımı kötü etkilemektedir (117). İlaven ileri yaşlı hastalarda grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Yaşın bağımsız bir prognostik faktör olması konusu tartışmalıdır. Jinekolojik onkoloji grubunun paylaştığı, evre 1 ve evre 2 endometrial karsinom için yaşa göre 5 yıllık sağkalım oranını aşağıdaki gibidir.

Tablo 2.6. : Evre I-II endometrial karsinomda yaşıa göre 5 yıllık sağıkalım oranı

Evre I-II hastalara yaşıa göre 5 yıllık sağıkalım oranı	
Yaş (yıl)	Sağıkalım(%)
≤40 yaş altı	%96
41 - 50 yaş	%94
51 - 60 yaş	%87
61 - 70 yaş	%78
71 -80 yaş	%71
≥80 yaş	%54

65 yaş üstü hastalar sıklıkla derin myometrial invazyona, yüksek tümör grade'ine ve ileri evre hastalığa sahiptirler (118).

2.14. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA TÜMÖR YAYILIMI

Tanı sırasında endometrium kanserinin yaklaşık % 50'si uterusu sınırlıdır. % 26'sı erken myometrial invazyon, % 12'si derin myometrial invazyon ve % 12'si ise ekstrauterin yayılım gösterir.

2.14.1. Lokal Yayılım

Tümör komşu dokuları invaze ederek; myometriyum, serviks ve adnekslere yayılabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle intrauterin kaviteye doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar ise myometriumu invaze ederek ekstrauterin yayılım eğilimindedirler (99, 119).

2.14.2. Peritoneal Yayılım

Tubalardan periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımda önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi olduğu bilinmektedir. Ancak tubal ligasyon yapılmış hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

2.14.3. Hematojen Yayılım

Hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. En çok akciğer (%8.4), sonra sırasıyla

karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz eğilimi vardır.

2.14.4. Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılımında; pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodları tutulabilir. Ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf düğümleri şeklinde bir yayılım paterni gösterir. Nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir.

Uterus fundus yerleşimli tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları, infundubulopelvik ligament (IP) içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına, hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler.

Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar ve buradan da paraaortik lenf nodlarına ilerlerler.

Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %32'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (119). Endometrial lenfatiklerin parametriumu aşması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (120).

2.15. ENDOMETRİAL KARSİNOMDA RİSK GRUPLARI

2.15.1. Düşük Risk

Endometrioid histoloji, grade 1 veya 2 hastalar, hastalığın endometriuma sınırlı kaldığı olgular (evre IA hastalık, yüzeysel invazyon) düşük risk grubundadır.

2.15.2. Orta Risk

Yüksek riskli histolojik tipler hariç; myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta nüks riski, düşük riskli gruba kıyasla belirgin artmıştır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) orta riskli grubu yüksek orta ve düşük orta olmak üzere iki alt başlıkta değerlendiren kriterler belirlemiştir (121).

2.15.3. Yüksek Risk

Evreden bağımsız olarak; seröz ve berrak hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmelidir.

2.15.3.1. Yüksek riskli hastalıkta prognostik tümör karakteristiği :

Postmenopozal kanamayı takiben erken ortaya çıkması genellikle iyi prognoz göstergesidir, ancak kanıta dayalı protokoller kullanılarak ve uygun olduğu durumlarda uzman multidisipliner bir ekip tarafından tedavi edilmelidir.

Yüksek riskli hastalığı belirlemek için dört ana histopatolojik kriter önerilir:

1. Tümör grade 3 (kötü diferansiye).
2. Lenfovasküler alan invazyonu.
3. Endometrioid olmayan histoloji (seröz, berrak hücreli, farklılaşmamış tip, küçük hücreli, anaplastik vb.).
4. Servikal stromal tutulum (96).

MRG taraması ve intraoperatif frozen inceleme hem myometrial invazyon derinliği hem de servikal tutulum hakkında bize bilgi verir (8, 9).

BT ve MRG nodal metastazların değerlendirilmesi konusunda yaklaşık eşdeğer doğrulukta bilgi verse de hiçbir histolojik doğrulama kadar cerrahinin şeklinin değiştirilmesi için yeterli değildir (122, 123).

PET CT, lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi için en iyi görüntüleme yöntemidir, özellikle de yüksek riskli veya ileri evre hastalıkta düşünülmelidir. PET-MRG'nin rolü ise şu anda araştırma aşamasındadır.

2.16. ENDOMETRİUM KANSERİNDE CERRAHİ EVRELEME

Endometrial kanser evrelemesi 1988'de FIGO Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından klinik evrelemeden cerrahi evreleme olarak değiştirildi. Genel itibarıyla önerilen protokol; abdomenin midline insizyonunun ardından yapılan eksplorasyonu ve ardından hızlıca yapılan periton yıkama sıvısı alınmasını içermektedir.

Omentum, karaciğer, peritoneal cul-de-sac ve adneksiyal yüzeyler olası metastazlar için incelenmeli ve palpe edilmelidir. Bu prosedürle, aort ve pelvik bölgelerdeki şüpheli veya genişlemiş lenf nodları için dikkatli bir palpasyona ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte, laparoskopik prosedürler giderek daha fazla tanınmaya başlanmış, özellikle erken evre hastalık için güvenli olduğu kanıtlanmış ve mevcut tedaviye bağlı komplikasyonları azalttığı görülmüştür (124, 125).

Önerilen standart cerrahi prosedür ekstrasfasiyal bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomidir. Tubalar ve overler normal görünse bile mikrometastaz içerebileceklerinden çıkarılması önerilir, fakat premenopozal kadınlarda düşük gradeli erken evre hastalık varlığında overlerin korunması düşünülebilir (126, 127).

Günümüzde, yüksek riskli hastalarda total lenfadenektomi önerilmektedir. Selektif lenf nodu örnekleme rutin olarak kullanılmasına ise şüphe ile bakılmaktadır. Nodal rezeksiyon sonrası lenf nodu negatif olan hastalarda radyoterapi gereksinimi azalmaktadır (128).

Şüpheli aortik veya yaygın iliak lenf nodları; büyük ölçüde pozitif adneks, büyük ölçüde pozitif pelvik lenf nodları ve tam kat myometrial invazyon gösteren; yüksek dereceli tümörlerdir ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu gerektirir. Berrak hücreli, papiller seröz veya karsinosarkom histolojik alt tipleri de paraaortik lenf nodu örnekleme için adaydır.

Düşük riskli tümörler için total bir cerrahi evreleme gerekli değildir. % 50'den az myometriyal invazyon ile iyi diferansiye tümörlere sahip vakaların % 5'inden azında pozitif lenf nodları mevcuttur. Bu evredeki hastalar genel bir jinekolog tarafından güvenle ameliyat edilebilir. Lenfadenektomi gerektirebilecek ektrauterin hastalık riski yüksek olanlar ise jinekolojik onkologlar tarafından opere edilmelidir.

Lenfadenektomi için triyaj ameliyat sırasında da mümkündür. İntraoperatif değerlendirme esas olarak myometrial invazyonun değerlendirilmesini içerir (8, 9).

Sentinel lenf nodu biyopsisi ile ilgili olarak, birkaç önemli cerrahi noktaya önem verilmelidir (17).

1. Uzman bir cerrah eşliğinde yapılmalı ve teknik detaylara dikkat edilmelidir.
2. Yüzeysel ve derin servikal boya enjeksiyonu yapılmalıdır.
3. Periton boşluğunun tam değerlendirmesi yapılmalıdır.
4. Sentinel lenf nodu diseksiyonu; retroperitoneal boşlukların değerlendirilmesi ve parametriumdaki sentinel drenaj yollarının belirlenmesi ile başlamalı, ardından ise sentinel yoldaki proksimal lenf düğümleri incelenmelidir.

5. Şüpheli lenf düğümleri, sentinel lenf düğümü haritalamasına bakılmaksızın çıkarılmalıdır.
6. Hemipelvik tarafa özgü lenfadenektominin, yanlış negatif evrelemeyi azalttığı gösterilmiştir.
7. Sentinel lenf nodlarına yapılan seri kesitler ve immünohistokimya boyaları ile gelişmiş patoloji değerlendirmesi, düşük hacimli metastazın saptanmasını artırır.

2.17. TEDAVİ

2.17.1. Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri olan hastalarda tedavide; histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapılmalı, FIGO kullanılarak cerrahi olarak evrelendirilmelidir (3). Hastada servikal tutulum mevcut ise histerektomi; radikal histerektomi(Tip III) şeklinde yapılmalıdır. Genel olarak laparotomik yöntemler kullanılsa da, klinik olarak uterusu sınırlı tümörlerde robotik, laparoskopik ve vajinal yöntemler de kullanılabilir (129). Evreleme sırasında şüpheli odaklardan alınan biopsi sonucunda metastazla karşılaşırsa sitoredüktif cerrahi uygulanır. Seröz veya berrak hücreli karsinomlar için; infrakolik omentektominin yanı sıra pelvis, perikolik alan ve diafragmadan bilateral periton biyopsileri de eklenir. Seçilmiş vakalarda pelvik paraaortik lenfadenektomi yapılır. Laparotomik yöntemde vertikal insiyon yapılmalı, batına girişte sitoloji için sıvı örnekleme alınmalıdır.

Doğru evreleme için lenfadenektomi gereklidir, ancak terapötik faydaları tartışmalıdır. Genel olarak, retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi için seçenekler (büyük ölçüde metastatik hastalık yokluğunda) şunları içerir:

- Lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmayabilir
- Sistemik LND; yalnızca lenf nodu metastazı riski belirli bir eşiği aşarsa yapılır.
- Lenfatik haritalamanın ardından rutin sentinel LND yapılabilir.
- Tüm hastalarda total LND yapılabilir.

EC'de retroperitoneal lenf düğümlerinin yönetimi ile ilgili önemli tartışmalar mevcuttur. Lenf nodu metastazı oranının artan tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliği ile arttığını gösteren ilk kohort çalışmaları, lenf nodlarının diseksiyonunu; evreleme, prognostik bilgi ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanmıştır (12).

EC'deki lenf düğümlerinin cerrahi yönetimi yıllar içerisinde büyük değişiklikler gösterdi. 1980'lerin ortalarından önce, sistematik bir retroperitoneal (pelvik ve paraaortik) LND yapılmıyordu. Daha sonra 1980'lerde lenf nodu metastazı riskini artıran faktörler daha iyi tanımlandı. 1987'de Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun yaptığı bir çalışmayla, myometriuma daha derin invaziv ve daha yüksek dereceli EC'lerde pelvik lenf nodu metastazı için artmış risk tanımlandı (12).

O zamanlar pelvik ve aortik lenf düğümlerinin çıkarılmasını kapsayan total LND için; hem terapötik hem de prognostik bir faydası olduğu düşünülüyordu ve tedaviye makul bir yaklaşım olarak kabul ediliyordu. Bu yaklaşımın bir dezavantajı ise, alt ekstremiteler lenfödemine morbiditesine eklenmiş olmasıydı.

EC'li hastaların çoğu metastatik olmadığı için, araştırmacılar daha sonra lenfadenektominin terapötik bir değeri olup olmadığını sorgulamaya başladılar. Rutin total pelvik ve paraaortik LND paradigması, sistemik LND'nin EC'li kadınlarda hayatta kalma oranlarında bir artış sağlamadığı gösterildiği iki randomize çalışmanın yayınlanmasıyla değişmiş oldu (13, 14).

Günümüzde ise, lenfadenektomi öncelikli olarak evreleme için ve yüksek riskli kadınlarda düşünülmelidir (15).

Retrospektif bir çalışmada, orta ve yüksek riskli hastalarda yapılan paraaortik lenfadenektomi tek başına pelvik lenfadenektomi ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuç elde edildiği gösterilmiştir (130).

Sentinel lenf nodu haritalaması, kapsamlı lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeyi azaltmak ve lenf nodu hakkında prognostik bilgi elde etmek amacıyla endometrial kanser cerrahi evrelemesine sokulmuştur. Yakın tarihli bir metaanalizde, %50 ile %80 arasında bilateral pelvik lenf nodu ve % 17 oranında ise paraaortik lenf nodu tespit edilebildiği sonucu elde edildi (131).

Ek olarak; servikal enjeksiyon bilateral sentinel lenf nodu tespit oranını arttırırken, alternatif enjeksiyon tekniklerine kıyasla paraaortik tespit oranını düşürür. Sentinel lenf nodu haritalamasının metastazları tespit etme duyarlılığı %90'dan yüksektir ve bir meta-analizde ise neredeyse %100'e ulaşır (131).

Randomize çalışmalar, sentinel lenf nodu haritalamasının endometrial kanser evrelemesinde güvenli bir şekilde lenfadenektominin yerini alabileceğini göstermektedir (132, 133).

2.17.1.1. Frozen inceleme :

Hastalık yayılımının değerlendirilmesi için uterus çıkarıldıktan sonra ameliyathanede açılmalıdır. Uterin yayılımın boyutları evrelemenin kapsamı yönünden yol göstericidir ve adjuvan tedavi için de öngörü sağlayabilir. Endometrium kanseri olan 2567 kadını içeren 16 çalışmayı içeren bir metaanalizde intraoperatif frozen incelemenin myometrial invazyonu belirlemedeki performansı incelenmiş ve sensitivitesi %75, spesifitesi %92 olarak bulunmuştur (10). Fakat yine de frozen inceleme özellikle erken evre ve düşük gradeli hastalıkta nihai patoloji ile uyum göstermeyebilir (134).

