



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**

**NON-ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM**  
**KANSERİNDE LENF NODU TUTULUMUNU ETKİLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. Saliha Gökçe ÖZDEMİR**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**

**NON-ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM**  
**KANSERİNDE LENF NODU TUTULUMUNU ETKİLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

**Dr. Saliha Gökçe ÖZDEMİR**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. BÜLENT ÖZDAL**

**ANKARA/2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan saygıdeğer Başhekimim sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Bülent ÖZDAL'a ,

Tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer Doç. Dr. Murat ÖZ ve saygıdeğer Doç.Dr. Zeliha FIRAT CÜYLAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hekimlik sanatının inceliklerini öğreten ve yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarımıza ve uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Hayatımın her aşamasında bana güç veren, her zaman desteği ve sevgisi ile yanımda olan, üzerimde sonsuz emekleri olan canım aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Saliha Gökçe ÖZDEMİR

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. Epidemiyoloji .....	4
2.2. Histopatoloji ve Patogenez .....	4
2.2.1. Patogenez .....	5
2.2.2. Histopatoloji.....	6
2.3. Risk Faktörleri .....	9
2.3.1. Karşılanmamış Östrojen .....	9
2.3.2. Obezite .....	9
2.3.3. Diyabet.....	9
2.3.4. Polikistik Over Sendromu.....	10
2.3.5. Ovaryan Seks Kord Stromal Tümör .....	10
2.3.6. Kalıtsal Riskler .....	10
2.3.7. Tamoksifen kullanımı .....	11
2.3.8. Reprodüktif Faktörler .....	11
2.3.9. Sigara Kullanımı .....	12
2.4. Prognostik Faktörler .....	12
2.4.1. Yaş .....	12
2.4.2. Histolojik Tip.....	12
2.4.3. Histolojik Grade ve Myometrial İnvazyon .....	13
2.4.4. Vasküler Alan İnvazyonu .....	14
2.4.5. Peritoneal Sitoloji Bulguları .....	14
2.4.6. Hormon Reseptör Durumu.....	15

2.4.7. Nükleer Grade.....	15
2.4.8. Tümör Boyutu.....	15
2.5. Klinik Özellikler, Tanı ve Preoperatif Değerlendirme.....	17
2.5.1. Klinik Özellikler.....	17
2.5.2. Tanı.....	18
2.6. Preoperatif Değerlendirme.....	20
2.7. Evreleme.....	21
2.8. Tedavi.....	23
2.8.1. Cerrahi Tedavi.....	23
2.8.2. Pelvik ve Para-aortik Lenfadenektomi:.....	23
2.8.3. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	24
2.8.4. Adjuvan Tedavi.....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
3.1. İstatistiksel Analiz.....	31
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>45</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>46</b>

## KISALTMALAR

<b>LVSI</b>	: Lenfovasküler alan invazyonu
<b>SEER</b>	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>FIGO</b>	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
<b>EIN</b>	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>HNPCC</b>	: Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu
<b>MSH-2</b>	: MutS homolog 2
<b>MSH-6</b>	: MutS homolog 6
<b>MLH-1</b>	: MutL homolog 1
<b>PTEN</b>	: Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>PR</b>	: Progesteron reseptörü
<b>P-53</b>	: Tümör protein 53
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazlar
<b>Bcl-2</b>	: B-cell lymphoma 2
<b>HRT</b>	: H ormon replasman tedavisi
<b>TVS</b>	: Transvajinal sonografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PORTEC</b>	: Endometrial Karsinomda Postoperatif Radyasyon Tedavisi
<b>LNS</b>	: Lenf nodu sayısı
<b>LND</b>	: Lenf nodu diseksiyonu
<b>LNM</b>	: Lenf nodu metastazı
<b>PLN</b>	: Pelvik lenf nodu
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Endometrial kanser sınıflaması .....	5
<b>Tablo 2:</b> WHO 2014 Endometrial Karsinom Histolojik Sınıflama.....	6
<b>Tablo 3:</b> Farklı endometrial kalınlık ölçümleri kullanılarak endometriyal kanser için duyarlılık ve özgüllük.....	19
<b>Tablo 4:</b> FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi.....	22
<b>Tablo 5:</b> Endometrial kanserde lenfatik yayılımın prospektif değerlendirmesi: Cerrahi evrelemede bir paradigma çalışması .....	24
<b>Tablo 6:</b> Non-endometrioid tip endometrium kanserinde tanımlayıcı parametreler.	34
<b>Tablo 7:</b> Nitel değişkenlerin Lenf Nodu İnvazyonu ile İlişkisi.....	35
<b>Tablo 8:</b> Lenf Nodu Tutulumu için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	36
<b>Tablo 9:</b> Lenf Nodu Tutulumu için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	37

## ÖZET

**Amaç:** Non-endometrioid tip endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörlerin incelenmesi

**Materyal ve Metod:** 2010 Ocak – 2020 Haziran tarihleri arasında, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH Jinekolojik Onkoloji Kliniği ve Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde non-endometrioid tip endometrium kanser tanılı 170 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamına total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi ile birlikte lenf nodu disseksiyonunu içeren evreleme cerrahisi yapılmıştı. Postoperatif patoloji raporlarına ve hasta dosyalarına bakılarak histolojik tip, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, peritoneal sitoloji durumu, adneksiyal tutulum, lenfovasküler boşluk tutulumu(LVSI) varlığı, seroza tutulumu, Ca-125 değeri, yaşı, menopozal durumu ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $60,52 \pm 12,96$ 'dır. 17 (%10,0) kişi premenapoz döneminde iken 153 (%90,0) kişi ise postmenapoz döneminde dir. Hastalardaki tümörlerin histolojik tipleri değerlendirildiğinde ise 51'i (%30,0) seröz, 33'ü (%19,4) berrak hücreli (clear cell), 11'i (%6,5) müsinöz, 64'ü (%37,6) miks ve 11'i (%6,5) ise karsinosarkom olarak bulunmuştur. Tümörlerin %58,2'si evre I-II, %41,8'i ise evre III-IV olarak bulunmuştur. Nitel değişkenlerin lenf nodu tutulumu ile ilişkisine bakılmış ve LVSI, tümör boyutu, periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon ve Ca-125 ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,045$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon, uterin serozal tutulum, Ca-125, LVSI ve tümör boyutu anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuş ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon sonuçlarına göre modelde periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon,

Ca-125 ve LVSI anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,008$  ve  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Non-endometrioid tip endometrial kanserde LVSI, myometrial invazyon derinliği, adneksiyal tutulum, periton sitoloji pozitifliği ve Ca-125 yüksekliği, lenf nodu tutulumu açısından anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu faktörlerin varlığında lenf nodu tutulumunun olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Non-endometrioid endometrial kanser, lenf nodu metastazı, prognostik faktörler



## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the risk factors associated with lymph node involvement in patients with non-endometrioid type endometrial cancer.

**Materials and Methods:** 170 patients with a diagnosis of non-endometrioid type endometrial cancer in Zekai Tahir Burak Training Hospital Gynecologic Oncology Clinic and Gynecologic Oncology Clinic of Ankara City Hospital were reviewed retrospectively in between January 2010 and June 2020. Staging surgery including total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy combined with pelvic and paraaortic lymph node dissection was performed in all patients. The relationship between histological type, tumor size, depth of myometrial invasion, peritoneal cytology status, adnexal involvement, presence of LVSI, serosal involvement, Ca-125 value, age, menopausal status, and lymph node involvement were examined based on postoperative pathology reports and patient files retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients included in the study were  $60.52 \pm 12.96$  years. While 17(10.0%) people were in the premenopausal period, 153 (90.0%) people were in the postmenopausal period. When the histological types of the tumors were evaluated, 51 (30.0%) were serous, 33 (19.4%) were clear cell, 11 (6.5%) were mucinous, 64 (37.6%) were mixed and 11(6.5%) were found to be carcinosarcoma. 58.2% of the tumors were found as stage I-II, and 41.8% as stage III-IV. The relationship between qualitative variables and lymph node involvement was examined and a significant correlation was found between LVSI, tumor size, cytology, adnexal involvement, myometrial invasion, and Ca-125 and lymph node involvement ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.045$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). ,  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ ). The results of univariate logistic regression analysis, cytology, adnexal involvement, myometrial invasion, uterine serosal involvement, Ca-125, LVSI and tumor size were found to be significant risk factors and were included in the multivariate logistic regression analysis . According to multivariate logistic regression results, peritoneal cytology, adnexal involvement, myometrial invasion,

Ca-125 and LVSI were found to be significant in the model ( $p=0.004$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.008$  and  $p<0.001$ , respectively).

**Conclusion:** LVSI, myometrial invasion depth, adnexal involvement, cytology positivity and high Ca-125 were found to be significant risk factors for lymph node involvement in non-endometrioid type endometrial cancer. Lymph node involvement should be kept in mind with the presence of these factors.