Frozen incelemede yüksek risk telkin eden özellikler (yüksek grade, derin myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, >2 cm tümör çapı, adneksiyal ya da servikal invazyon gibi) tespit edilirse, tam bir cerrahi evreleme yapılmalıdır. Bu yaklaşımın da kendi içinde problemleri mevcuttur. Bu konuda mevcut literatür tartışmalı olup, bazı çalışmalar frozen incelemenin güvenli olduğunu gösterirken, bazıları ise bunun aksini öne sürmektedir (100, 135, 136).

Son dönemlerde endometrium kanserinde perop sentinel lenf nodu üzerine çalışmalar mevcuttur. 1101 endometrium kanseri tanılı kadınları içeren 26 çalışmanın meta-analizinde lenf nodu metastazını saptamada sentinel lenf nodu prosedürü %93 sensitivite göstermiştir (137). Sentinel lenf nodu hipotezine göre, tümör hücreleri diğer lenf nodlarına yayılmadan önce primer tümörden sonra ilk olarak bekçi olarak tanımlanan bir veya birkaç lenf noduna migrasyon yapmaktadır. Çoğu hastada boya veya izleyici maddenin peritümöral enjeksiyonu ile sentinel lenf nodları belirlenmektedir.

Endometrium kanserinde boyanın enjeksiyon yeri de tartışmalıdır (138). Servikal, subserozal ve histeroskopi aracılığı ile yapılan enjeksiyon alanlarının karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 26 çalışmanın metaanalizinde sentinel lenf nodlarını saptamada en duyarlı olan periservikal, en az duyarlı olan ise histeroskopik enjeksiyon olmuştur (137).

2.17.1.2. Sentinel lenf nodu örnekleme :

Lenf nodu değerlendirmesi, endometrial kanser evreleme ve prognozunda anahtar noktadır (138). Lenf nodu tutulumu riski düşük olan kadınlarda sistemik lenfadenektomi gerekli değildir (139). Selektif lenfadenektomi, endometrial kanserlerin evreleme değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü basittir ve lenf nodunun durumuna ilişkin güvenilir veriler sağlar (140).

Sentinel lenf nodu (SLN); primer tümörden lenfatik drenajın olduğu ilk lenf nodudur ve SLN'nin patolojik durumunun, tüm lenfatik havzanın genel durumunu yansıttığı varsayılır. SLN'si metastaz açısından negatif olan kadınlar, sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi ile evrelendirilebilir (16).

Schlappe ve arkadaşları, SLN pozitif olan hastalarda daha fazla lenfovasküler alan infiltrasyonu olduğunu bulmuşlar ve invaziv EC'de SLN diseksiyonu kullanımının onkolojik sonucu bozmadığı sonucuna varmışlardır (141).

Brugger ve arkadaşları, SLN'nin tespit oranının her iki tarafta %61 ve en az bir tarafta ise %86 olduğunu ve SLN diseksiyonu kullanarak 26 hastayı PPLND'den kurtardıklarını bulmuşlardır. Ayrıca düşük orta riskli EC'li hastalarda SLN'nin radikal lenfadenektomiye %50 azalttığı sonucuna varmıştır (142).

Jinekolojik Onkoloji Derneği, sistemik lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeleri azaltmak için EC'lerin cerrahi evrelemesine SLN haritalamasını önermiştir (17).

Lenf nodu durumu, EC adjuvan tedavisini belirlemede en önemli özelliklerden biridir ve SLN biyopsisi, morbiditeyi en aza indirirken aynı tanı yeteneği ile EC'de retroperitoneal lenfadenektomiye bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (143, 144).

Teknesyum-99m (99mTc), lenfatik haritalama için enjekte edilen en yaygın radyoaktif işaretli kolloiddir. Mavi renkli boyalar (%1 izosülfan mavisi ve %1 metilen mavisi dahil) ile birlikte, lenfatik kanalların ve sentinel lenf düğümlerinin doğrudan görselleştirilmesi için kullanılabilirler. Bununla birlikte, tespit için near-infrared kamera varsa, tek bir ajan olarak indosiyanin yeşili (ICG) kullanımı, sentinel düğümlerin tespiti için rutin bir yaklaşım haline gelmiştir. Retrospektif veriler; sentinel düğümlerin saptanması için ICG'nin tek başına mavi boyadan (izosülfan mavisi veya metilen mavisi) daha üstün olduğunu (145) ve de ICG ve mavi boya kombinasyonunun en yüksek sentinel lenf nodu saptama oranına sahip olduğunu göstermektedir (146).

Haritalama ürününün servikse enjeksiyonunu takiben, boyanın optimal tespiti 15 ila 60 dakika arasında gerçekleşir (147).

Bir hemipelvisin başarılı bir şekilde haritalanması, doğrudan serviksten en az bir aday lenf düğümüne giden bir lenfatik kanalın gözlemlenmesi şeklinde tanımlanır. Kommon iliak veya aortik sentinel lenf düğümleri de varsa diseke edilir. Tanımlanan sentinel lenf düğümleri daha sonra alınır ve patolojik değerlendirme için gönderilir. Her

iki hemipelviste sentinel lenf nodu izlenmezse, hasta yönetiminin kişiselleştirilmesi gereklidir.

Saptanan sentinel lenf nodlarının incelenmesi sırasında, lenf nodu içerisindeki tümör hücrelerinin kapladığı alan bakılarak ultrastaging yapılır.

- >2 mm : makrometastaz
- 0,2 mm - 2 mm : mikrometastaz
- <0,2 mm : izole tümör hücresi

EC'li hastalarda bir SLND gerçekleştirme planıyla standart bir strateji kullanılmasının SLN tespit oranını iyileştirdiği ve total pelvik LND oranını düşürdüğü gösterilmiştir (147, 148). Çıkarılan SLN'nin patolojik değerlendirmesinin standardizasyonu, bu tekniğin doğru kullanımı için kritiktir. Sentinel lenf düğümleri genellikle 3 mm aralıklarla dilimler halinde şeklinde kesilir. Her bölümden, her biri 50 mcm aralıklı iki parafine gömülü dilimler oluşturulur. Bir dilimi genellikle hematoksin ve eozin (H&E) için boyanır ve diğeri immünohistokimya boyaması için ayrılır. İlk H&E diliminde metastatik hastalık tanımlanmadıysa, rezerve dilim genellikle sitokeratin AE1 ve AE3 için boyanır (149).

2.17.2. Kemoterapi

Günümüzde sadece 3 sitotoksik ilacın etkinliği gösterilmiştir; doksorubisin, sisplatin ve paklitaksel. Bu ajanlarla gerçekleştirilen kemoterapi, ileri evre endometrium kanseri için seçilecek adjuvan tedavi olmalıdır. 273 olgudan oluşan randomize bir faz III GOG çalışmasında; 7 kür paklitaksel + adriamisin + sisplatin kombine uygulamasının, doksorubisin ve sisplatin kombinasyonundan daha üstün olduğu; ancak özellikle periferik nöropati riskindeki artışla beraber toksisitesi artmış olarak bulunduğu belirtilmiştir. Bunun dışında, Paklitaksel ve Karboplatin kombinasyonu ileri evre endometrium kanserinde etkili bir seçenektir (150).

2.17.3. Radyoterapi

Radyoterapi lokal nüksü azaltsa da genel sağkalımı iyileştirmemektedir. Adjuvan radyoterapi endikasyonu risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Düşük riskli hastalık (stage I, grade 1 veya 2 myometrial invazyonu olmayan veya yüzeysel invazyonu olanlarda) adjuvan radyoterapi gerekmez. 621 kadının dahil edildiği bir çalışmada, hastalara

postoperatif dönemde vajinal brakiterapi uygulandığında genel sağkalıma bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (151).

Pelvik eksternal radyoterapi (EBRT) uygulanan hastalarda sekonder kanser riski ve radyoterapiye bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Vajinal brakiterapi (VBT) pelvik eksternal radyoterapiden daha az toksisiteye sahiptir. Uterusa sınırlı hastalığa sahip 560 olgu içeren bir çalışmada; pelvik eksternal radyoterapinin sağkalımı uzatmadığı, sekonder malignite riskini artırdığı ve ciddi komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (152).

PORTEC-1 çalışmasında, çoğu pelvik relapsın vajinal kubbeye yerleştiği izlenmiş (% 75) ve bu oranın daha önce radyasyon tedavisi almamış kadınlarda yüksek olduğu bulunmuş (153). Birçok çalışmada da yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapinin önemi araştırılmıştır. PORTEC-2 çalışmasında, yüksek/orta risk faktörlü 427 kadına uygulanan adjuvan eksternal pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapi karşılaştırdı (154). Bu çalışmada vajinal brakiterapinin minimum yan etki ve önemli ölçüde daha iyi yaşam kalitesinin yanında vajinal rekürrensin önlenmesinde de çok iyi sonuçlara (Hem eksternal pelvik radyoterapi hem de vajinal brakiterapi grupları için 5 yılda <% 2) sahip olduğunu gösterdi.

Özellikle, grade 1–2 tümörler ve %50'den fazla myometrial invazyonu olmayan veya tek risk faktörüne sahip olanlar için adjuvan radyoterapi önerilmemektedir. Yüksek/orta risk faktörlerine sahip hastalar için (en azından faktörlerden ikisi: yaş >60, derin myometrial invazyon, grade 3, seröz veya berrak hücre histolojisi, LVSI); tek başına vajinal brakiterapi yaşam kalitesini etkilemeden mükemmel vajinal kontrol sağlaması nedeniyle eksternal pelvik radyoterapiye tercih edilir. Yüksek riskli stage I – II hastalığı (grade 3 ve derin invazyon ve/veya LVSI, kötü histolojiler, kötü moleküler faktörler) olan hastalarda eksternal pelvik radyoterapi standart olmaya devam ediyor

2.17.4. Progesteron

Geçmişte progesteron tedavisinin kullanımı yaygın olmasına rağmen, toplam 3339 kadını kapsayan altı randomize çalışmanın bir meta-analizinde, endometrial kanserde adjuvan progestojen tedavisinin surviye bir etkisi olmadığı sonucu çıkmıştır (155). Bununla birlikte, hormonoterapi grade 1 ve/veya ER/PR reseptörü pozitif hastalığı olan kadınlarda metastatik hastalığın uzun süreli remisyonunu sağlayabilir. Mümkünse,

hormon reseptör durumu değişebileceğinden ER/PR durumu, tekrarlayan tümörün biyopsisinde belirlenmelidir (156).

2.17.5. Risk Gruplarına Göre Tedavi

2.17.5.1. Düşük risk grubu :

Endometrioid histoloji, Grade 1 veya 2 olgular, hastalığın endometriuma sınırlı olduğu olgular, Evre IA hastalık, yüzeysel invazyon izlenen vakalarda; cerrahi tedavi standart tedavidir ve genelde prognozları çok iyidir. Adjuvan tedavi sıklıkla önerilmemektedir. Fertilite isteği olanlarda adjuvan tedavi olarak progesteron kullanılabilir. Primer cerrahi sırasında evrenmemiş düşük riskli hastalarda lenf nodu tutulum ihtimali %5'in altında olduğu için yeniden evreleme önerilmemektedir. Düşük risk grubunda nüks riski düşüktür ve prognoz genelde çok iyidir. Beş yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (157).

2.17.5.2. Orta risk grubu :

Myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG), orta riskli grubu yüksek orta ve düşük orta olmak üzere iki alt başlıkta değerlendiren kriterler belirlemiştir. Yüksek orta riskli grup yaş ve üç patolojik faktöre (derin myometrial invazyon, grade II veya III histoloji ve LVSI olması) göre belirlenmektedir. Yaş>70 ise bir risk faktörü, yaş 50-69 arası ise iki risk faktörü, yaştan bağımsız her üç risk faktörü mevcut hastalar yüksek orta riskli gruba dahil edilmektedir (121).

Düşük orta riskli grubu ise yüksek orta riskli grup kriterlerine uymayan hastalar oluşturur. Yüksek orta riskli grup için adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Radyoterapi lokal nükslerde etkin olsa da uzak nükslerde etkisizdir. Buna göre de kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanılmasını öneren merkezler vardır. Bazı çalışmalarda derin invazyon gösteren, grade 3 olan veya LVSI'sı olan yüksek orta riskli grupta kombine modalitenin, uzak ve/veya lokal nüksü azaltarak sonuçları iyileştirdiği gösterildiğinden, adjuvan kemoradyasyon kullanılabilir.

2.17.5.3. Yüksek risk grubu :

Hangi evrede olmasından bağımsız olarak; seröz, berrak hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Seröz veya berrak hücreli endometrium kanserleri oldukça agresif seyreden tümörlerdir. Beş yıllık sağkalım oranı seröz tümörler için %45, berrak hücreli tümörler için %65 ve endometrioid tümörler için ise %91 rapor edilmiştir .Yüksek riskli grup için kanıta dayalı verilerin yetersizliği nedeniyle net bir tedavi kılavuzu yoktur. Evre III cerrahi tedaviye aday olmayan hastalar rekürren veya metastatik endometrium kanseri gibi tedavi edilmelidir.

Seröz tip evre IA myometrial invazyonu olmayan hastalara adjuvan kemoterapi vermeden sadece vajinal brakiterapi verilmesi önerilmektedir (158). Myometrial invazyonu olan seröz tip evre IA veya IB hastalara adjuvan kemoterapi+radyoterapi uygulanır (159). Evre II seröz tip hastalarda da adjuvan kemoterapi+radyoterapi yapılır.

Adjuvan kt faydaları:

- Nüks oranını kemoterapi almayan hastalara kıyasla önemli oranda azaltır (%50'a karşın %10).
- Beş yıllık progresyonsuz sağkalımı önemli oranda iyileştirir (%41'a karşın %86).
- Genel sağkalımı iyileştirir (%64'a karşın %88).

Evre I ve II berrak hücreli karsinomda vajinal brakiterapi önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi de bazı merkezler tarafından önerilmesine rağmen etkisini gösteren kanıta dayalı veri bulunmamaktadır (160). Tümörün uterusun dışında, pelvik yayılımı mevcut olan evre III hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA POPULASYONU

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2020 - 2021 yılları arasında endometrial karsinom ön tanısıyla opere edilen 24 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Pandemi nedeniyle operasyonu ertelenen ve bu nedenle preop neoadjuvan kemoterapi alan 1 hasta, intraoperatif komplikasyon nedeniyle nodal durumun optimal incelenemediği 1 hasta ve ek olarak serviks karsinomunun de eşlik ettiği 1 hasta çalışma dışı bırakıldığından veriler 21 hasta üzerinden hesaplandı. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından onay alındı. Çalışma verileri intraoperatif inceleme ve sonrasında Hastane bilgi sistemi (HIS) üzerinden değerlendirildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Endometrial karsinom tanısı almış hastalar içerisinde;

- * Daha önce servikal cerrahi geçirmemiş,
- * Neoadjuvan kemoterapi almamış,
- * Pelvik radyoterapi öyküsü olmayan,
- * Bilinen başka malignitesi olmayan,
- * Uterin sarkom tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

- * Preoperatif endometrial karsinom histolojik tanısı almamış hastalar.
- * Servikal cerrahi öyküsü olan hastalar
- * Neoadjuvan kemoterapi öyküsü olan hastalar
- * Pelvik radyoterapi öyküsü olan hastalar
- * Bilinen başka malignitesi olan hastalar
- * Uterin sarkom tanısı olan hastalar

3.4. OPERASYON YÖNTEMİ

Tüm operasyonlar genel anestezi altında ve alçak dorsolitotomi pozisyonunda gerçekleştirildi. Hasta hazırlandı ve örtüldü ve mesaneye Foley kateteri yerleştirildi.

Serviks 3 ve 9 hizasına 20 Gauge spinal iğnesi yardımıyla, 2 ml metilen mavisinin serum fizyolojik ile 10 ml'ye sulandırılmasıyla elde edilen karışım; yüzeysel ve derin servikal stromaya 1'er cc olarak toplamda 4 cc enjekte edildi. Laparoskopik olarak gerçekleştirilen vakalarda; umblikusa yapılan mini insizyonun ardından veress yardımıyla batına girildi. Hava ve sıvı testinin ardından batında olduğuna kanaat getirildiğinde CO2 insuflasyonu yapıldı. Batın içi basıncı yaklaşık 20 mmHg olduğunda veress iğnesi çıkartılarak aynı insizyondan kamera için 1 adet 10 mm trokar yerleştirildi. 3 adet 5 mm'lik trokarlar ise kamerayla direkt gözlem altında, 2 adet solda, 1 adet sağda olmak üzere alt abdomene yerleştirildi. Trokarların yerleştirilmesinden sonra basınç 14 mmHg'a düşülerek operasyona bu şekilde devam edildi. Uterin manipülatör olarak V-care (Conmed, USA) kullanıldı. Anestezi hekimi tarafından batın içi basınç artışına izin verilmeyen hastalarda göbek üstü ve göbek altı median abdominal insizyon tercih edilerek batın ön duvar anatomik katları açılarak batın içine girildi. Her iki teknikle de batın içine girildikten sonra hasta trendelenburg pozisyonuna alındı. Batın içi eksplere edildikten sonra bilateral tuba uterinalar bipolar yardımıyla koagüle edilip pelvisten yıkama sıvısı alınmasının ardından, round ligament tutuldu ve ultrasonografik enerji yardımıyla kesildi. Ligamentum latum yaprakları aralandı, üreter trasesi izlenerek üreterin lateralinde ve eksternal iliak damarların medialinde kalınarak lenf nodu istasyonuna gelindi. 60 dk içinde önce sol, sonra da sağ tarafta aynı işlem yapıldı ve pelvik-obturator lenf nodu istasyonlarına gelinerek lenf nodları incelendi. Bulunan sentinel lenf nodu eksize edildikten sonra ultrastaging yapılmak üzere patolojiye gönderildi ve lenfadenektomiye devam edilerek tamamlandı. Ardından histerektomiye geçildi. Uterus intraoperatif frozen incelemeye gönderildi. Frozen sonucuna göre devam etmekte olan operasyonun şekline karar verildi.

Ameliyat aynı iki operatör öncülüğünde gerçekleştirildi.

3.5. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sentinel lenf nodu saptanan hastalarda materyal, formolle muamele edilmeden taze bir şekilde 10 dakika içerisinde patolojiye teslim edildi. Patolojiye teslim edildikten sonra hastanemizde Patoloji kliniği tarafından materyale uygulanan işlemler sırasıyla aşağıda özetlenmiştir.

* Frozen kaydı alındıktan sonra makroskopik inceleme,

- * Fiksasyon ve yaklaşık -30 derecede dondurma işleminden sonra, 4 mikron kalınlığında traşlanan kesitlerin 4 farklı lama yerleştirilmesi ve etiketleme,
- * Dokunun lama sabitlenmesi için kısa süreli alkolle muamele,
- * Sepete dizilen lamaların Hemotoksilen&Eozin ile boyanması (Sırasıyla; çeşme suyu, hemotoksilen, çeşme suyu, alkol, eozin, alkol, aseton, ksilen),
- * Balsam sonrası lamelle kapatılan materyalin patoloğa iletilmesi şeklindedir.

Materyaller 3 patolog tarafından; sentinel lenf nodu ultrastagingi, lenf nodlarının tutulumu, myometrial invazyon, grade, tümör çapı, histolojik tip ve servikal tutulum açısından değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 2020 - 2021 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 21 kadın olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 33 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama $55,43 \pm 9,23$ yıldır; %47,6'sı (n=10) 55 yaşın altında iken, %52,4'ü (n=11) 55 yaş ve üzerindedir.

Tablo 4.1. : Demografi Özelliklerin Dağılımı

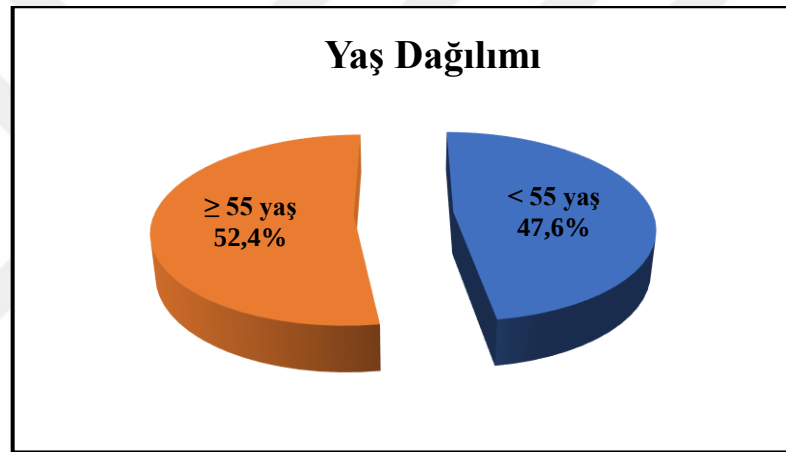
		n	%
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	33-70 (56)	
	<i>Ort±Ss</i>	$55,43 \pm 9,23$	
	< 55 yaş	10	47,6
	≥ 55 yaş	11	52,4
Gravida	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-10 (3)	
	<i>Ort±Ss</i>	$3,81 \pm 2,42$	
Parite	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-9 (3)	
	<i>Ort±Ss</i>	$3,05 \pm 2,13$	
Kilo (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-160 (82)	
	<i>Ort±Ss</i>	$91,00 \pm 26,18$	
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	145-179 (155)	
	<i>Ort±Ss</i>	$157,33 \pm 8,25$	
BMI (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	24-64,9 (34,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	$36,85 \pm 10,29$	
Obezite	Yok (BMI < 30 kg/m²)	5	23,8
	Var (BMI ≥ 30 kg/m²)	16	76,2
Sigara kullanımı	Yok	18	85,7
	Var	3	14,3
Menopoz	Yok	5	23,8
	Var	16	76,2
Dahili hastalık	Yok	7	33,3
	Var	14	66,7
Şikayet	Yok	2	9,5
	Lekelenme	3	14,3
	Postmenopozal kanama	16	76,2

Gravida sayıları 1 ile 10 arasında değişmekte olup, medyan 3 gravidadır; parite sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, medyan 3 paritedir.

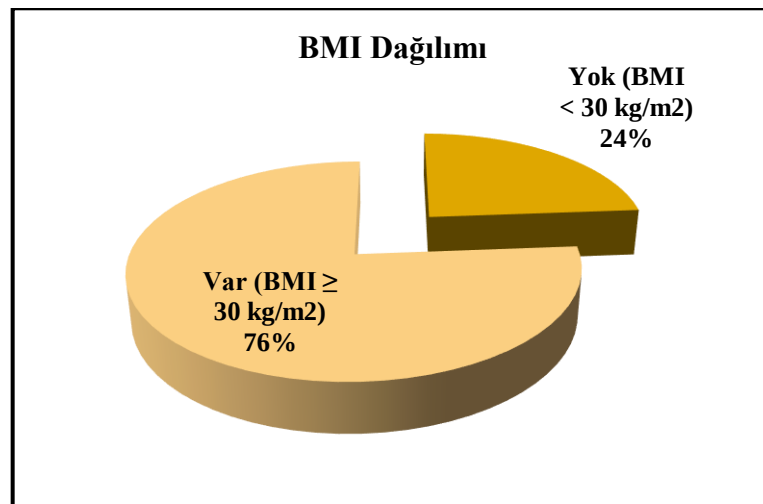
Kilo ölçümleri 60 ile 160 kg arasında değişmekte olup, ortalama $91,00 \pm 26,18$ kg; boy uzunlukları 145 ile 179 cm arasında değişmekte olup, ortalama $157,33 \pm 8,25$ cm'dir. BMI ölçümleri 24 ile $64,9 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $36,85 \pm 10,29 \text{ kg/m}^2$ 'dir; olguların %76,2'sinde (n=16) obezite görülmektedir.

Olguların %14,3'ünde (n=3) sigara kullanımı görülmektedir.

Çalışmaya katılan olguların %76,2'sinde (n=16) menopoza, %66,7'sinde (n=14) dahili hastalık görülmektedir. Olguların %9,5'inin (n=2) şikayeti yokken, %14,3'ünde (n=3) lekelenme ve %76,2'sinde (n=16) postmenopozal kanama görülmektedir.