**Keywords:** Non-endometrioid endometrial cancer, lymph node metastasis, prognostic factors



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrial kanser, tüm yeni kanser vakalarının %7'sini oluşturur ve kadınlar arasında en sık görülen 4. kanserdir (1). 2009 SEER verileri incelendiğinde, hastaların %70'inin lokalize hastalık, %17'sinin bölgesel yayılım, %9'unun uzak metastaz ve %4'ünün evrenmemiş hastalık tanısı aldığı görülmüştür (2).

Erken semptomların varlığı göz önünde bulundurulduğunda (vajinal kanama), vakaların yaklaşık %75'i evre I'de teşhis edilir ve 5 yıllık sağkalım oranları ise %90'dır (3). İki çeşit endometrial kanser türü vardır. Tip I endometrial kanser, klinik olarak genç ve obez hastalarda görülür ve östrojen bağımlıdır (4). Tip I endometrial kanser, vakaların %75' ten fazlasını oluşturur (5) ve histolojik olarak çoğunlukla endometrioid tiptedir. Çoğunlukla düşük gradeli ya da tanı anında uterus korpus ile sınırlıdır (4).

Tip II endometrial kanser ise daha yaşlı ve obez olmayan hastalarda görülür ve östrojenden bağımsızdır. Tip II endometrial kanser, histolojik olarak çoğunlukla seröz ve berrak hücreli karsinomdan oluşur. Yüksek grade, ekstrauterin tutulum ve kötü prognozla ilişkilidir (4). Ayrıca FİGO'ya göre genellikle evre III veya IV olarak teşhis edilir (6).

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrenir ve standart tedavi, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile seçilmiş vakalarda omentektomi ve kapsamlı bir pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonudur (7).

Hastalığın yayılımının kesin göstergesi lenf nodu tutulumu olsa da, lenfadenektomi kısa ve uzun dönemde ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Çoğu endometrium kanseri hastası ileri yaşta, obez ve ciddi komorbiditeleri olan hastalardır.

Sistemik lenfadenektomi, cerrahinin süresini, cerrahi ve anestezi risklerini ciddi oranda artırmaktadır. Ameliyat sırasında büyük damarlarda, sinirlerde

yaralanmalar görülebilmekte, ameliyat sonrası derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli, lenfödem ve lenfokist olabilmektedir (8,9).

Lenfadenektominin sağ kalım etkisi ile ilgili literatürde çok sayıda makale bulunmaktadır. Ancak, klinik çalışmalardan elde edilen yüksek kaliteli kanıtların olmaması nedeniyle lenfadenektominin terapötik önemi tartışmalıdır (10).

Lenfadenektominin terapötik etkisinin tartışmalı olması ve lenfadenektomi sonrası çeşitli komplikasyonların görülmesi lenfadenektomiden hangi hastaların fayda göreceğinin araştırılmasına yol açmıştır.

Yapılan araştırmalarda histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda tümör derecesine ve invazyon derinliğine bağlı olarak % 0-40 oranında lenf nodu tutulumu olduğu belirlenmiştir (11). Bu verilerden, lenf nodu metastazı riski açısından düşük ve yüksek riskli hasta grupları olduğu saptanmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında, lenfadenektomi yapılması gerekli olan hastaları tanımlamak için belli prognostik faktörlere bakılması önerilmiştir.

Endometrial karsinom için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evrelemesinin yanı sıra histolojik tip, tümör derecesi, vasküler invazyon ve myometrial invazyon, hastaların yaşı gibi çoklu prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (12).

Literatürdeki çalışmalarda, uterin papiller seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, karsinosarkom gibi non-endometrioid tip tümörlerde myometrial invazyon derinliği, LVSI varlığı, adneks tutulumu, tümör boyutu, histolojik grade ve ileri yaşın kötü prognozla ilişkili olduğu raporlanmıştır (13,14,15)

Yapılan bu çalışmalar, lenf nodu tutulumuna etki eden birden çok faktörün olduğunu desteklemektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, kötü prognostik faktörler olduğu düşünülen myometrial invazyon, LVSI varlığı, tümör boyutu, pozitif peritoneal sitoloji, adneksiyal tutulum, seroza tutulumu ve ca-125 yüksekliğinin lenf nodu tutulumu ile ilişkisini araştırmak ve elde edilen bilgilerle ileride lenfadenektomi

yapılmasını gerektirmeyecek düşük riskli non-endometrioid tip endometrium kanseri olgularının tanımlanması amacıyla yapılacak bilimsel çalışmalara katkıda bulunmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Uterus korpus kanseri, kadınlar arasında dünya çapındaki kanser insidansının yaklaşık %5 ini ve ölümlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (16). Amerika Birleşik Devletleri 2020 istatistik verilerine göre kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen 4. kanser türü endometrial kanserdir (1). Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ise kadınlarda tüm yaş grupları içinde meme (%25.5), tiroid (%11.9), kolorektal (%8.1) ve akciğer (%6) kanserinden sonra en sık görülen 5. kanser türü uterus korpus kanseridir (%5.6). Endometrioid tip kanser hastaların ortalama yaşı yaklaşık 63'tür ve %70'i tanı anında korpusla sınırlıdır ve 5 yıllık sağkalımları yaklaşık %83'tür (17). Buna karşılık, non-endometrioid tip kanser hastalarının ortalama yaşı 67'dir ve tanı anında en az yarısı korpus dışına yayılmıştır. 5 yıllık sağkalımları berrak hücreli karsinomlar için yaklaşık %62 ve seröz kanserler için %53'tür (3).

Endometrial kansere sahip kadınların %4'ü 40 yaşından küçüktür (18). Bu yaş grubundaki insidans, postmenopozal kadınlar ile kıyaslandığında düşük olmasına rağmen, bu genç yaş grubunda artan obezite ve diyabet insidansı nedeniyle kanser insidansının da artmaya devam etmesi beklenmektedir (19).

### 2.2. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrial kanser, ilk olarak 1983 yılında tip I ve tip II tümörler olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 1) (20). Tip I tümörlerin hiperöstrojenizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tip I tümörlerin, premenopozal durumda anovulatuvar kanama, infertilite, obezite ve metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu tümörler histolojik olarak endometrioid tipte, düşük dereceli, yüzeysel myometriyal invazyon gösteren, erken evreli, yavaş büyüyen tiptedir ve progestinlere karşı oldukça duyarlıdır.

Bu nedenlerle tip I tümörler iyi prognozludur. Tip II tümörler ise hiperöstrojenizm ile ilişkili değildir. Tip I tümörlerin aksine, tip II tümöre sahip kadınlarda endometrium genellikle atrofik görünür. Tip II tümörler daha kötü bir prognoza işaret eder, çünkü genellikle kötü diferansiyedirler, non-endometrioid histolojiye sahiptirler, tanı anında derin invazyon mevcuttur ve lenfovasküler yayılma için yüksek bir potansiyel taşırlar.

**Tablo 1:** Endometrial kanser sınıflaması (20)

	TİP 1	TİP 2
Fenotip	55-65 yaş Obez Lipit ve metabolik bozukluklarla ilişkili Endometrial kalınlaşma	65-75 yaş Obez olmayan Lipit ve metabolik bozukluklarla ilişkisiz Atrofik/transizyonel endometrium
Patogenez	Östrojen bağımlı	Östrojen bağımsız
Histoloji	Endometrioid	Non-endometrioid
Differansiasyon	İyi/orta derecede farklılaşmış	Zayıf farklılaşmış
Prognoz	İyi	Kötü
Moleküler sapma	PTEN, MSI, PI3K/AKT, KRAS	p53, Her2, PI3K/AKT, KRAS

### 2.2.1. Patogenez

Endometrium, menstrüel döngü sırasında östrojen ve progesteron dalgalanmalarına yanıt olarak yapısal modifikasyona ve özelleşmiş hücrelerde birtakım değişikliklere uğrar. Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial hiperplaziye yol açar, bu durum ise atipik hiperplazi ve sonunda tip I endometrial kanser gelişme şansını artırır. Endometrial kanserler, moleküler bakış açısı ile sekretuar endometriumdan ziyade proliferatife benzer (21).

PTEN, östrojenden zengin bir ortamda en yüksek düzeyde eksprese edilen bir tümör baskılayıcı gendir. Progesteronlar, PTEN ekspresyonunu etkiler ve çeşitli histopatolojik ortamlarda PTEN ile mutasyona uğramış endometrial hücrelerin involüsyonunu destekler (21,22). Bu bilgiler, insan endometrial prekanserinin progesteronlar aracılı baskılandığını göstermektedir (23).

Tip I karsinomlar, KRAS2 onkogenindeki mutasyonlar, PTEN tümör baskılayıcı gen, DNA mismatch onarımındaki kusurlar (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) ve diploide yakın karyotip ile ilişkilidir; tip II karsinomlar ise TP53 ve ERBB-2 (HER2/neu) ifadesindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve çoğu diploid değildir (24,25).

### 2.2.2. Histopatoloji

**Tablo 2:** WHO 2014 Endometrial Karsinom Histolojik Sınıflama

ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM	DİĞER ADENOKARSİNOMLAR
Varyantları: Skvamöz farklılaşma ile birlikte(Adenoakantom,Adenoskuamoz karsinom) Villoglandular Sekretuar	Müsinöz adenokarsinom Seröz adenokarsinom Nöroendokrin tümörler Berrak hücreli adenokarsinom Mikst hücreli adenokarsinom Dediferansiye adenokarsinom Undifferansiye adenokarsinom

#### 2.2.2.1. Endometrioid Adenokarsinom

Tüm endometrial karsinomların yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir ; bu terim, mikroskopta kolaylıkla tanınabilen, farklılaşma gösteren endometrial tip bezleri ifade eder (26). Histolojik grade sadece endometrioid karsinomlar için geçerlidir; seröz ve berrak hücreli karsinomlar tanımları gereği yüksek grade olarak sınıflandırılır (7). Endometrioid karsinomlar, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sistemi ile glandüler ve solid tümör bileşenlerinin nispi oranlarına göre 1'den 3'e kadar sınıflandırılır; solid tümör bileşeni %5 ve daha az olanlar grade 1; solid tümör bileşeni %6 ile %50 arasında olanlar grade 2; ve solid tümör bileşeni %50'den fazla olanlar grade 3 olarak sınıflandırılır.

Grade 1 ve grade 2 tümörler düşük grade olarak kabul edilir ve genellikle iyi bir prognoz ile ilişkilidir, oysa grade 3 tümörler orta ila kötü prognoz ile ilişkilidir (27).

#### **2.2.2.2. Seröz Adenokarsinom**

Seröz karsinom, non-endometrioid endometrial karsinomun en agresif tipidir(26). Sık mitoz ve nekrozlu yüksek oranda pleomorfik tümör hücreleriyle kaplı papilla varlığı görülmesi ile histolojik tanısı konulur. Çoğu vakada myometrial invazyon belirgindir ve vasküler invazyon sık görülür (28). Seröz karsinom, sıklıkla endometrial poliplerde ortaya çıkar. Önerilen bir patogenez modeli, seröz karsinomun endometrial glandüler displaziden endometrial intraepitelyal karsinoma ilerlediğini öne sürer (29). Uterin seröz karsinoma sahip hastaların yaklaşık %60'ında evre III-IV hastalık mevcuttur (13). Tüm aşamalar için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36 ve %18'dir (30).

#### **2.2.2.3. Berrak Hücreli Adenokarsinom**

Berrak hücreli adenokarsinomlar, endometrial karsinomların yaklaşık %1-6'sını oluşturur ve endometrioid adenokarsinomun görüldüğünden daha büyük bir yaşta (ortalama 65-69 yaş) ortaya çıkar (31). Endometrial berrak hücreli karsinom, papiller, katı ve tübülökistik paternler gösterebilir. Çoğu berrak hücreli adenokarsinom, bu paternlerden en az ikisinin bir karışımına sahiptir. Tümörün en çarpıcı özelliği birçok hücrede şeffaf sitoplazma görülmesidir. Nükleer atipi sıklıkla belirgindir ve tümörler yüksek nükleer derece gösterir. Seröz karsinomlarda olduğu gibi berrak hücreli karsinomlar da sıradan endometrioid karsinomlardan daha sık olarak derin myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve pelvik lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Bu nedenle, berrak hücreli adenokarsinoma sahip hastaların prognozu, endometrioid karsinoma göre daha kötüdür ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %43-68 olarak bildirilmiştir (32).

#### **2.2.2.4. Mikst Hücreli Adenokarsinom**

Mikst hücreli adenokarsinom, tek bir endometrial lezyon içinde iki veya daha fazla histolojik tipin bir karışımından oluşur. Bir endometrial kanseri mikst hücreli adenokarsinom olarak sınıflandırabilmek için ya endometrioid karsinom ve seröz karsinomu içermeli, ya da endometrioid olmayan histolojinin farklı alt tiplerini (örn. berrak hücreli ve seröz) içermelidir. Minör bileşen, tümörün en az %10' unu oluşturmaktadır.

#### **2.2.2.5. Müsinöz Adenokarsinom**

Müsinöz karsinom, belirgin intrasitoplazmik müsin içeren hücrelere sahip endometrial karsinomun nadir bir çeşididir. Tüm endometrial karsinomların %1-9'unu oluşturur (33). Nükleer atipi hafif ila orta derecededir ve mitotik aktivite belirgin değildir. Çoğu müsinöz karsinom iyi diferansiyedir (grade 1) ancak grade 2 ve grade 3 tümörler de nadiren görülmektedir. Tamoksifen ve sentetik progestagen alan hastalarda daha yüksek oranda müsinöz adenokarsinom görülmüştür (34).

#### **2.2.2.6. Uterin Karsinosarkom**

Eskiden malign mikst müllerian tümör olarak da bilinen uterin karsinosarkom, tüm uterin neoplazmlar içinde %5'den daha az görülen nadir bir jinekolojik kanser türüdür (35). Hem epitelyal hem de mezenkimal malign hücre bileşenlerini içeren bifazik tümörlerdir (36). İlki genel olarak heterojendir ve zayıf farklılaşmıştır, potansiyel olarak endometrioid, berrak hücreli veya seröz özellikleri gösterir. İkincisi, endometrial stromal sarkom veya leiomyosarkoma benzeyen homolog yapıda veya kas, kıkırdak ve kemik gibi ekstra-uterin özelleşmiş bağ dokularına özgü özelliklere sahip heterolog yapıda olabilir. Her iki durumda da anjiyolenfatik invazyon yaygın görülmektedir (37). Uterin karsinosarkomlu hastaların %30-40 kadarında tanı anında lenf nodları pozitif görülürken, yaklaşık %10'unda özellikle akciğerlerde viseral metastazlar görülür (38).

## **2.3. Risk Faktörleri**

### **2.3.1. Karşılanmamış Östrojen**

EIN ve endometrioid tip endometrial karsinom gelişiminde baskın uyarıcı, hem endojen hem de eksojen östrojenlerdir. Bunlar, karsinosarkomlar hariç endometrioid olmayan tümörlerde yansıtılmaz. Kadınlarda, perimenopozal ve postmenopozal semptomların hafifletilmesi için östrojen kullanımında dört kat artış ile eşzamanlı olarak endometrial kanserlerin sayısında kayda değer bir artış meydana gelmiştir. Karşılanmamış östrojen alan kadınlarda göreceli endometrial karsinom gelişme riski 3 ila 6 kat artar (39), karşılanmamış östrojen 10 yıl veya daha uzun süre kullanılmışsa bu risk 9,5 kate yükselir (40). Artan risk, östrojen kesildikten birkaç yıl sonra devam eder (41). Her ayın birkaç günü ek progestin uygulaması, karsinom görülme riskini normal popülasyon seviyelerine düşürür.

### **2.3.2. Obezite**

Obez bir kadında endometrium kanseri için göreceli risk, artan vücut kitle indeksi ile orantılı olarak artar, morbid obez olanlar (BMI > 40) için altı kat artar (42). Menopoz öncesi kadınlarda bu durum androjenlerin adipoz dokudaki östrojenlere (estron ve estradiol) artan aromatzasyonu ile açıklanır ve bu yol, bu yaş grubundaki kadınlarda ana östrojen kaynağıdır. BMI yüksek olan kişilerde artmış olan bu risk, kilo verme ile başlangıç seviyelerine yakın seviyelere düşürülebilir (43).

### **2.3.3. Diyabet**

Obezite ve polikistik over hastalığı gibi risk faktörlerinin yüksek sıklığı nedeniyle tip 2 diyabetli hastalarda endometrial kanser riskinin büyüklüğünü ölçmek zor olsa da geliştirilmiş kantitatif belirteçler, diyabetin endometrial kanser ile pozitif bir ilişkisini doğrulamıştır. Serum adiponektin ile ölçülen insülin direnci, obezite için düzeltildiğinde bile endometrial kanser riski ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur (44,45).

### **2.3.4. Polikistik Over Sendromu**

Polikistik over sendromu (PCOS), aşağıdaki özelliklerden en az ikisini ifade eden durumdur: Anovulasyon veya seyrek ovulasyon, androjen fazlalığı ve polikistik overler (46). PCOS'taki birincil endokrin kusurlar, periferik insülin direnci ve overlerden aşırı androjen üretimidir (47). Endometrial karsinom, PKOS'lu kadınlarda 2,7 kat artmış riskle ortaya çıkar, ancak kadınların tümü genç olduğundan, bu sayı 45 yaş altı kadınlarda endometrial karsinomların önemli bir bölümünü oluşturur (48).

### **2.3.5. Ovaryan Seks Kord Stromal Tümör**

Granüloza hücreli tümör, esas olarak menopozdan kısa bir süre sonra kadınları etkileyen nispeten nadir görülen bir tümördür. Artmış östrojen üretir ve etkilenen kadınların yaklaşık yarısı postmenopozal kanama ile başvurur, üçte biri proliferatif endometriuma sahiptir. Endometrial karsinomlar, granüloza hücreli tümörleri olan kadınların %9-13'ünde görülür (49).