Şekil 4.1. : Katılımcıların yaş dağılımı



Şekil 4.2. : Katılımcıların BMI dağılımı

Tablo 4.2. : Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
PC Histoloji	Endometrioid tip	20	95,2
	Seröz tip	1	4,8
PC histolojik grade	Grade 1	13	61,9
	Grade 2	6	28,6
	Grade 3	2	9,5
PC nükleer grade	Grade 1	6	28,6
	Grade 2	13	61,9
	Grade 3	2	9,5
PC figo grade	Grade 1	12	57,1
	Grade 2	6	28,6
	Grade 3	3	14,3
Sentinel lenf nodu	Yok	14	66,7
	Var	7	33,3
Sentinel lenf nodu taraf (n=7)	Unilateral	2	28,6
	Bilateral	5	71,4
Sentinel lenf nodu frozen (n=7)	Negatif	4	57,1
	İzole tümör hücre	1	14,3
	Makro metastaz	2	28,6
Tümör histolojik grade	Grade 1	9	42,9
	Grade 2	10	47,6
	Grade 3	2	9,5
Tümör nükleer grade	Grade 1	2	9,5
	Grade 2	15	71,5
	Grade 3	4	19,0
Tümör figo grade	Grade 1	9	42,9
	Grade 2	8	38,1
	Grade 3	4	19,0
LVSİ	Yok	14	66,7
	Var	7	33,3
Crx tutulum	Yok	19	90,5
	Var	2	9,5

Adneksiyal tutulum	Yok	20	95,2
	Var	1	4,8
Periton sitoloji	Yok	21	100,0
Serozal invazyon	Yok	20	95,2
	Var	1	4,8
Myometrial invazyon oranı	< 1/2	12	57,1
	> 1/2	9	42,9
Laparatomik/ Laparoskopik	Laparotomi	9	42,9
	Laparoskopi	12	57,1
Lenf nodu diseksiyonu	Bplnd	9	42,9
	Bpplnd	12	57,1
Tümör çapı (mm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-70 (25)	
	<i>Ort±Ss</i>	30,95±16,46	
	< 20 mm	5	23,8
	≥ 20 mm	16	76,2
	< 30 mm	13	61,9
	≥ 30 mm	8	38,1
Figo new stage	IA	9	42,9
	IB	5	23,8
	II	2	9,5
	IIIA	1	4,8
	IIIC1	2	9,5
	IIIC2	2	9,5
Postop komplikasyon	Yok	15	71,4
	Var	6	28,6

Olguların PC histoloji sonuçları incelendiğinde; %95,2'sinde (n=20) endometrioid tip, %4,8'inde (n=1) seröz tip olduğu görülmektedir. PC histolojik grade incelendiğinde; %61,9'unun (n=13) grade 1, %28,6'sının (n=6) grade 2 ve %9,5'inin (n=2) grade 3 olduğu görülmektedir. PC nükleer grade incelendiğinde; %28,6'sının (n=6) grade 1, %61,9'unun (n=13) grade 2 ve %9,5'inin (n=2) grade 3 olduğu görülmektedir. PC figo grade incelendiğinde; %57,1'inin (n=12) grade 1, %28,6'sının (n=6) grade 2, %14,3'ünün (n=3) grade olduğu görülmektedir.

Olguların %33,3'ünde (n=7) Sentinel lenf nodu görülmektedir; %28,6'sı (n=2) unilateral ve %71,4'ü (n=5) bilateral taraftadır. Frozen sonuçlarına göre %57,1'i (n=4) negatif, %14,3'ü (n=1) izole tümör hücresi ve %28,6'sı (n=2) makrometastaz olduğu belirlenmiştir.

Tümör histolojik grade incelendiğinde; %42,9'unun (n=9) grade 1, %47,6'sının (n=10) grade 2 ve %9,5'inin (n=2) grade 3 olduğu görülmektedir. Tümör nükleer grade incelendiğinde; %9,5'inin (n=2) grade 1, %71,5'inin (n=15) grade 2 ve %19,0'unun (n=4) grade 3 olduğu görülmektedir. Tümör figo grade incelendiğinde; %42,9'unun (n=9) grade 1, %38,1'inin (n=8) grade 2 ve %19,0'unun (n=4) grade 3 olduğu görülmektedir.

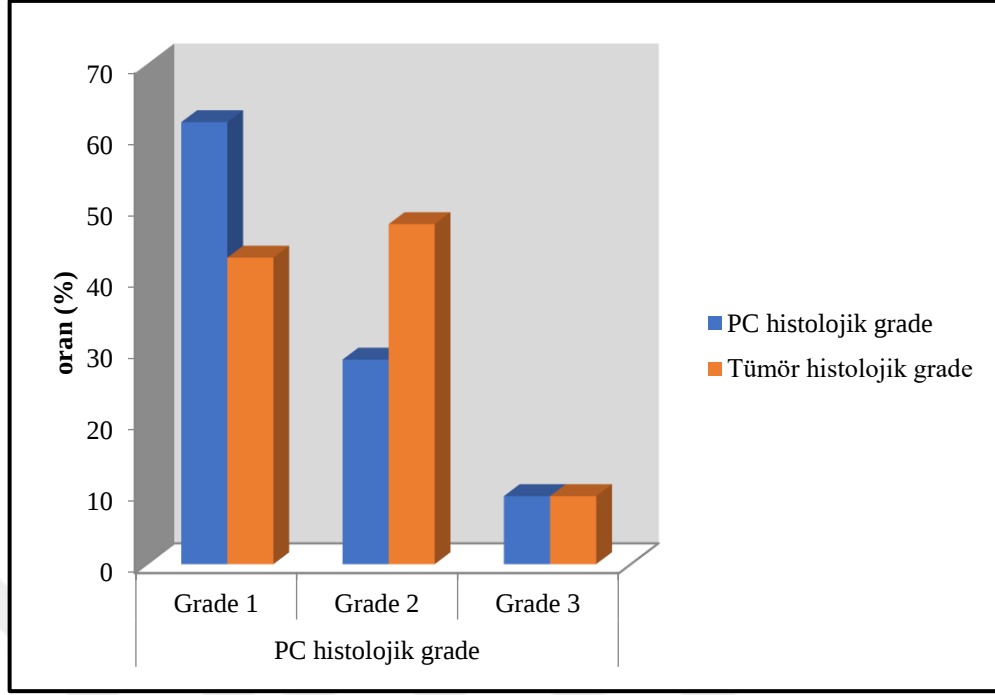
Olguların %33,0'ünde (n=7) LVSI, %9,5'inde (n=2) Crx tutulum, %4,8'inde (n=1) Adneksiyal tutulum, %4,8'inde (n=1) Serozal invazyon görülmektedir.

Myometrial invazyon oranları incelendiğinde; %57,1'inin (n=12) $<1/2$, %42,9'unun (n=9) $>1/2$ olduğu görülmektedir. Olguların %42,9'una (n=9) Laparotomi ve %57,1'ine (n=12) Laparoskopi yöntemi uygulanmıştır. Lenf nodu diseksiyonu incelendiğinde; %42,9'unda (n=9) Bplnd ve %57,1'inde (n=12) Bpplnd olduğu görülmektedir.

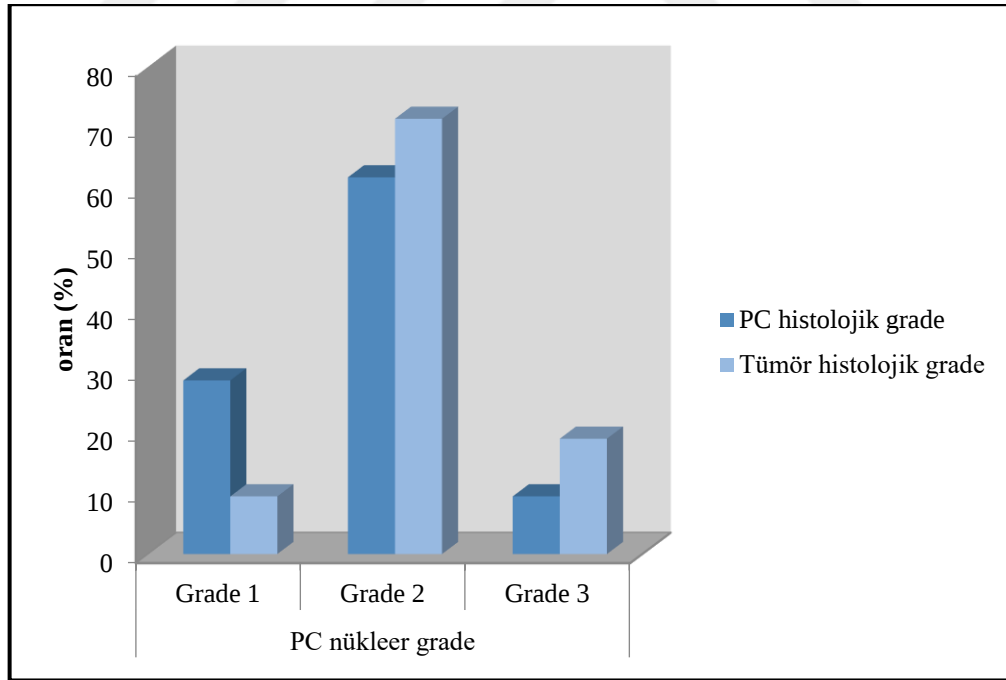
Tümör çapları 15 ile 70 mm arasında değişmekte olup, ortalama $30,95 \pm 16,46$ mm ve medyan 25 mm'dir. Olguların %23,8'inin (n=5) 20 mm'inin altında iken, %76,2'sinin (n=16) 20 mm ve üzerindedir; %61,9'unun (n=13) 30 mm'inin altında iken, %38,1'sinin (n=8) 30 mm ve üzerindedir.

Figo new stage incelendiğinde; olguların %42,9'unun (n=9) IA, %23,8'unun (n=5) IB, %9,5'inin (n=2) II, %4,8'inin (n=1) IIIA, %9,5'inin (n=2) IIIC1, %9,5'inin (n=2) IIIC2 olduğu görülmektedir.

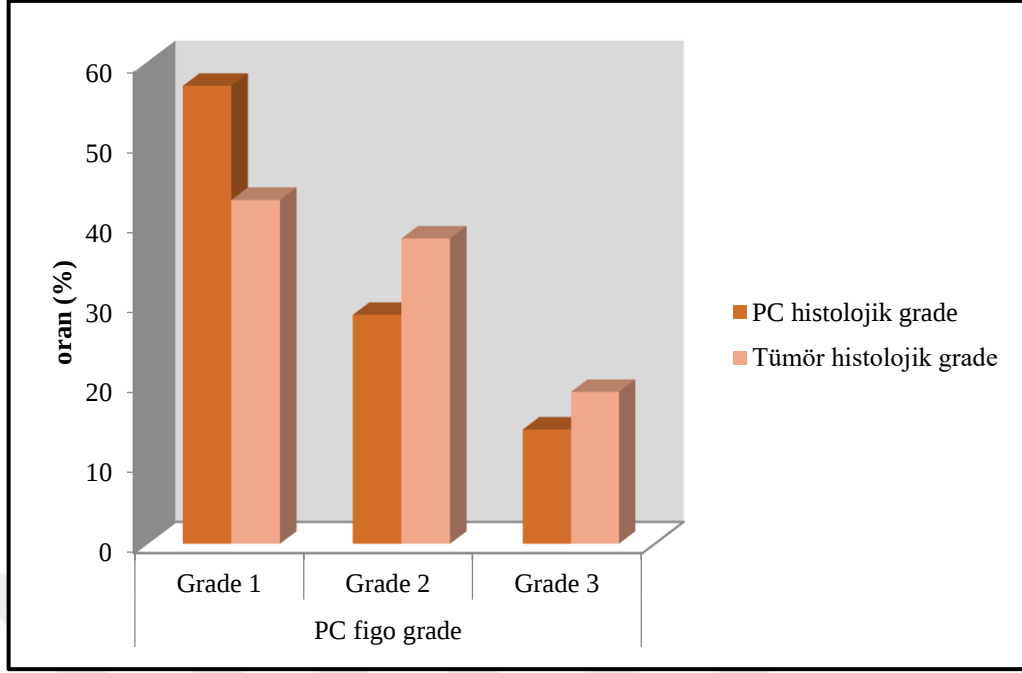
Postop komplikasyon olguların %28,6'sında (n=6) görülmektedir.



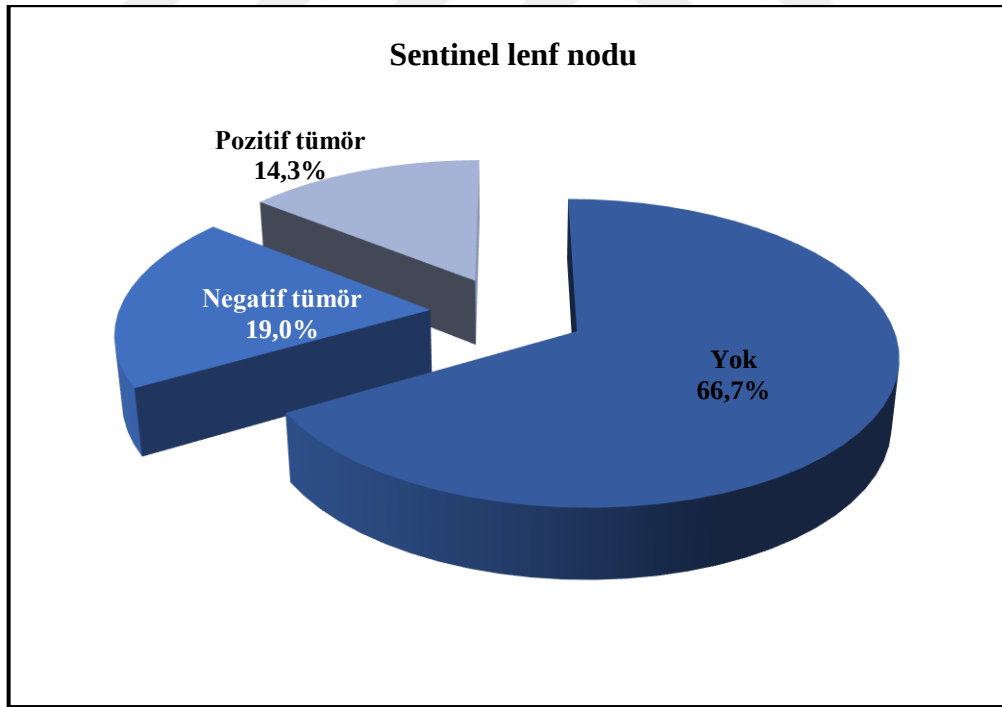
Şekil 4.3. : PC ve tümörde histolojik grade dağılımı