### **2.3.6. Kalıtsal Riskler**

Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu (HNPCC), diğer bilinen adıyla Lynch sendromu olan kadınlar, yaşamları boyunca %70 endometrial karsinom gelişme riskine sahiptir (50). Bu tümörler, premalign bir EIN fazından geçiş gösterir ve DNA mismatch onarım genleri (MSH-2, MSH-6 ve MLH-1) ve PTEN'de genetik değişikliklerin olduğu ve çoğunlukla endometrioid tip endometrial adenokarsinomların histopatolojik ve genetik özelliklerinin görüldüğü tümörlerdir (51, 52, 53, 54, 55).

Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı genin germline mutasyonlarına bağlı olan, meme, tiroid ve endometrial kanser riskinin yanı sıra iyi huylu belirtilerle ilişkili bir kanser yatkınlığı sendromudur. Literatürdeki çalışmalar, genel popülasyondaki %2-4 riske kıyasla, Cowden sendromu olan kadınlarda yaşam boyu endometrial kanser gelişme riskinin %5-10 olduğunu göstermektedir (56,57).

### **2.3.7. Tamoksifen kullanımı**

Tamoksifen, meme kanseri olan kadınlarda adjuvan tedavi olarak yaygın kullanılan seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Doğurganlık çağındaki kadınlarda endojen östrojenleri antagonize eder ve endometrial atrofiye neden olur, ancak normalde hipoöstrojenik olan postmenopozal kadınlarda zayıf bir östrojenik etkiye sahip olabilir. Tamoksifen uygulaması, endometrial adenokarsinom riskinin genel olarak hafifçe artması ile ilişkilidir (58). Karsinom oluşumları esas olarak erken evrede ve düşük dereceli görülmektedir, ancak agresif yüksek dereceli endometrioid karsinomların, berrak hücreli karsinomların veya karsinosarkomların küçük bir alt kümesinde de orantısız artış görülmüştür (59,60). Artan endometrial karsinom riskine ek olarak, tamoksifen ile tedavi edilen kadınlar büyük boyutta endometrial polipler geliştirmeye yatkındır.

### **2.3.8. Reprodüktif Faktörler**

Nulliparite, endometrial karsinom için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür(61). Canlı doğum sırasında, daha az östrojen ve daha fazla progesterona doğru bir hormonal denge kayması vardır ve bu da endometrial kanser gelişme riskini etkilemektedir (62). Bir başka potansiyel açıklama, her doğumda malign/premalign endometrial hücrelerin mekanik olarak dökülmesidir (63).

Erken menarş ve geç menopoz, endometrial kanser riskinin artmasıyla ilişkililiken, geç menarş ve erken menopoz yaşı, riskin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (64,65).

Premenopozal kadınlarda, hem östrojen hem de progestin içeren oral kontraseptiflerin kullanımı, endometrial kanser riskini önemli ölçüde azaltır. Oral kontraseptiflerin en az 12 aylık bir süre boyunca kullanılması, 10-20 yıl süre ile endometrial kanser riskini %30-50 kadar azaltmaktadır (66)

### **2.3.9. Sigara Kullanımı**

Sigara içmek endometrial karsinom riskini azaltır. Bu etki, öncelikle hastalığı menopozdan sonra tespit edilen kadınlarla sınırlıdır ve bu kadınlar arasında, mevcut sigara içenler riskte en büyük azalmayı gösterir ve önceden sigara içenler daha az etkilenir (67).

Sigara içmenin riski azalttığı mekanizma net değildir. Yapılan bir çalışma, serum östrojen düzeylerinin etkilenmediğini, ancak androstenedion düzeylerinin sigara içenlerde biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir (68).

## **2.4. Prognostik Faktörler**

### **2.4.1. Yaş**

Yaş, geleneksel olarak bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (69). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, diğer klinikopatolojik prognostik faktörlerden bağımsız olarak 40 yaş ve altındaki hastaların, 40 yaşından büyük hastalara kıyasla genel bir sağkalım avantajına sahip olduğunu göstermiştir (18). Japon araştırmacılar, menopoz durumunun erken endometrial kanser için bağımsız bir prognostik değişken olduğunu ancak ilerlemiş hastalığı olan hastalar için prognostik bir değişken olmadığını bildirdi (70).

### **2.4.2. Histolojik Tip**

Yapılan bir çalışmada tipik adenokarsinomlu 456 hasta ve skuamöz farklılaşma alanları olan 175 kadında skuamöz farklılaşmanın prognostik önemi araştırılmıştır. Bu tümörlerin biyolojik davranışının, glandüler bileşenin invazyonunun histolojik derecesini ve derinliğini yansıttığı raporlanmıştır. Bu tümörlerin adenoakantomlar ve adenoskuamöz karsinomlara bölünmesiyle prognostik olarak değerli bilgiler sağlanmıştır ve glandüler bileşenin histolojik derecesine göre tabakalandırıldıklarında daha fazla bilgi elde edilmiştir. Kullanılan üç derecelendirme yönteminin (mimari, nükleer ve birleşik) her biri için, hem

glandüler hem de skuamöz farklılaşma, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (71).

Seröz karsinomlar, derin myometrial invazyon veya lenf nodu metastazı olmasa bile kötü prognoza sahiptir (72). Üst karın bölgesinde nüks için özel bir tercih ile geniş bir alana yayılırlar. Bu tümörlerin karakteristik karın içi yayılımını açıklamak için önerilen mekanizmalar arasında transtubal yayılım, vasküler lenfatik invazyon ve multifokal hastalık yer alır. Sherman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vakaların %22'sinde endoservikte, %5'inde fallop tüpünde, %10'unda over yüzeyinde ve %25'inde peritoneal yüzeylerde veya omentumda “intraepitelyal seröz karsinom” olduğunu gözlemlemişlerdir (73).

Berrak hücreli karsinomlar endometrial karsinomların %5'inden daha azını temsil eder, ancak berrak hücre elementleri seröz tümörlerde yaygın olarak bulunur(74). 1988'den 2001'e kadar olan SEER verileri, uterus seröz (n = 1.473), berrak hücreli (n=391) ve 3. derece endometrioid karsinomları (n = 2.316) karşılaştırmak için kullanılmıştır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar yaşlı hastalarda ortaya çıkmış ve daha ileri bir aşamada teşhis edilmiştir. Seröz, berrak hücreli ve 3. derece endometrioid kanserler sırasıyla tüm kanserlerin %10, %3 ve %15'ini oluştururken, kanser ölümlerinin sırasıyla %39, %8 ve %27'sini oluşturmuşlardır (75). Seröz veya berrak hücreli karsinomlar, histerektomi spesmeninde herhangi bir olumsuz özellik olmaksızın kürtaajlarla sınırlı olduğunda prognoz bozulmayabilir (76).

### **2.4.3. Histolojik Grade ve Myometrial İnvazyon**

Histolojik grade, myometrial invazyon ve prognoz arasında güçlü bir ilişki vardır. Jinekolojik onkoloji grubunun yaptığı bir çalışmada evre I endometrial karsinomlu 621 hastanın cerrahi patolojik özellikleri araştırılmıştır. Grade 1 karsinomlar myometriumun iç üçte birlik kısmıyla sınırlı olduğunda pozitif pelvik nodların insidansı %3'ten az iken, grade 3 karsinom dış üçte birlik kısmı kapsadığında pozitif pelvik nodların insidansı %34 olarak bulunmuştur. Paraaortik lenf nodları için ise sırasıyla %1 ve %23'ten az olarak bulunmuştur (77).

#### **2.4.4. Vasküler Alan İnvazyonu**

Vasküler alan invazyonu, tüm histolojik tiplerde endometrial karsinomdan nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir (78, 79, 80) Norveç'te yapılan bir çalışmada vasküler invazyon bulunanlarda sağkalım oranı %64.5 iken, kanıtlanabilir vasküler invazyon olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %83.5 olarak görülmüştür (81).

Başka bir çalışmada ise myometriyumun iç üçte biri ile sınırlı invazyonu olan hastaların %5'inde, dış üçte birine invazyonu olanların ise %70'inde vasküler alana invazyon olduğu görülmüştür (83). Benzer şekilde, evre 1 karsinomların %2'sinde ve evre 3 lezyonların %42'sinde vasküler alan invazyonu mevcuttu.

Lenfovasküler alan invazyonu, erken evre endometrial kanserli hastalarda vajinal kaf nüksü (80), uzak nüks (80,83), lenf nodu metastazları (84) ve parametrial tutulum (85) için bağımsız bir risk faktörüdür.

#### **2.4.5. Peritoneal Sitoloji Bulguları**

Pozitif peritoneal sitolojinin önemi tartışmalıdır ve artık FIGO evreleme sisteminin bir parçası değildir (86).

Erken evre endometrial kanser hakkındaki makalelerin yaklaşık yarısı, pozitif sitolojisi olan hastalarda nüks oranlarını artırdığını ve sağkalımı azalttığını bildirirken (87, 88), diğer yarısında hiçbir fark saptanmamıştır (89, 90). Pozitif yıkamalar en sık 3. derece histoloji, adneks metastazı, derin myometrial invazyon veya pozitif pelvik veya para-aortik düğümleri olan hastalarda görülür.

Jinekolojik onkoloji grubunun yaptığı bir çalışmada 697 hasta değerlendirildi(91). Negatif yıkaması olan 611 hastanın 64'ünde (%10.5) nüks görülürken, pozitif yıkaması olan 86 hastanın 25'inde (%29.1) hastalık nüksetmiştir. 25 nüksten 17'sinin periton boşluğu dışında olduğunu belirtilmiştir. Jinekolojik

onkoloji grubu, pozitif sitolojik yıkamaları olan hastalar için göreceli ölüm riskinin üç kat arttığını tahmin etmiştir (69).

Yapılan başka bir çalışmada ise, pozitif peritoneal yıkamaların prognostik önemini değerlendirmek için endometrial kanserli 534 hasta incelenmiştir. Pozitif yıkamaların bağımsız bir negatif prognostik faktör olmadığı, ancak diğer negatif prognostik göstergeleri güçlendirdiği sonucuna varmışlardır (92). Yazarlar, diğer olumsuz prognostik faktörlerin yokluğunda, pozitif periton sitolojisi olan hastaların evrelemeyi garanti etmediğini düşünmüşlerdir.

#### **2.4.6. Hormon Reseptör Durumu**

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) düzeylerinin endometrial kanser için bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir; yani, tümörü bir veya her iki reseptör için pozitif olan hastalar, reseptörlerden yoksun olan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahiptir (93, 94, 95). Lenf nodu metastazı olan hastalarda dahi tümör reseptör pozitif ise prognozun önemli ölçüde iyileştiği rapor edilmiştir (95).

#### **2.4.7. Nükleer Grade**

Nükleer grade önemli bir prognostik göstergedir (96). Christopherson ve arkadaşları nükleer derecelendirmenin histolojik derecelendirmeden daha doğru bir prognostik faktör olduğunu bulmuştur (97). FIGO derecelendirme sistemi tümörün nükleer derecesini dikkate alır ve nükleer atipi dereceyi 1 artırır.

#### **2.4.8. Tümör Boyutu**

Klinik evre I endometrial karsinomlu 142 hastanın analizinde Schink ve arkadaşları (98) tümör boyutunu bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirmiştir. Tümör boyutu 2 cm'den büyük olmayan hastaların %4'ünde, çapı 2 cm'den büyük olan tümörlerin %15'inde ve tüm, uterin kaviteyi tutan tümörlerin %35'inde lenf nodu metastazı meydana gelmiştir.

Japon araştırmacılar, düşük riskli vakaları belirlemek için intraoperatif frozena ek olarak tümör çapını da kullanmışlardır (99). Grade 1 veya 2 tümörü olan ve 1/2 den daha az myometrial invazyonu olan 55 hastanın hiçbirinde tümör çapı 3 cm ve daha küçükse lenf nodu pozitifliği izlenmemiştir. Mayo Clinic çalışanları, endometrioid endometrial kanserli hastalarda lenfatik yayılımın tahmini için bir risk skorlama sistemine tümör çapını (2 cm veya daha az vs. 2 cm) dahil etmiştir (100).

#### **2.4.9. DNA Ploidi ve Diğer Biyolojik Markerlar**

Endometrial karsinomlu hastaların sadece yaklaşık %25'inde anöploid tümörler vardır, ancak bu hastalar önemli ölçüde artmış erken nüks ve hastalık nedeniyle ölüm riski altındadır (101, 102).

Çok değişkenli analizle, DNA anöploid tipi, kötü prognozun en güçlü bağımsız belirleyicisiydi ve bunu yaş ve evre izlemekteydi. Jinekolojik onkoloji grubu, anöploid tümürlü hastalarda hastalığa bağlı ölüm için rölatif riski 4.1 olarak tahmin etmiştir (102).

Yapılan bir çalışmada, beta-katenin ekspresyonu kaybının kötü prognozun güçlü, bağımsız bir öngörücüsü olduğunu, buna karşın PTEN kaybının erken evre hastalığı olan hastalarda daha kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (103). p53 mutasyonu tek değişkenli analizde artmış evre, lenf nodu metastazları ve endometrioid olmayan histoloji ile koreleydi ancak çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör değildi (103).

Matriks metalloproteinazların (MMP'ler) artan ekspresyonu (104), nükleer Bcl-2 ekspresyonu (105) ve Ki-67 ekspresyonu (106) da prognostik öneme sahiptir. Bu biyolojik belirteçlerin klinik etkileri henüz net değildir.

## 2.5. Klinik Özellikler, Tanı ve Preoperatif Değerlendirme

### 2.5.1. Klinik Özellikler

Postmenopozal kanama dahil olmak üzere anormal uterin kanama, menoraji veya metroraji, endometrial hiperplazi veya karsinomu olan kadınlarda en sık görülen semptomlardır (107). Genç kadınlarda uzun ve ağır adet kanamaları disfonksiyonel uterin kanama ile karışabildiği için tanı konması gecikebilir (108). Diğer yaygın başvuru semptomları arasında idrar yaparken ağrı, disparoni, pelvik ağrı, vajinal akıntı ve kilo kaybı yer alır (109). İlerlemiş hastalığı olan hastalarda, karın ağrısı veya pelvik ağrı ve karında şişkinlik gibi ilerlemiş yumurtalık kanserine benzer semptomlar olabilir (110).

Postmenopozal kanama en sık görülen semptom olmasına rağmen, postmenopozal kanaması olan kadınların sadece %10'unda endometrial kanser vardır (111). Endometrial karsinom, postmenopozal kanaması olan kadınlarda, anormal uterin kanaması olan premenopozal kadınlara göre sekiz kata kadar daha sık görülür ve yüksek riskli hiperplazi beş kat daha fazladır (112). HRT alırken anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial kanser görülme riski, HRT almazken anormal uterin kanaması olan kadınlara göre daha düşüktür (113).

Endometrial karsinom teşhisi, menopoz öncesi veya sonrası anormal uterin kanaması olan hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasını oluşturur. Sitolojik taramada atipik glandüler hücreler görülen hastalar kolposkopi ve endoservikal küretaj ile değerlendirilmeli ve hasta 35 yaş üstü veya endometrial kanser için risk faktörleri varsa endometrial biyopsi de yapılmalıdır (114).

Genel popülasyonda endometrial kanser için rutin tarama önerilmemektedir. HNPCC sendromlu kadınlarda, Amerikan Kanser Derneği, 35 yaşından başlayarak endometrial biyopsi ve/veya transvajinal ultrason ile yıllık tarama yapılmasını önermektedir (109).

Tamoksifen alan asemptomatik kadınlar rutin olarak taranmamalıdır. Tamoksifen alan kadınlarda vajinal kanama gelişirse endometrial biyopsi ile değerlendirilebilir (115).

Cowden sendromu bulunan kadınlara da rutin tarama önerilmemektedir (111).

## **2.5.2. Tanı**

### **2.5.2.1. Transvajinal ultrasound**

Endometrial kanser tanısı için kullanılan yöntemlerden birisidir. Vajinaya bir prob yerleştirilir, endometrium kalınlığının ölçülmesinin yanı sıra endometrial boşluk ve adneksiyal patoloji içindeki fokal anormalliklerin görüntülenmesine izin verir. Vuento ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TVS ile birlikte uterin doppler ölçümünün kullanılmasının, endometrial karsinom için duyarlılığı veya özgüllüğü iyileştirmediği görülmüştür.

Smith-Bindman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TVS'nin karsinom için duyarlılığının, normali anormalden ayırt etmek için kullanılan endometriumun kalınlığına göre değiştiği saptanmış (Tablo 3). Bu yüzden, endometrial karsinomlu kadınların %100'ünde endometrial kalınlığın 3 mm veya daha az olduğu bulunmuşken (%95 güven aralığı %89±100), eşik değeri 10 mm'ye ayarlandığında lezyonların %10'u gözden kaçmıştır (%95 güven aralığı %79±97). 5 mm'ye eşit veya daha küçük cut-of değeri kullanıldığında, duyarlılık %95 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, endometrial karsinom için spesifitenin, endometrial kalınlık arttıkça daha da arttığı saptanmış (116).

**Tablo 3:** Farklı endometrial kalınlık ölçümleri kullanılarak endometriyal kanser için duyarlılık ve özgüllük

Endometrial kalınlık (mm)	Sensitivite (95% CI)	Spesifite (95% CI)
≤2	100(89-100)	38(32-45)
≤3	96(93-98)	53(51-55)
≤4	96(94-98)	61(59-63)
≤5	95(92-97)	55(53-57)
≤6	95(89-98)	64(59-64)
≤7	97(92-99)	60(56-64)
≤9	90(79-97)	79(75-82)

After Smith-Bindman et al (1998, Journal of the American Medical Association 280: 1510±1517).