Şekil 4.4. : PC ve tümörde nükleer grade dağılımı



Şekil 4.5. : PC ve tümörde Figo grade dağılımı



Şekil 4.6. : Sentinel Lenf nodu dağılımı

Tablo 4.3. : Cerrahi Sonuçların Dağılımı

		n	%
Ca125 (n=13)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8,1-86,7 (15,4)	
	<i>Ort±Ss</i>	31,72±28,07	
Operasyon süresi (dk)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	150-420 (240)	
	<i>Ort±Ss</i>	246,43±65,39	
Lenf nodu istasyonu geliş saati (dk)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-75 (35)	
	<i>Ort±Ss</i>	39,10±14,33	
Toplam Lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-90 (39)	
	<i>Ort±Ss</i>	39,29±19,46	
Sağ pelvik lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-34 (14)	
	<i>Ort±Ss</i>	14,48±7,20	
Sol pelvik lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-33 (14)	
	<i>Ort±Ss</i>	13,24±6,99	
Sağ pelvik met	Yok	20	95,2
	Var	1	4,8
Sol pelvik met	Yok	19	90,5
	Var	2	9,5
Paraaortik lenf nodu	Yok	9	42,9
	Var	12	57,1
Paraaortik lenf nodu sayısı (n=12)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-37 (20,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	20,42±10,10	
Metastatik paraaortik LND	Yok	18	85,7
	Var	3	14,3
Toplam metastatik LND	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-3 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,29±0,72	

Hastane yatış süresi (gün)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-11 (4)	
	<i>Ort±Ss</i>	4,10±2,43	
YBÜ	Yok	12	57,1
	Var	9	42,9
YBÜ(gün) (n=9)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-4 (1)	
	<i>Ort±Ss</i>	1,67±1,12	

Ca125 ölçümleri 8,1 ile 86,7 arasında değişmekte olup, ortalama $31,72 \pm 28,07$ ve medyan 15,4'dür.

Operasyon süreleri 150 ile 420 dk arasında değişmekte olup, ortalama $246,43 \pm 65,39$ dakikadır.

Lenf nodu istasyonu geliş saati 15 ile 75 dakika arasında değişmekte olup, ortalama $39,10 \pm 14,33$ dakikadır.

Toplam lenf nodu sayısı 3 ile 90 arasında değişmekte olup, ortalama $39,29 \pm 19,46$ 'dır; sağ pelvik lenf nodu sayısı 1 ile 34 arasında değişmekte olup, ortalama $14,48 \pm 7,20$ ve sol pelvik lenf nodu sayısı 2 ile 33 arasında değişmekte olup, ortalama $13,24 \pm 6,99$ 'dur.

Olguların %4,8'inde (n=1) sağ pelvik metastazı, %9,5'inde (n=2) sol pelvik metastazı saptanmıştır.

Olguların %57,1'inde (n=12) paraaortik lenf nodu görülmektedir; paraaortik lenf nodu sayısı 1 ile 37 arasında değişmekte olup, ortalama $20,42 \pm 10,10$ 'dir. Olguların %14,3'ünde (n=3) metastatik paraaortik lenf nodu görülmektedir; toplam metastatik lenf nodu sayısı 0 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalama $0,29 \pm 0,72$ 'dir.

Hastane yatış süreleri 2 ile 11 gün arasında değişmekte olup, ortalama $4,10 \pm 2,43$ gündür.

Olguların %42,9'unda (n=9) yoğun bakım ünitesinde yatış görülmektedir; yoğun bakım yatış süreleri 1 ile 4 gün arasında değişmekte olup, ortalama $1,67 \pm 1,12$ gündür.

Tablo 4.4. : Figo new stage ile BMI karşılaştırması

Figo.new.stage	N	BMI				
		Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
IA	9	40,8645	11,94807	36,0000	24,97	64,91
IB	5	31,2485	5,03873	31,3660	24,00	36,26
II	2	44,4821	17,60817	44,4821	32,03	56,93
IIIA	1	35,5556	.	35,5556	35,56	35,56
IIIC1	2	31,5378	4,79405	31,5378	28,15	34,93
IIIC2	2	32,0527	3,77299	32,0527	29,38	34,72
Total	21	36,8464	10,29103	34,7656	24,00	64,91

Tablo 4.5. : Laparotomi ve Laparoskopiye Göre Değerlendirilmeler

			Laparotomi (n=9)	Laparoskopi (n=12)	p
			n (%)	n (%)	
Operasyon (dk)	süresi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	150-420 (240)	150-300 (240)	^a 0,808
		<i>Ort±Ss</i>	257,78±85,15	237,92±48,12	
Hastanede süresi (gün)	yatış	<i>≤2 gün</i>	2 (33,3)	4 (66,7)	^b 0,659
		<i>>2 gün</i>	7 (46,7)	8 (53,3)	
Toplam Lenf sayısı	nodu	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-90 (45)	3-57 (27)	^a 0,049*
		<i>Ort±Ss</i>	50,11±17,45	31,17±17,29	
Yoğun bakım yatışı	Yok		5 (41,7)	7 (58,3)	^b 1,000
	Var		4 (44,4)	5 (55,6)	
Postop Komplikasyon	Yok		5 (40,0)	9 (60,0)	^b 1,000
	Var		3 (50,0)	3 (50,0)	
^a Mann Whitney U Test			^b Fisher's Exact Test		[*] p<0,05

Operasyon süresi ve hastanede yatış süresi Laparotomi ve laparoskopi düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Yoğun bakım yatışı ve postop komplikasyon görülme oranları da Laparotomi ve laparoskopi düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Toplam lenf nodu sayısı laparotomi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.6. : Demografik Özelliklere Göre Sentinel Lenf Nodu Oranlarının Değerlendirilmesi

		Sentinel lenf nodu		<i>p</i>
		Yok (n=14)	Var (n=7)	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	44-70 (60)	33-62 (48)	^a0,014*
	<i>Ort±Ss</i>	59,00±7,11	48,29±9,23	
Gravida	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-10 (4)	1-4 (2)	^a0,033*
	<i>Ort±Ss</i>	4,57±2,5	2,29±1,38	
Parite	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-9 (3)	0-4 (2)	^a0,028*
	<i>Ort±Ss</i>	3,71±2,2	1,71±1,25	
BMI (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	24-56,9 (35,2)	25-64,9 (33,2)	^a0,332
	<i>Ort±Ss</i>	37,08±8,84	36,38±13,54	
Sigara kullanımı	Yok	12 (66,7)	6 (33,3)	^b1,000
	Var	2 (66,7)	1 (33,3)	
Menopoz	Yok	1 (20)	4 (80,0)	^b0,025*
	Var	13 (81,3)	3 (18,8)	
Dahili hastalık	Yok	3 (42,9)	4 (57,1)	^b0,156
	Var	11 (78,6)	3 (21,4)	
Şikayet	Yok	0 (0)	2 (100)	^a0,025*
	Lekelenme	1 (33,3)	2 (66,7)	
	Postmenopozal kanama	13 (81,3)	3 (18,8)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

^cFisher Freeman Halton Exact

* $p<0,05$

Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,014$; $p<0,05$); Sentinel lenf nodu görülenlerin yaşları daha küçüktür.

Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların gravida sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,033$; $p<0,05$); Sentinel lenf nodu görülenlerin gravida sayıları daha düşüktür.

Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların parite sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,028$; $p<0,05$); Sentinel lenf nodu görülenlerin parite sayıları daha düşüktür.

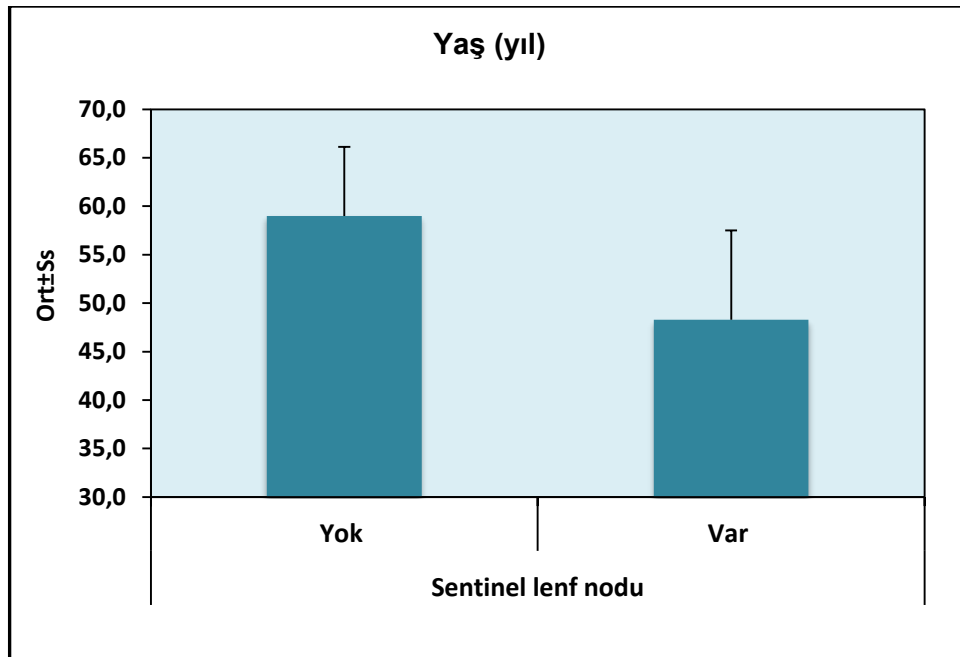
Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sigara kullanım durumlarına göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

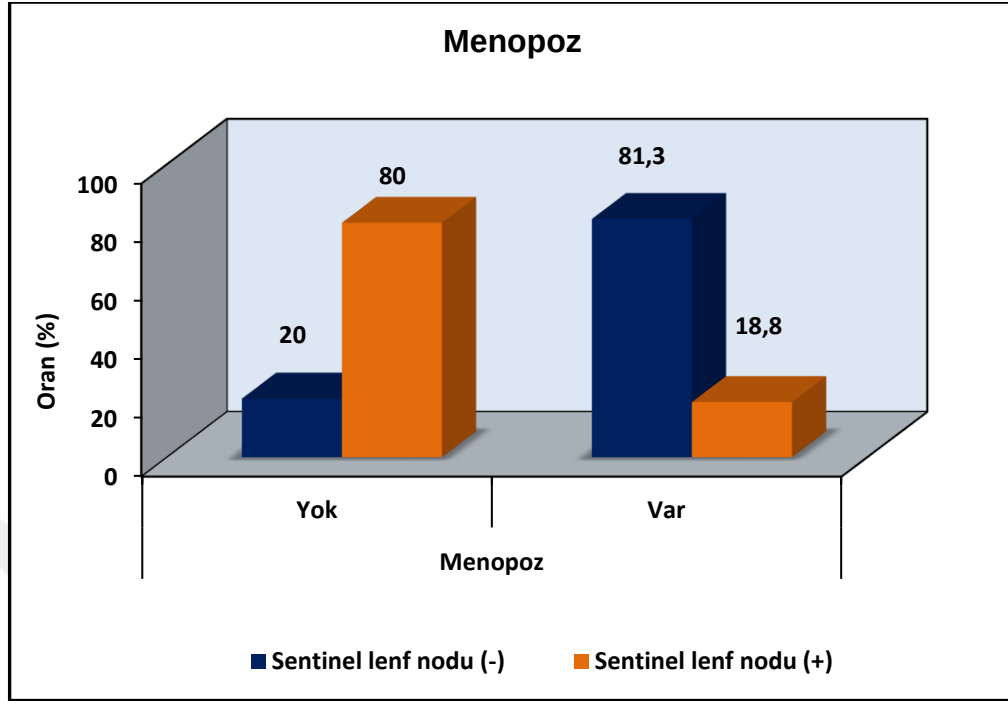
Menopoz görülme durumlarına göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,025$; $p<0,05$); menopoz görülenlerde Sentinel lenf nodu görülme oranı daha düşüktür.