Ayrıca, Smith-Bindman ve arkadaşları, 5 mm'lik eşik değeri kullanarak normal bir transvajinal ultrasonu takiben postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial kanser olasılığının %1 olduğunu göstermiştir; bu nedenle transvajinal ultrasonun endometrial kanseri saptamadaki yüksek duyarlılığı nedeniyle, postmenopozal kadınları güvenilir bir şekilde tanımlayabildiği sonucuna varmışlardır (116). Ancak spesifitesi düşük olduğundan anormal endometrial kalınlık ( $\geq 5$  mm) histolojik biyopsi ile takip edilmelidir.

Başka bir çalışmada ise hedef popülasyona ve uygulanan tarama kriterlerine bağlı olarak transvajinal ultrason ile endometrial kanser veya atipik endometrial hiperplazinin saptanması için %80-85 aralığında duyarlılık seviyeleri gösterilmiştir. Asemptomatik kadınlarda endometrial kalınlık 4.45 mm'lik optimum eşik değeri olarak görülmüşken, semptomatik kadınlar için cut off değeri  $< 5$  mm eşik değeri olarak bulunmuştur. Ayrıca HRT kullanıcıları ve kullanmayanlarda endometrial kalınlık dağılımında kaydedilen fark göz önüne alındığında, HRT kullanıcılarında optimum eşik değeri (6.85 mm) kullanmayanlardan (4.55 mm) daha yüksek bulunmuştur (117).

Diğer bir tanı yöntemi de, görüntülemeyen önce rahim boşluğuna 5±10 ml steril salin solüsyonunun damlatıldığı salin infüzyon sonografisidir. Bu yöntem, polipler ve submukozal leiomyomlar gibi intralüminal kitlelerin saptanması için duyarlılığı artırmaktadır (118).

### **2.5.2.2. Endometrial Biyopsi**

Endometrial biyopsi, endometrial karsinomun saptanması için yaklaşık %85 ile %95'lik bir duyarlılık gösteren, endometrial hiperplazi ve karsinomu tanımlamak için hassas ve nispeten ucuz bir testtir (119). Yapılan bir çalışmada, endometrial biyopsi ve transvajinal sonohisterografi kombinasyonu, >%96 özgüllük ve >%94 negatif prediktif değer ile cerrahi bulguları güvenilir bir şekilde öngörmüştür (118). Bununla birlikte, endometrial biyopsi, polipler ve submukozal leiomyomlar gibi diğer iyi huylu endometrial anormallikleri teşhis etmek için ise zayıf bir testtir. Histereskopi ise sesil veya saplı intralüminal kitlelerin saptanması için duyarlılığı önemli ölçüde artırır (120).

Histeroskopi altında biyopsi, kör dilatasyon ve küretajdan daha yüksek doğruluk sağlar (121). Bu nedenle, anormal uterin kanamanın araştırılması için standart strateji, endometrial kalınlık artışı varsa endometrial biyopsi ve pelvik ultrasonografi ile değerlendirilmesi ve tanı belirsiz olduğunda histeroskopi yapılmasıdır (122).

Postmenopozal kanamayı değerlendirmede altın standart yöntem ise fraksiyone küretajdır (118). Endometrial biyopsinin yaklaşık %10'luk yalancı negatiflik oranı olduğu için, ağır kanaması olan veya endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan bir hastada endometrial biyopsi negatif ise, anestezi altında fraksiyone küretaj yapılmalıdır.

## **2.6. Preoperatif Değerlendirme**

Rutin preoperatif hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Ayrıca tip 1 endometrium kanserinde nadiren gerekli olsa da, tip 2

endometrium kanserinde göğüs, pelvik ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır.

BT'nin myometrial invazyon derinliğini belirlemede sınırlı faydası vardır (123), ancak yüksek riskli vakalarda karaciğer veya akciğer metastazlarını, adneksiyal kitleleri veya hidronefrozu dışlamak için geleneksel bir araştırma yöntemi olmuştur.

Bir manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramasının, yüzeysel myometrial invazyondan derin myometrial invazyonu ayırt etmede %83,3 doğruluk değerine (124) ve servikal tutulumun saptanması için %89,8'lik bir pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Pozitron emisyon tomografisinin (PET), tedavi edilmemiş endometrial kanserli hastalarda lenf nodu metastazlarının saptanması için genel tanısal doğruluğu %89,5'tir (125) ancak rutin çalışmanın bir parçası olarak kabul edilmez (126).

## **2.7. Evreleme**

1988'de Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) Kanser Komitesi, endometrial kanser için eski klinik evreleme sistemini cerrahi evreleme sistemi ile değiştirdi. Bu cerrahi evrelemenin doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve yararlılığı, özellikle patoloğların eleştirel bir incelemesinden sonra, 2009'da daha rafine hale getirildi (127).

FIGO 1988 ve FIGO 2009 evreleme sistemleri arasındaki temel farklar aşağıdaki gibidir:

1. Endometriomla sınırlı kanser artık ayrı bir evre değildir. %50' den az myometrial invazyonu olan tüm tümörler artık evre IA'dır. Eskiden endometriomla sınırlı olan IA, %50 den az myometrial invazyonu olan IB, %50' den fazla myometrial invazyonu olan IC kabul ediliyordu.

2. Sadece servikal stromal invazyonu olan vakalar evre II olarak sınıflandırılır. Eskiden evre IIA olan servikal mukozal tutulum şimdi evre I ile birleştirilmiştir.

3. Pozitif periton sitolojisi olan hastalar için artık ayrı bir evre (yani evre IIIA) yoktur.

4. Lenf düğümlerine metastazı olan vakalar, sırasıyla pozitif pelvik ve para-aortik lenf düğümlerinin varlığını belirterek evre IIIC1 ve IIIC2'ye bölünür.

**Tablo 4:** FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

Evre I: Tümör uterusu sınırlı
Evre 1A: Tümör endometriumda sınırlı ya da %50 den daha az myometrial invazyon mevcut
Evre IB: %50 veya daha fazla myometrial invazyon mevcut
Evre II: Servikal stromal tutulum mevcut ancak tümör uterusu sınırlı
Evre III: Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı mevcut.
Evre IIIA: Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adneks tutulumu mevcut
Evre IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut.
Evre IIIC: Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz mevcut
Evre IIIC1: Pozitif pelvik lenf nodu tutulumu
Evre IIIC2: Pozitif para-aortik lenf nodu tutulumu ve/veya pozitif pelvik lenf nodu tutulumu
Evre IV: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
Evre IVA: Mesane ve/veya barsak mukozasında tutulum mevcut
Evre IVB: İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu dahil olmak üzere uzak metastaz
<b>FIGO Committee on Gynecologic Oncology.</b> Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obst. 2009;105:103–104.

## **2.8. Tedavi**

### **2.8.1. Cerrahi Tedavi**

Endometrial kanser için standart tedavi, total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomidir (107). Minimal invaziv yaklaşımlar artık endometrial kanserli çoğu hasta için açık laparotominin yerini almıştır. Laparoskopik asiste vajinal histerektomi, total laparoskopik histerektomi veya robotik laparoskopik histerektomi, randomize prospektif çalışmalarda açık laparotomi ile karşılaştırılmıştır. Minimal invaziv yaklaşımın daha kısa hastanede kalış süresi, daha az postoperatif ağrı ve normal günlük aktivitelere daha hızlı yeniden başlama ile ilişkili olduğu görülmüştür (128, 129, 130). Ancak morselasyon gerektirebilecek hacimli uterin malign hastalık vakalarında laparoskopik veya robotik yaklaşımlardan kaçınılmalıdır, çünkü morselasyon tümör dökülmesine, lokal veya peritoneal nüksün artmasına ve dolayısıyla sağkalımı etkilemesine neden olabilir (131).

### **2.8.2. Pelvik ve Para-aortik Lenfadenektomi:**

Ameliyat öncesi hiçbir tarama lenf düğümlerindeki mikrometastazları tespit edemez, bu nedenle lenfadenektomi gerekip gerekmediğini ayırt etmek için belli kriterler oluşturulmuştur. Lenfadenektomi gerektiren durumlar; eğer tümörün %50 den fazla myometrial invazyonu varsa, lezyon grade 3 ise, non-endometrioid tümör ise, çapı 2 cm den büyük grade 2 tümör ise, tümör servikse uzanım gösteriyorsa lenfadenektomi önerilmektedir (132).

Mayo Klinik'te yapılan bir araştırmada, yüksek riskli hastalığı olan ve lenfadenektomi yapılan hastaların %22'sinde lenf nodu metastazı vardı. Bu hastaların içinde endometrioid tip karsinomu olanlarda sadece pelvik LNM oranı %37, pelvik+ para-aortik LNM oranı %44, sadece para-aortik LNM oranı %19 idi. Non-endometrioid tip karsinomu olanlarda ise sadece pelvik LNM oranı %28, pelvik+para-aortik LNM oranı %60, sadece para-aortik LNM oranı %12 idi. Total sayıya bakıldığında ise LNM olan hastaların %51'inde hem pelvik hem de para-aortik nodlar pozitif, %33'ünde sadece pelvik lenf nodları pozitif ve %16'sında

izole para-aortik lenf nodu pozitif (132). Bu örnek, negatif pelvik nodların varlığında para-aortik nodların pozitif olabileceği göstermiştir.

**Tablo 5:** Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging (132)

Lenf nodu tutulumu	Endometrioid, sayı(%) (n= 32)	Non-endometrioid, sayı (%) (n= 25)	Total, sayı(%) (n= 57)
Yalnızca pelvik	12 (37)	7 (28)	19 (33)
Pelvik+Para-aortik	14 (44)	15 (60)	29 (51)
Yalnızca para-aortik	6 (19)	3 (12)	9 (16)

Yeterli bir lenfadenektomi tanımı standardize edilmemiştir. Mevcut yaklaşımlar arasında pelvik lenfadenektomi, alt mezenterik artere (İMA) ve renal damarlara kadar para-aortik lenfadenektomi yer almaktadır (133).

Çoğu klinisyen, pelvik veya para-aortik bölgelerdeki şüpheli veya büyümüş lenf nodlarının eksizyonunun veya biyopsisinin, nodal metastatik hastalığı dışlamak için önemli olduğu konusunda hemfikirdir. Derin invaziv lezyonlar, yüksek dereceli endometrioid endometrial kanserler ve tip II hastalık gibi seçilmiş yüksek riskli tümörleri evrelemek için intramezenterik ve infrarenal bölgelerden para-aortik düğüm değerlendirmesi de yapılmalıdır (132).

Lenfadenektomiye ek olarak, cerrahi evrelemenin bir parçası olarak omental biyopsi de yapılır, çünkü özellikle evre 3 tümörlü veya derin invaziv lezyonlu hastalarda okült omental metastazlar meydana gelebilir (134).

### 2.8.3. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel nod tanımlaması bir dizi solid tümörde araştırılmıştır, hipoteze göre bir veya daha fazla sentinel nodun negatif olması durumunda, bölgesel nodların geri

kalanı da negatif olacaktır, böylece sistematik lenfadenektomiden kaçınılması mümkün olabilir (135).

Sentinel düğüm biyopsisi endometrial kanserli hastalarda cerrahi evreleme için olası bir yaklaşım olarak önerilmiştir (136).

Endometrial kanserde sentinel düğüm değerlendirmesinin sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde 3 temel bulgu saptandı.

I) Havuzlanmış genel sentinel düğüm tespit oranı %81 idi ve sentinel düğümlerin %51'i iki taraflı olarak tespit edildi.

II) Lenf nodu metastazlarının saptanması için havuzlanmış duyarlılık %96 idi.

III) Mavi boya, radyoizleyici veya indosiyenin yeşili kombinasyonu ile servikal enjeksiyonun tek başına kullanılması, genel tespit oranını arttırdı. Havuzlanmış paraaortik tespit oranı sadece %17 idi, ancak vakaların %5'inden azında izole para-aortik metastazlar meydana geliyordu.

Bu veriler, erken evre endometrial kanserli seçilmiş hastalarda sentinel lenf nodu haritalamasını alternatif bir bakım standardı olarak düşünmek için gerekçe sağladığını öne sürmektedir (137). Düşük riskli endometrium kanseri olan hastalar sentinel düğüm biyopsisi için ideal adaylardır. Sentinel düğüm biyopsisinin tek başına kullanımını orta ve yüksek riskli hastalarda hala deneyseldir. Sentinel LND, nodal metastazları tespit ederek tedavi planlamasını kolaylaştırmak için umut verici bir yöntemdir ve sistematik lenfadenektomiden kaçınmak için bir alternatiftir.

#### **2.8.4. Adjuvan Tedavi**

##### **2.8.4.1. Adjuvan Radyasyon**

Adjuvan radyasyon endikasyonları tartışmalıdır ve uygulamada coğrafi konuma göre önemli farklılıklar vardır (138).

Ameliyat sonrası yönetim seçenekleri aşağıdaki gibidir:

- I. Gözlem
- II. Vajinal kaf brakiterapi
- III. Dış pelvik radyasyon
- IV. Genişletilmiş alan radyasyonu
- V. Tüm karın radyasyonu

#### **2.8.4.1.1. Gözlem**

FIGO' ya göre evre IA, grade 1 veya 2 tümörleri olan hastalar mükemmel bir prognoza sahiptir ve bu grup için adjuvan radyasyona gerek yoktur. Yapılan bir çalışmada, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiden sonra, prospektif olarak grade 1 veya 2 tümörü olan ve %50'den fazla myometrial invazyonu olmayan (evre IA) 641 hasta adjuvan radyasyon almadan izlendi. 68 ila 92 aylık takipte hastaliksız sağkalım oranı %93'tü (139).

Başka bir çalışmada ise, myometriyumun iç yarısı ile sınırlı grade 1 veya 2 endometrioid karsinomlu 645 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. Vajinal kaf brakiterapi alan hastaların %1.2'sinde ve gözlem grubunda %3.1'inde vajinal nüks meydana gelmiştir. Genel nüks oranı ve sağkalım iki grupta benzer olarak görülmüştür (140). Hastalar adjuvan tedavi uygulanmadan tedavi ediliyorsa, vajinal kaf nükslerinin erken teşhis edilebilmesi için, smear ile dikkatli bir şekilde takip edilmelidirler (141). Smearde adenokarsinom hücrelerine rastlanması halinde nüksten şüphelenilmelidir.

#### **2.8.4.1.2. Vajinal Kaf Brakiterapi**

Vajinal brakiterapi, kaf nüksü insidansını önemli ölçüde azaltır. Yüksek doz tedavi ile ayaktan tedavi yapılabilir, akut ve kronik gastrointestinal ve genitoüriner toksisitesi düşüktür. Sekonder primer malignite oranı çok düşüktür (142).

Yüksek-orta riskli hastalığı olan hastalarda vajinal brakiterapinin dış pelvik radyasyon kadar etkili olup olmadığını belirlemek için tasarlanmış prospektif, randomize bir çalışma olan Endometrial Karsinomda Postoperatif Radyasyon Tedavisi -2 (PORTEC- 2) çalışması yapılmıştır (143). 1988 FIGO'ya göre evre IC grade 1 veya 2 ya da evre IB grade 3 hastalığı olan 60 yaş üstü hastalar ve herhangi bir yaşta evre IIA hastalığı olan hastalar (>%50 myometrial invazyonu olan grade 3 hariç) dahil edilmiştir. Bulky lenf nodları çıkarılsa da rutin lenfadenektomi yapılmamıştır. Vajinal nüks oranları brakiterapi için %1.8'e karşılık dış pelvik radyasyon tedavisi için %1.6 idi ve pelvik nüks oranları brakiterapi grubunda biraz daha yüksek olmasına rağmen (%3.8'e karşı %0.5) genel veya hastalıksız sağkalım açısından fark yoktu. Vajinal brakiterapinin daha az yan etkisi vardı ve bu çalışmaya göre yüksek-orta riskli hastalığı olan hastalar için vajinal brakiterapinin tercih edilen tedavi olması gerektiğini düşünüldü.

#### **2.8.4.1.3. Dış Pelvik Radyasyon**

Negatif pelvik düğümleri olan hastalar genellikle tek başına kaf brakiterapisi alırken, pozitif pelvik düğümleri olan hastalar pelvik ve para-aortik radyasyonla daha iyi tedavi edilir. İlk randomize PORTEC çalışması, yalnızca cerrahi ile, cerrahi ve sonrasında postop dış pelvik radyasyon karşılaştırılarak yapıldı (144). 1988 FIGO'ya göre Evre IC grade 1, evre IB veya IC grade 2, ya da evre IB grade 3 tümörü olan ve ayrıca seröz papiller ya da berrak hücreli karsinoma sahip olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Cerrahi, lenfadenektomi olmaksızın total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiden oluşuyordu. 5 yıllık genel sağkalım oranları iki grupta benzerdi: %81 (radyoterapi) ve %85 (kontrol grubu).

Endometrium kanserine bağlı ölüm oranları radyoterapi grubunda %9 ve kontrol grubunda %6 idi. Tedaviye bağlı komplikasyonlar, radyoterapi hastalarının %25'inde ve kontrol grubunun %6'sında meydana geldi. Nüks sonrası sağkalım, kontrol grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha iyiydi. Çok değişkenli analizden sonra araştırmacılar, 60 yaşından küçük evre I endometrial kanserli hastalarda ve yüzeysel invazyonlu evre 2 tümürlü hastalarda postoperatif radyoterapinin endike olmadığı sonucuna vardılar. PORTEC çalışmasının sonraki 10 yıllık takibi, 10 yıllık

lokorejyonel relaps oranlarının radyasyondan sonra %5 ve kontrol grubu için %14 olduğunu ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarının %66 ve %73 olduğunu ortaya çıkardı (145). Araştırmacılar, cerrahi olarak evrelendirilmemiş ancak önemli lokorejyonel kontrol yararı nedeniyle yüksek risk özelliklerine sahip hastalarda radyoterapinin endike olduğu sonucuna varmışlardır.