Dahili hastalık varlığına göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

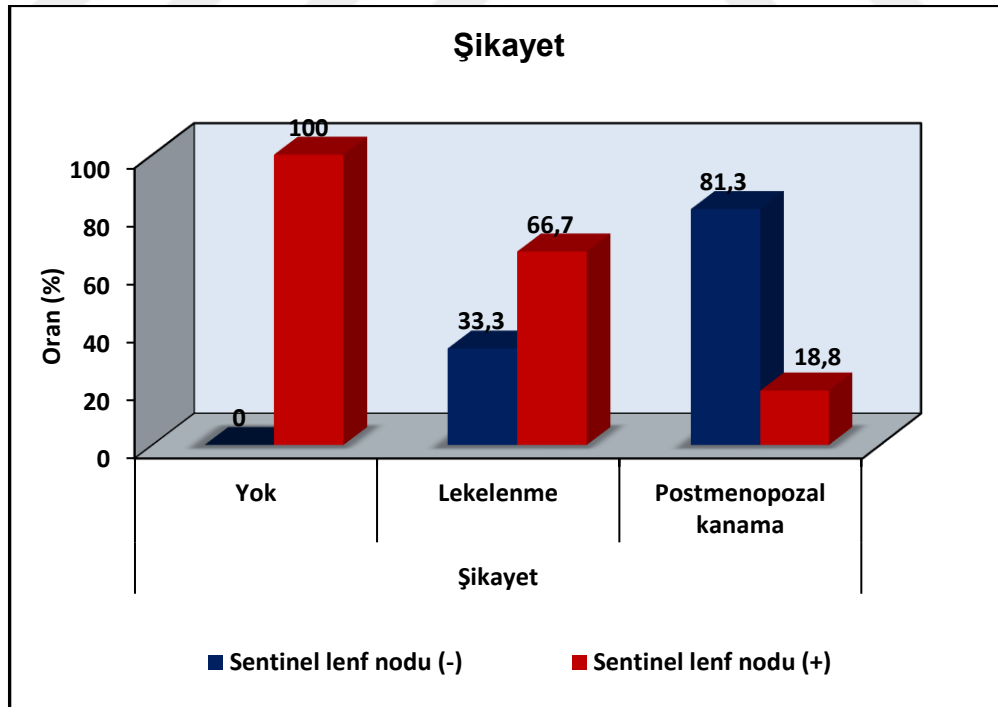
Şikayetlerine göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,025$; $p<0,05$); postmenopozal kanama görülenlerde Sentinel lenf nodu görülme oranı daha düşüktür.



Şekil 4.7. : Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre olguların yaşların dağılımı



Şekil 4.8. : Menopoz görülme durumlarına göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları dağılımı



Şekil 4.9. : Şikayetlerine göre olgularda sentinel lenf nodu görülme oranları dağılımı

Tablo 4.7. : Patoloji Sonuçlarına Göre Sentinel Lenf Nodu Oranlarının Değerlendirilmesi

			Sentinel lenf nodu		p
			Yok (n=14)	Var (n=7)	
			n (%)	n (%)	
PC Histoloji	Endometrioid tip		13 (92,9)	7 (100)	<i>1,000</i>
	Seriz tip		1 (7,1)	0 (0)	
PC histolojik grade	Grade 1		9 (64,3)	4 (57,1)	<i>0,513</i>
	Grade 2		3 (21,4)	3 (42,9)	
	Grade 3		2 (14,3)	0 (0)	
PC nükleer grade	Grade 1		2 (14,3)	4 (57,1)	<i>0,217</i>
	Grade 2		10 (71,4)	3 (42,9)	
	Grade 3		2 (14,3)	0 (0)	
PC figo grade	Grade 1		8 (57,1)	4 (57,1)	<i>0,465</i>
	Grade 2		3 (21,4)	3 (42,9)	
	Grade 3		3 (21,4)	0 (0)	
Tümör histolojik grade	Grade 1		6 (42,9)	3 (42,9)	<i>1,000</i>
	Grade 2		7 (50)	3 (42,9)	
	Grade 3		1 (7,1)	1 (14,3)	
Tümör nükleer grade	Grade 1		1 (7,1)	1 (14,3)	<i>0,464</i>
	Grade 2		11 (78,6)	4 (57,1)	
	Grade 3		2 (14,3)	2 (28,6)	
Tümör figo grade	Grade 1		6 (42,9)	3 (42,9)	<i>1,000</i>
	Grade 2		5 (35,7)	3 (42,9)	
	Grade 3		3 (21,4)	1 (14,3)	
LVSİ	Yok		9 (64,3)	5 (71,4)	<i>1,000</i>

	Var	5 (35,7)	2 (28,6)	
Laparatomik/	Laparotomi	6 (42,9)	3 (42,9)	^b 1,000
Laparoskopik	Laparoskopi	8 (57,1)	4 (57,1)	
Tümör çapı (mm)	< 20 mm	4 (28,6)	1 (14,3)	^a 0,624
	≥ 20 mm	10 (71,4)	6 (85,7)	
Tümör çapı (mm)	< 30 mm	8 (57,1)	5 (71,4)	^a 0,656
	≥ 30 mm	6 (42,9)	2 (28,6)	
Figo new stage	IA	5 (35,7)	4 (57,1)	^a 0,406
	IB	4 (28,6)	1 (14,3)	
	II	2 (14,3)	0 (0)	
	IIIA	1 (7,1)	0 (0)	
	IIIC1	1 (7,1)	1 (14,3)	
	IIIC2	1 (7,1)	1 (14,3)	
Toplam Lenf nodu sayısı	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	14-57 (38)	3-90 (45)	^a 0,576
	<i>Ort±Ss</i>	37,21±15,32	43,43±26,90	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

^cFisher Freeman Halton Exact

PC histoloji, PC histolojik grade, PC nükleer grade ve PC figo grade düzeylerine göre sentinel lenf nodu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tümör histolojik grade, tümör nükleer grade ve tümör figo grade düzeylerine göre sentinel lenf nodu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

LVSI, Laparatomik/ Laparoskopik ve Figo new stage düzeylerine göre sentinel lenf nodu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tümör çapı 20 mm ve 30 mm düzeylerine göre de sentinel lenf nodu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Sentinel lenf nodu görülme durumlarına göre toplam Lenf nodu sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. : Sentinel Lenf Nodu Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
yok	14	66,7	66,7	66,7
negatif tümör	4	19,0	19,0	85,7
pozitif tümör	3	14,3	14,3	100,0
Total	21	100,0	100,0	

Tablo 4.9. : Postop Komplikasyona Göre Değerlendirilmeler

		Postop Komplikasyon (-) (n=15)	Postop Komplikasyon (+) (n=6)	p
		n (%)	n (%)	
Toplam	Lenf			
nodu sayısı	<i>Min-Mak</i> <i>(Medyan)</i>	14-57 (39)	3-90 (41.5)	^a0,938
	<i>Ort±Ss</i>	38.26±13.63	41.83±31.35	
Metastatik lenf	Yok	12 (70.6)	5 (29.4)	^b1,000
nodu	Var	3 (75.0)	1 (25.0)	

^aMann Whitney U Test

^bFisher's Exact Test

Postop komplikasyona göre toplam lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom; yüksek gelirli ülkelerin en sık görülen jinekolojik malignitesiyken, tüm gelirden ülkelere bakıldığında dünya çapında servikal karsinomdan sonra görülen en sık ikinci malignitedir (35).

EC için ana risk faktörü, progesterin ile karşılanmamış aşırı endojen veya eksojen östrojen ile ilişkili klinik bir senaryonun varlığıdır. Endometrial karsinom vakalarının yüzde 75 ila 90'ı anormal uterin kanama ile kendini gösterir. AUK miktarı, endometrial kanser riski ile iyi bir korelasyon göstermez; ancak, AUK'li hastalarda yaş ve risk faktörleri hastalık olasılığını etkilemektedir.

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların %9,5'inin (n=2) şikayeti yokken, %14,3'ünde (n=3) lekelenme ve %76,2'sinde (n=16) postmenopozal kanama görülmektedir. %66,7'sinin dahili hastalığı (HT, DM veya astımdan en az biri) mevcut ve bunların %57'i postmenopozal dönemdedir. Hastaların %14,3'ü aktif sigara içicisi ve bunların da %66,3'ü postmenopozal dönemdedir.

Endometrial kanser vakalarının çoğu 55 yaş ve üzeri hastalarda görülür. Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, endometrial kanserli hastalar arasında postmenopozal kanamanın birleştirilmiş prevalansı, tümör evresine bakılmaksızın yüzde 91 (% 95 CI 87-93) olarak bulunmuştur (162). AUK'li premenopozal hastalarda kanser riski daha azdır, ancak 45 ila 54 yaşları arasındaki hastalar endometrial kanser vakalarının yüzde 17'sini ve 35 ila 44 yaşları arasındaki hastalar ise vakaların yüzde 5'ini oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların yaşları 33 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama $55,43 \pm 9,23$ yıldır; %47,6'sı (n=10) 55 yaşın altında iken, %52,4'ü (n=11) 55 yaş ve üzerindedir. Hastaların %33,3'ü (n=7) 45-54 yaşları arasında, %14,2'si (n=3) ise 45 yaşının altında endometrial karsinom nedeni ile opere edildi.

Yüksek BMI, genç yaşta (<45 yaşında) EC'nin gelişimi ile ilişkilidir (52); yağ dokusunun dağılımı EC riskinde bir faktör olarak görünmemektedir (53); Siyah, Hispanik ve Beyaz hastalarda obezite EC için bir risk faktörü olarak benzer bir rol oynuyor gibi görünmektedir (54) ve EC gelişen ciddi derecede obez hastalar ($VKİ \geq 40 \text{ kg / m}^2$), $VKİ < 30 \text{ kg / m}^2$ olan hastalara kıyasla daha az agresif histolojik alt tipe (endometrioid yüzde 87'ye karşı seröz veya berrak hücre yüzde 75) sahip olma olasılığı daha yüksektir (55).

Buna göre, şiddetli obeziteye sahip hastaların evre I hastalığı (yüzde 77'ye karşı 61) veya düşük dereceli histoloji (yüzde 44'e karşı yüzde 24) ile başvurma olasılığı daha yüksektir.

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların kilo ölçümleri 60 ile 160 kg arasında değişmekte olup, ortalama $91,00 \pm 26,18$ kg; boy uzunlukları 145 ile 179 cm arasında değişmekte olup, ortalama $157,33 \pm 8,25$ cm'dir. BMI ölçümleri 24 ile $64,9 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $36,85 \pm 10,29 \text{ kg/m}^2$ 'dir; olguların %76,2'sinde (n=16) obezite görülmektedir. Evrelere göre bakıldığında hastaların ortalama BMI değerleri; evre IA için 40,8645; evre IB için 31,2485; evre II için 44,4821; evre IIIA için 35,5556; evre IIIC1 için 31,5378; evre IIIC2 için 32,0527 olarak bulundu.

EC'nin cerrahi yönetiminin amacı, primer tümörü çıkarmak ve adjuvan tedavinin gerekip gerekmediğini belirlemek için prognostik faktörleri belirlemektir. Uzun vadeli sağkalımı tehlikeye atmayan, mümkün olan en az cerrahi morbiditeye sahip yaklaşım tercih edilerek hastaya uygulanır (163).

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun, endometrial karsinom klinik evre I'den IIA'ya kadar olan, 1696 kadına laparoskopik ve 920 kadına da laparotomik operasyonun gerçekleştirildiği LAP2 randomize çalışmasında; laparoskopi grubundaki kadınlarda benzer intraoperatif komplikasyon oranları ve daha uzun operasyon süresi (medyan 204'e karşı 130 dakika), ancak daha az orta ila şiddetli postoperatif advers olay görülmüştür (yüzde 14'e karşı 21). Laparoskopi grubunda iki günden uzun hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi (yüzde 52'ye karşı yüzde 94). Laparoskopi grubundaki daha az hastaya pelvik ve paraaortik lenfadenektomi uygulandı (yüzde 8'e karşı yüzde 4), ancak yapılanlar arasında lenf nodu sayımı açısından gruplar arasında fark yoktu. İleri evre hastalığı tespit etme oranında gruplar arasında fark yoktu (evre IIIA, IIIC veya IVB; yüzde 17 ve 17) (164).

Çalışmamıza dahil olan hastaların %42,9'u laparotomik, %57,1'i ise laparoskopik yöntemle opere edildi. Operasyon süreleri açısından; laparoskopik gerçekleştirilen ameliyatlarda 150-420 dk arasında değişmekte olup ortalama $257,78 \pm 85,15$ dk, laparotomik gerçekleştirilen ameliyatlarda 150-420 dk arasında değişmekte olup ortalama $237,92 \pm 48,12$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Laparotomi yapılan hastaların hastanede kalış süreleri 2-11 gün arasında değişmekte olup ortalama 5 gün; laparoskopi yapılan hastaların hastanede kalış süreleri 2-6 gün arasında değişmekte olup ortalama 3,4 gündür ve bu da ortalama yatış süresi göz önüne alındığında laparoskopi

lehine olarak görülmektedir. BPPLND; laparotomi yapılan hastaların %77'sine, laparoskopi yapılan hastaların ise %41'ine uygulandı. Bu nedenle de çıkarılan toplam lenf nodu sayısı laparotomi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (ortalama $50,11 \pm 17,45$ 'e karşılık $31,17 \pm 17,29$).

Histerektomi ve salpingo-ooferektomi, EC cerrahi yönetiminin temelini oluşturur. Rutin total bilateral pelvik ve aortik LND, adjuvan tedavinin planlanması amacıyla malignitenin boyutu hakkında en fazla bilgiyi sağlar, ancak rutin kullanımı ile ilgili birincil endişe, alt ekstremiteler lenfödemine ve buna bağlı selülitin morbiditesidir. Lenfödem, pelvik ve paraaortik lenfadenektominin en yaygın komplikasyonudur ve hastaların yüzde 1.5 ila 45.0'ında bildirilmiştir (165, 166). Prospektif bir kohort çalışması, çıkarılan lenf nodu kapsamına bağlı olarak yüzde 11 ila 34'lük bir lenfödem insidansı buldu (165). Lenfödem hastalarına mümkün olduğunca kompresyon çorapları giymeleri ve bacak elevasyonu önerilir (167).

Çalışmamıza dahil olan hastaların postop takiplerinde lenfödeme rastlanmadı. Bu durumun büyük cerrahi operasyonlarımızda kliniğimizin rutin uyguladığı; preop dönemden itibaren hastalara giydirilen dizüstü kompresyon çorapları ve postop dönemde ise erken mobilizasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Diğer bir olası komplikasyon da lenfoseldir. Jinekolojik kanser nedeniyle opere edilen ve pelvik ve / veya paraaortik lenfadenektomi yapılan 800 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, lenfösel oranı yüzde 20 ve semptomatik lenfösel oranı yüzde 6 olarak bulunmuştur (168). 138 endometrial karsinom olgusunu kapsayan başka bir seride, lenfösel oranı; laparoskopi sonrası yüzde 1 ve laparotomi sonrası yüzde 15 olarak bildirilmiştir (169).

Lenfatik fistül ve şilöz asit riski oldukça nadir olmakla birlikte postoperatif dönemde bildirilmiştir. Jinekolojik cerrahi sonrası şilöz asit, çoğunlukla paraaortik lenf nodu diseksiyonu sonrası ortaya çıkar. Genellikle konservatif tedavi ile çözülür; ancak dren yerleştirme, orta zincirli yağ asidi diyeti, somatostatin analogları veya cerrahi düzeltme gerekebilir (170).

Jinekolojik kanser nedeniyle evreleme yapılan ve 399 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 36 (% 9) hastada şilöz asit tespit edilmiş. Şilöz asitin en sık görüldüğü primer jinekolojik kanser türü endometrial karsinom ($n = 16, \% 44.4$) olarak bulunmuş. Şilöz asitli hastalarda, çıkarılan medyan pelvik ve para-aortik lenf düğümlerinin sayıları

sırasıyla 35 (range, 10-56) ve 28.5 (range, 8-54) idi. 13 (% 36.1) hastada metastatik lenf nodları (PLN metastazı; n = 3, PALN metastazı; n = 3, PLN ve PALN metastazı; n = 7) vardı. Medyan metastatik pelvik ve PALN sayıları sırasıyla 2,5 (range, 1-9) ve 3 (range, 1-7) idi. Şilöz asit gelişmeyen hasta grubunda medyan PLN ve PALN sayıları sırasıyla 20 (range, 2-49) ve 7 (range, 1-43) idi. 80 (% 22,4) hastada ise lenf nodu metastazı saptandı (171).

Çalışmaya dahil edilen, biri laparoskopik, diğeri ise laparotomik cerrahi yapılmış olan 2 hastada postoperatif dönemde şilöz asit tespit edildi. Her iki hastanın da intraoperatif değerlendirmesinde; sentinel lenf nodu tespit edilemedi fakat derin myometrial invazyon nedeniyle pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Patoloji sonucuna göre her iki hastanın tümör FIGO grade 3 olarak tespit edildi. Her iki hasta da batında gerginlik hissi şikayetiyle başvurdu. 55 adet LN çıkarılan ve metastatik lenf nodu izlenmeyen hasta somatostatin analogu ile, 30 adet LN çıkarılan ve 1 adet paraaortik lenf nodu metastazı izlenen hasta drenaj katateri ile takip edilerek proteinden zengin diyet ile beslendi. Her iki hastada da tedaviye cevap alındı.

Lenf nodu tutulumunun endometrial kanserde önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmesine rağmen, tam pelvik ve paraaortik lenfadenektominin klinik önemi hakkında elimizde hala kesin bir veri bulunmamaktadır (128, 172). Bir vaka-kontrol çalışmasında lenfadenektominin terapötik olarak faydalı olabileceğini öne sürüldü (173) ve başka bir çalışmada ise lenf nodu pozitif olan kadınlarda prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (174). Bir başka retrospektif çalışmada ise, total lenfadenektominin, grade 3 tümörü olan hastalarda sağkalımı artırdığını ileri sürmüştür (175). Buna karşılık, büyük ölçekli yapılan iki kohort çalışmada; pelvik lenfadenektomi yapılan hastalarla yapılmayanlar karşılaştırıldığında hiçbir terapötik fayda izlenmediği gösterilmiştir (13, 14).

Sentinel lenf nodu (SLN), primer tümörden lenfatik drenajın olduğu ilk lenf nodudur ve SLN'nin patolojik durumunun, tüm lenfatik havzanın genel durumunu yansıttığı varsayılır. SLN'si metastaz açısından negatif olan kadınlar, sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi ile evrelendirilebilir (16). 385 hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif bir çalışmada; indosiyanin yeşili kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu haritalaması ve biopsisinde, nod pozitif hastalığı olan hastaların % 3'ünde negatif çıkabildiği ve metastazları atlayabileceği bulunmuştur (132). Yapılan bir çalışmada, non endometrioid histolojili endometrial karsinom hastalarında; prosedürün

SLND veya sistematik yaklaşım kullanılarak gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğine bakılmaksızın, hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde lenf nodu metastazı tanımlanmış ve bu nedenle non endometrioid histolojili olan hastalarda SLND'nin uygulanabilir olduğu görülmüştür (176).

21 hastanın dahil edildiği çalışmamızda uygulanan metilen mavisini takiben 7 hastada intraoperatif sentinel lenf nodu tespit edildi. Sentinel lenf nodu görülenlerin; yaşları daha küçük, gravida ve parite sayıları daha düşük olarak tespit edildi. Menopozda ve pmk şikayeti başvuran hastalarda ise sentinel lenf nodu görülme olasılığının daha az olduğu görüldü. Literatürde hastanın jinekolojik öyküsü ile sentinel lenf nodunun intraoperatif tespit edilme oranı ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte, çalışmamızın bu konuda öncülük edebileceği kanaatindeyiz.

Öte yandan tespit edilen sentinel lenf nodlarının intraoperatif patolojik değerlendirmelerine bakacak olursak; 3 hasta metastaz pozitif, 4 hasta ise metastaz negatif olarak tespit edildi. Tespit edilen metastazların 2'si makrometastaz, 1'i ise izole tümör hücresi olarak değerlendirildi. İntraoperatif frozen incelemede izole tümör hücresi izlenen lenf nodunun nihai patolojisinde lenf nodları reaktif olarak raporlandı. Makrometastaz tespit edilen 2 hasta da; endometrioid histolojili, tümör çapı ortalama 60 mm (50 mm ve 70 mm), paraaortik lenf nodu metastazı pozitif ve ileri evre (FIGO evre IIIC1-IIIC2) olarak bulundu. Sentinel lenf nodu negatif tespit edilen hastaların ise nihai patolojilerinde; tümör çapları ortalama 20,60 mm (18,20,20,20,25mm), erken evre (FIGO evre IA ve IB) ve lenf nodu metastazının negatif olduğu izlendi. Bu da bize; intraoperatif sentinel lenf nodu tespiti ve frozen incelemesinde, özellikle tümör negatif ve makrometastaz tespitlerinin nihai patolojiyi daha iyi yansıttığını, fakat hızlı incelemeyle elde edilen izole tümör hücresi sonucunun yanıltılabileceğini göstermiş oldu.

Schlappe ve arkadaşları, SLN hastalarının daha fazla lenfovasküler boşluk infiltrasyonu olduğunu bulmuşlardır ve invaziv EC'de SLN diseksiyonu kullanımının onkolojik sonucu bozmadığı sonucuna varmıştır (141).

Brugger ve arkadaşları SLN'nin tespit oranının her iki tarafta %61 ve en az bir tarafta ise %86 olduğunu ve SLN diseksiyonu kullanarak 26 hastayı PPLND'ndan kurtardıklarını bulmuşlardır. Ayrıca düşük orta riskli EC'li hastalarda SLN'nin radikal lenfadenektomiye %50 azalttığı sonucuna varmıştır (142).

Olguların %33,3'ünde (n=7) Sentinel lenf nodu görülmektedir; %28,6'sı (n=2) unilateral ve %71,4'ü (n=5) bilateral taraftadır; Frozen sonuçlarına göre %57,1'i (n=4) negatif, %14,3'ü (n=1) izole tümör hücresi ve %28,6'sı (n=2) makrometastaz olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, sentinel lenf nodu tespit edilen ve makrometastaz saptanan hastalarda derin myometrial invazyon ve lenfovasküler alan tutulumu literatürle uyumlu olarak tespit edilmiş olup, sentinel lenf nodunun makrometastazının ileri evre endometrial karsinom öngörüsünü desteklediğini düşündürmektedir.

188 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, sentinel lenf nodlarının bilateral tespit oranının % 96 olduğu bulunmuş (177). Sentinel lenf nodu haritalamasının metastazları tespit etme duyarlılığı %90'dan yüksektir ve bir meta-analizde ise neredeyse %100'e ulaşır (131).

Yapılan bir çalışmada, jinekolojik onkoloji cerrahisi yapan bir cerrahın, sentinel lenf nodu haritalamasını daha doğru bir şekilde yapılabilmesi için gerekli minimum ardışık vaka sayısının 27 ila 28 olduğu görülmüştür (178). Örneğin meme kanserinde başlanan aksiller SLN haritalamasında, öğrenme eğrisini tamamlayan bir cerrah için günümüzde rutin bir cerrahi prosedür haline gelmiştir (179, 180). SLN haritalanmasının daha geniş kullanımı olan jinekolojik kanser hastalarında da, öğrenme eğrisi dikkate alınarak rutine haline getirilebilir.

Bu çalışmada; hastanemizde rutin olarak uygulamadığımız ve bu nedenle tecrübe eksikliğimizin olduğu ve de çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayımızın sentinel lenf nodu haritalamasına atfedilen öğrenme eğrisinin altında kalması nedeniyle SLN tespit oranımız literatür verilerinin çok altında kalmıştır (%33,3). SLN biopsisi frozen incelemesi sonucunda makrometastaz tespit ettiğimiz 2 hastamızın ileri evre endometrial karsinom tanısı almasına karşın, SLN tespit edilemeyenlerin %14'ünde (n=2) nihai patoloji sonucunda lenf nodu metastazı tespit edildi ve ileri evre endometrial karsinom tanısı aldı. Fakat intraoperatif sentinel lenf nodu izlediğimiz hastalarda elde ettiğimiz pozitif ve negatif prediktif değerlerin gücü, bize; artan tecrübeyle birlikte intraoperatif sentinel lenf nodu haritalaması ve biopsisi frozen incelemesinin, tüm lenf nodu havzasının patolojik durumunu öngörmedeki gücümüzü arttıracaklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Tüm dünyayı etkisi altına alan Covid-19 pandemisi neticesinde hastanemiz pandemi hastanesi olarak tanımlandı ve bu yöndeki faaliyetleri yürüttü. Azalan ameliyathane masaları aldığımız vakaları önemli

ölçüde azalttı ve bu nedenle de çalışma, histolojik subgruplarına bakılmaksızın endometrial karsinom tanısı alan hastaların dahil edilmesiyle heterojen bir grup elde edildi. Prospektif olan bu çalışmada, endometrial karsinom nedeniyle opere edilen tüm hastalara metilen mavisiyle sentinel lenf nodu haritalaması uygulandı ve de prospektif olması sebebiyle kontrol grubuna dahil edilecek yeteri kadar hasta opere edilemedi. Aslında jinekolojik onkoloji cerrahisinin çokça yapıldığı kliniğimizde, mevcut pandemi koşullarından dolayı ertelenen ve başka kliniklere yönlendirilmek zorunda kalınan hastalar nedeniyle hem asistan eğitimi hem de cerrahi açısından ilerletilmek istenen bilimsel çalışmalar askıya alınmak zorunda kaldı. Bu durum da azalan hasta sayısı ile mevcut bilimsel çalışmaya devam edilmesi zorunluluğunu doğurmuştur.



6. SONUÇ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların % 1-2 sinde izlenmekte ve meme, akciğer ve kolon kanserlerinden sonra 4. en sık görülen kanser grubunu oluşturmaktadır. Endometrial karsinom 2010 yılında FIGO tarafından alınan karar ve ardından gelen güncellemeler doğrultusunda cerrahi olarak evrelenir. Lenf nodu değerlendirmesi, endometrial kanser evreleme ve prognozunda anahtar noktadır. Beraberinde getirdiği komorbid sonuçlar nedeniyle total lenf nodu diseksiyonunun prognozu etkilemesi ile ilgili tartışmalar devam etmekte ve yeni yollar aranmaktadır. Jinekolojik malignitelerde intraoperatif sentinel lenf nodu uygulaması görece yeni, net sonuçların olmadığı ve bu nedenle de üzerinde çalışılması gereken bir alandır.

Öğrenme eğrisi cerrahi kaliteyi ve sonuçları etkileyen bağımsız bir faktördür. Sentinel lenf nodu haritalaması için öğrenme eğrisini tamamlamış bir cerrahın ve tanı açısından homojen bir hasta popülasyonunun dahil edileceği çalışmayla SLN haritalanmasıyla ilgili daha doğru bilgiler edinilebilir.

Pandemi hastanesi olarak ilan edilen hastanemizdeki kliniğimizde azalan başvuru ve vaka sayıları nedeniyle kısıtlı hasta grubunda yapmak zorunda kaldığımız prospektif çalışmamız, hasta sayısı olarak öğrenme eğrisinin altında kalmasına rağmen önemli sonuçlar ihtiva etmektedir. Bu çalışmanın genişletilmesiyle elde edilecek verilerin anlamlılığının artacağı ve dünya çapında elde edilen bilgi havuzuna önemli bir katkı sağlayacağı ile ilgili güvenimiz tamdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.
- 2- Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A. Risk factors of lymph node metastases with endometrial carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(15):6353-6.
- 3- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug;70(2):209-62.
- 4- Semple D. Endometrial cancer. *Br J Hosp Med*. 1997 Mar 19-Apr 1;57(6):260-2.
- 5- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG*. 2000 Oct;107(10):1312-4.
- 6- Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):776-83.
- 7- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1506-19.
- 8- Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Oct;21(7):1180-4.
- 9- Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur MG, Aydin A. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 May;285(5):1415-9.
- 10- Mavromatis ID, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Frangos CC, Skalkidou A, Creatas G, Petridou ET. Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jul;91(7):779-93.
- 11- SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice

- Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):385-92.
- 12- 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 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
 - 13- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.
 - 14- ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
 - 15- Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):222-31.
 - 16- Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of sentinel node in detecting lymph node metastasis in primary endometrial carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6691-6.
 - 17- Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-15.
 - 18- Arleo EK, Troiano RN. Complex mullerian duct anomalies defying traditional classification: Lessons learned. *J IVF Reprod Med Genet* 2013; 1:1000115.
 - 19- Langman J, *Medical Embryology*, 4th ed, Williams and Wilkins, Baltimore, 1981. p. 253.
 - 20- G. H., The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 1975.p29.
 - 21- Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology*. 1977 Nov;125(2):477-83.
 - 22- Nussbaum AR, Sanders RC, Jones MD. Neonatal uterine morphology as seen on real-time US. *Radiology*. 1986 Sep;160(3):641-3.

- 23- Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998 Aug;22(8):1012-9.
- 24- Muavha DA, Ras L, Jeffery S. Laparoscopic surgical anatomy for pelvic floor surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;54:89-102.
- 25- Puntambekar S, Manchanda R. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:86-92.
- 26- Fujii S. Anatomic identification of nerve-sparing radical hysterectomy: A step-by-step procedure. *Gynecol Oncol*. 2008;111: 33–41.
- 27- Ramondetta LM. Lymphatic anatomy and physiology: Operative techniques in gynecologic surgery. *Operat Tech Gynecol Surg* 2001; 6:7.
- 28- How J, Boldeanu I, Lau S, et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147:18.
- 29- Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:413.
- 30- Ben Shachar I, Fowler JM. The role of laparoscopy in the management of gynecologic cancers. In *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*, Gershenson DM, Gore M, McGuire WP, et al (Eds), Churchill Livingstone, London 2004.
- 31- Shindo S, Kubota K, Kojima A, et al. Anomalies of inferior vena cava and left renal vein: risks in aortic surgery. *Ann Vasc Surg* 2000; 14:393.
- 32- Klemm P, Fröber R, Köhler C, Schneider A. Vascular anomalies in the paraaortic region diagnosed by laparoscopy in patients with gynaecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 96:278.
- 33- Ceccaroni M, Pontrelli G, Spagnolo E, et al. Parametrial dissection during laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: A new approach aims to improve patients' postoperative quality of life. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:e1–e2.
- 34- Yabuki Y, Sasaki H, Hatakeyama N, Murakami G. Discrepancies between classic anatomy and modern gynecologic surgery on pelvic connective tissue structure: Harmonization of those concepts by collaborative cadaver dissection. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:7–15.

- 35- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
- 36- <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>.
- 37- <https://training.seer.cancer.gov/cervical-uterine/uterus/intro/> (Accessed on October 10, 2019).
- 38- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society; 2019 <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> (Accessed on October 16, 2019).
- 39- Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/> (Accessed on October 10, 2019).
- 40- Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
- 41- Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019; 28:237.
- 42- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
- 43- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000402.
- 44- Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
- 45- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618.
- 46- Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD007245.
- 47- Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.

- 48- Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
- 49- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
- 50- Cao Z, Zheng X, Yang H, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2020; 123:1336.
- 51- Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31:2607.
- 52- Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640.
- 53- Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
- 54- Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, et al. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2007; 165:262.
- 55- Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
- 56- Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.
- 57- Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33:73.
- 58- Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 6th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
- 59- Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
- 60- McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1195.
- 61- NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. version 3.2019

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Accessed on January 13, 2020).

- 62- Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
- 63- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8:6.
- 64- Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
- 65- Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125:89.
- 66- North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18:732.
- 67- Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
- 68- Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
- 69- Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
- 70- Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:234.
- 71- Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320.
- 72- Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, et al. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56:1413.

- 73- Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
- 74- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:1061.
- 75- Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41:428.
- 76- Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373.
- 77- Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
- 78- Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129:1059.
- 79- Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
- 80- Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:397.
- 81- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S.
- 82- Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:130.
- 83- Tang NP, Li H, Qiu YL, et al. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:605.e1.
- 84- Mackenzie H, Markar SR, Askari A, et al. Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg* 2018; 105:1650.
- 85- Howard W. Jones III et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Te Linde Operatif Jinekoloji*. 2017.

- 86- Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? Clin Obstet Gynecol. 1992 Mar;35(1):28-39.
- 87- WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 5th edition, volume 4, 2020.
- 88- S. Movahedi-lankarani et al., “Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium,” no. December, 2013.
- 89- Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL, Morrow CP, Bentley RC, Cappellari JO, Bitterman P. Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. Am J Surg Pathol. 1998 Nov;22(11):1379-85.
- 90- D. P. T. of the uterine corpus . W. H. O. C. of tumors of the breast and female genital organs. Tavasolli FA, “Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs,” 2003.
- 91- C.H.Buckley and H.Fox.Biopsy, Pathology of Endometrium, 2.th. London, 2001.
- 92- Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, Huh WK. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2006 Dec;108(6):1375-9.
- 93- K. R. Ronnett BM, Seidman JD, Ellenson LH, Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. 2005.
- 94- M. A. Anderson MC, Robboy SJ, RUSSEL P, Robboy’s Pathology of the Female Reproductive Tract, 2.th. China, 2002.
- 95- K. R. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Endometrial Karsinom in: , Kurman RJ Blaustein’s Pathology of the female genital tract. USA:Spinger, 2002.
- 96- FIGO CANCER REPORT 2018 Cancer of the corpus uteri. DOI: 10.1002/ijgo.12612.
- 97- Zaino RJ. Obstetrical and Gynaecological Pathology Volume 1., Endometrial hyperplasia and carcinoma. Spain, 2003.
- 98- Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. Cancer. 2004;100:764–772.
- 99- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical

- stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55-65.
- 100- Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 Sep;199(3):388-93.
 - 101- Winer I, Ahmed QF, Mert I, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: What matters more; extent or presence? *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34:47–56.
 - 102- Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:192–196.
 - 103- Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, Zamiri A, Deilami T, Malek M, Modarress Gilani M. Diagnostic Value of Pelvic MRI for Assessment of the Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer: Comparison of New Versus Old FIGO Staging. *Iran J Radiol*. 2012 Nov;9(4):202-8.
 - 104- Koskas M, Rouzier R. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1225-6.
 - 105- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13
 - 106- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):1001-20.
 - 107- Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Dec;34(4):717-37, ix.
 - 108- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):197-206.

- 109- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct;11(4):201-22.
- 110- Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):801-12.
- 111- Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:27–41.
- 112- Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1488–1494.
- 113- Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, Mutch DG, Zigelboim I. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011 May;18(5):1419-24.
- 114- Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, Disilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):75-8.
- 115- Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):564-70.
- 116- Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;128(1):77-82.
- 117- Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer.* 2003 Dec 1;98(11):2368-77.
- 118- Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000 Oct;79(1):79-85.

- 119- F. Y. Reagan JW, Pathology of endometrial carcinoma. In Coppleson M Gynecol Oncol. Churchill Livingstone. 1981.
- 120- P. H, Endometrial cancer. In: Burghardt E (ed): Surgical Gynecol Oncol Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 1993.
- 121- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Mar;92(3):744-51.
- 122- DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: Efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1993;160:533–538.
- 123- Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28:721–739.
- 124- Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with Stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. JAMA. 2017;317:1224–1233.
- 125- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol. 2012;30:695–700.
- 126- Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of conservative managements in young women with Grade 2 or 3 endometrial adenocarcinoma confined to the endometrium. Int J Gynecol Cancer. 2017;27:493–499.
- 127- Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: A comparison of survival according to the extent of surgery. Fertil Steril. 2012;98:1229–1235.
- 128- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:16–41.
- 129- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009 May;105(2):103-4.

- 130- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): A retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:1165–1172.
- 131- Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:459–476.e410.
- 132- Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18:384–392.
- 133- Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;146:234–239.
- 134- Egle D, Grisseman B, Zeimet AG, Müller-Holzner E, Marth C. Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3):286-92.
- 135- Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):798-803.
- 136- Shim JU, Rose PG, Reale FR, Soto H, Tak WK, Hunter RE. Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 May;166(5):1335-8.
- 137- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*. 2011 Dec;123(3):522-7.
- 138- Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Feb;23(1):8-12.
- 139- Krusun S, Pesee M, Rasio W, Tangvoraphonkchai V, Supaadirek C, Thamronganantasakul K, et al. Survival rate of early stage endometrioid adenocarcinoma of endometrium treated at Srinagarind hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:2217-20.
- 140- Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8.

- 141- Schluppe BA, Weaver AL, Ducie JA, Eriksson AGZ, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2018;151:235-42.
- 142- Brugger S, Hamann M, Mosner M, Beer M, Braun M, Pölcher M. Endometrial cancer-how many patients could benefit from sentinel lymph node dissection? *World J Surg Oncol* 2018;16:95.
- 143- Ferraioli D, Chopin N, Beurrier F, Carrabin N, Buenerd A, Mathevet P. The incidence and clinical significance of the micrometastases in the sentinel lymph nodes during surgical staging for early endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:673-80.
- 144- Sullivan SA, Rossi EC. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: A New standard of care? *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:62.
- 145- Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:542.
- 146- Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138:478.
- 147- Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012; 125:531.
- 148- Tanner E, Puechl A, Levinson K, et al. Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147:535.
- 149- Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:964.
- 150- Ma SX, Zhou T, Huang Y, Yang YP, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2018 Jun;6(11):201.

- 151- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol.* 1980;56:419–427.
- 152- Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Tropé CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3951-6.
- 153- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89:201–209.
- 154- Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2010;375:816–823
- 155- Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: Review and metaanalyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65:201–207.
- 156- Vandenput I, Trovik J, Leunen K, et al. Evolution in endometrial cancer: Evidence from an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:316–322.
- 157- Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006 Jun;101(3):520-9.
- 158- Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Gehrig PA. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):677-82.
- 159- Fader AN, Starks D, Gehrig PA, Secord AA, et al. UPSC Consortium. An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol.* 2009 Nov;115(2):244-8.
- 160- Varughese J, Hui P, Lu L, Yu H, Schwartz PE. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. *J Oncol.* 2011;2011:628084.

- 161- Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15;2014(5):CD010681.
- 162- Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210–1222.
- 163- Wright JD, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, et al. Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1087-96.
- 164- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5331-6.
- 165- Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, Carter J, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol*. 2020 Feb;156(2):467-474.
- 166- Wedin M, Stålberg K, Marcickiewicz J, et al; LASEC study group. Incidence of lymphedema in the lower limbs and lymphocyst formation within one year of surgery for endometrial cancer: A prospective longitudinal multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):201-208.
- 167- Campisi C, Bellini C, Campisi C, Accogli S, Bonioli E, Boccardo F. Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. *Microsurgery*. 2010 May;30(4):256-60.
- 168- Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):291-8.
- 169- Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):259-67.

- 170- Giovannini I, Giuliente F, Chiarla C, et al. External lymphatic fistula after intra-abdominal lymphadenectomy for cancer. Treatment with total parenteral nutrition and somatostatin. *Nutrition*. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1220-3.
- 171- Solmaz U, Turan V, Mat E, Dereli ML, Ekin A, Peker N, Tosun G, Dogan A, Gokcu M, Sanci M. Chylous ascites following retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic malignancies: incidence, risk factors and management. *Int J Surg*. 2015 Apr;16(Pt A):88-93.
- 172- Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):293-4.
- 173- Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995 Jan;56(1):29-33.
- 174- Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1998 Mar;91(3):355-9.
- 175- Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3668-75.
- 176- Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol*. 2017 Dec;147(3):541-548.
- 177- Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer-Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecol Oncol*. 2018 Mar;148(3):491-498.
- 178- Kim S, Ryu KJ, Min KJ, Lee S, Jung US, Hong JH, Song JY, Lee JK, Lee NW. Learning curve for sentinel lymph node mapping in gynecologic malignancies. *J Surg Oncol*. 2020 Mar;121(4):599-604.
- 179- Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, Nguyen K, Reintgen DS. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg*. 2001 Dec;193(6):593-600.
- 180- Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg*. 1999 Jul;134(7):764-7.