Beş randomize çalışmadan elde edilen verilerin bir meta-analizi sonrası, adjuvan dış pelvik radyasyonun düşük (IA veya IB, grade 1) veya orta riskli (IB, grade 2) kanser için kullanılmaması gerektiği, ancak yüksek riskli (evre IC, grade 3) hastalarda %10'luk bir sağkalım avantajı ile ilişkili olduğu sonucuna vardılar (146).

Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vajinal brakiterapisiz postoperatif pelvik radyasyonla tedavi edilen evre IC endometrial kanserli 61 kadında hiçbir vajinal nüks bildirmemiştir (147). Dış pelvik radyasyon, kaf nüksünü önlemede vajinal brakiterapi kadar etkili görünmektedir.

#### **2.8.4.1.4. Genişletilmiş Alan Radyasyonu**

Cerrahi evreleme çalışmaları, pozitif pelvik nodlu hastaların yaklaşık %50'sinin pozitif para-aortik nodlara sahip olacağını göstermiştir (148), ancak negatif pelvik nodlu hastalarda izole para-aortik nodal metastazlar nadirdir. Vakaların %2'sinden azında ortaya çıkar (149) ve neredeyse tamamı yüksek dereceli tümörleri olan hastalarda görülür (150).

Japon araştırmacılar, pelvik ve para-aortik lenfadenektomi sonrası pozitif pelvik nod ve negatif para-aortik nod olan 15 hasta bildirmiştir (151). 15 hastanın 11'inde (%73,3) ultra evrelemede gizli para-aortik lenf nodu metastazı vardı ve gizli para-aortik nodal metastaz oranı pozitif pelvik nod sayısı ile ilişkili değildi. Bu, herhangi bir pozitif pelvik düğümü olan tüm hastaların genişletilmiş alan radyasyonu alması gerektiğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada pozitif para-aortik düğümleri olan 11 hastanın hiçbirinin yeterli lenfadenektomi (beş veya daha fazla para-aortik düğümün

çıkarılması olarak tanımlanır) ve genişletilmiş alan radyasyonundan sonra para-aortik alanda başarısız olmadığını bildirmiştir (152).

#### **2.8.4.1.5. Tüm Karın Radyasyonu**

Tüm karın radyasyonu, omental, adneksiyal veya peritoneal metastazları tamamen rezeke edilmiş seçilmiş hastalarda uzun yıllardır kullanılmaktadır. İleri evre endometrial kanserli 356 hastada yapılan bir çalışma yayınlanmıştır. Ameliyat sonrası hastaların %48'inde tek başına tüm karın radyasyonu, %29'unda tek başına kemoterapi ve %23'ünde kemoterapi + radyasyon kullanılmıştır. Yaş, derece, evre ve kitle giderme durumu için düzenleme yapıldıktan sonra, her iki modalitenin de tek başına kullanılmasına kıyasla kombine terapi uygulandığında önemli bir sağkalım yararı olduğu görülmüştür (153).

Retrospektif olarak yapılan başka bir incelemede, tüm karın radyasyonu ile tedaviden sonra evre IIIA hastalığı olan hastalar için sadece %16'lık bir nüks oranı bildirmiştir (154). Ancak hastaların %6 sı ince bağırsak obstruksiyonu nedeniyle cerrahi müdahale geçirmiştir. Bu nedenle tüm karın radyasyonu bağırsak toksisitesi riski nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmaktadır.

#### **2.8.4.2. Adjuvan Kemoterapi**

Yüksek riskli erken evre endometrioid endometrial kanserli hastalarda adjuvan sistemik tedavinin rolü tartışmalıdır, ancak son PORTEC-3 çalışması özellikle nod pozitif hastalarda bir rolü olduğunu göstermiştir (155). PORTEC-3'ün sonuçları yayınlanmadan önce bildirilen sistematik inceleme ve metaanaliz, yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapinin, tek başına radyoterapiye kıyasla progresyonsuz ve kansere özgü sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği sonucuna varmıştır (156).

PORTEC-3 çalışmasına yalnızca adjuvan kemoradyoterapi alan veya cerrahiye takiben tek başına radyoterapi almak üzere randomize edilmiş yaklaşık 700 kadın dahil edildi. 5 yıllık başarısızlıksız sağkalım, tek başına RT ile %68.6 iken,

KRT ile %75.5 idi. Evre III endometrial kanserli kadınlar için 5 yıllık genel sağkalım, RT grubunda %69.8 iken, KRT grubunda %78.7 idi. Evre I ile II hastalarda 5 yıllık başarısızlıksız sağkalım KRT grubunda %80.8 iken, RT grubunda %76.6 idi. Evre III hastalığı olan hastalarda, klinik olarak anlamlı olan KRT ile başarısızlıksız sağkalım açısından %11'lik bir mutlak iyileşme sağlandı. Bu nedenle KRT, bu hastalar için bir tedavi seçeneği olarak tartışılmalı ve düşünölmelidir (155).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alındı. Bu çalışmaya, 2010 Ocak – 2020 Haziran tarihleri arasında, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH ve Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde non-endometrioid tip endometrium kanseri tanısı ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi ile birlikte lenf nodu disseksiyonunu içeren evreleme cerrahisi yapılan hastalar dahil edildi. Endometrioid histolojik tip endometrium kanseri tanısı alan hastalar, lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hastalar, eksik tıbbi kayıtları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Postoperatif 170 hasta, hastane kayıtlarından retrospektif olarak seçildi. Non-endometrioid tip endometrium kanseri ön tanısı ile opere olan ve histerektomi + bilateral salpingooforektomi + lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların cerrahi kayıtları incelendi. Pelvik lenfadenektomi; eksternal iliak, internal iliak, common iliak ve obturator lenf nodlarının eksizyonu olarak tanımlanırken, para-aortik lenfadenektomi; inferior vena kava ve aort üzerindeki lenf nodlarının renal ven hizasına kadar eksizyonu olarak tanımlandı.

Endometrium kanseri evrelemesi için FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanıldı. Tüm patolojik incelemeler alanında özelleşmiş jinekopatologlar tarafından yapıldı. Endometrium kanseri nedeniyle opere olan non-endometrioid tip endometrium kanserli olgularda yaş, menapoz durumu, histolojik tip, evre, LVSI, sitoloji, adneks tutulumu, serviks tutulumu, myometrial invazyon, seroza tutulumu, Ca-125 değeri ve tümör boyutu değerlendirildi. Tüm bu parametreler, lenf nodu metastazı pozitif ve lenf nodu metastazı negatif olmak üzere iki gruba ayrılarak lenf nodu tutulumu açısından prediktif değerleri olup olmadığına bakıldı.

#### 3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır.

İki nitel değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ise Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Lenf Nodu İnvazyonuna etki eden risk faktörlerinin belirlemek için ise Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $60,52 \pm 12,96$ 'dır. 17 (%10,0) kişi premenapoz döneminde iken 153 (%90,0) kişi ise postmenapoz dönemindedir. Hastalardaki tümörlerin histolojik tipleri değerlendirildiğinde ise 51'i (%30,0) seröz, 33'ü (%19,4) clear, 11'i (%6,5) müsinöz, 64'ü (%37,6) miks ve 11'i (%6,5) ise karsinosarkom olarak bulunmuştur (Tablo 6).

Hastaların LVSI değerlendirmesinde %42,4'ü negatif, %57,6'sı pozitif iken, tümörlerin %58,2'si evre I-II, %41,8'i ise evre III-IV olarak bulunmuştur. Hastalardan toplam çıkarılan LNS ortalaması  $55,28 \pm 24,96$ , pelvik LNS ortalaması  $38,12 \pm 14,29$ , paraaortik LNS ortalaması  $16,91 \pm 8,27$  iken metastatik LN olan hasta sayısı ise 51 (%30,0)'dir (Tablo 6). Hastalara ait metastatik toplam LNS  $6,18 \pm 12,07$  ve metastatik paraaortik LNS  $2,21 \pm 8,19$  olarak bulunmuştur. Hastaların %31,2'sinin periton sitolojisi, %30,0'unun adneks tutulumu, %38,2'sinin serviks tutulumu, %13,5'inin ise serozal tutulumu pozitifdir. Ayrıca hastaların %55,3'ünün myometrial invazyon değeri  $<1/2$  iken, %44,7'sinin ise  $\geq 1/2$ 'dir. Ca-125 değeri ise 116 (%68,2) hastada  $<35$  iken, 54 (%31,8) hastada ise  $\geq 35$ 'dir. Hastalara ait tümör boyutu ortalaması ise  $4,07 \pm 2,01$ 'dir (Tablo 6).

**Tablo 6:** Non-endometrioid tip endometrium kanserinde tanımlayıcı parametreler

Değişkenler		
Yaş	Ort.±SS	60,52±12,96
	Ortanca (Min.-Maks.)	61,00 (33,00-84,00)
Menapoz Durumu, n(%)	Premenapoz	17 (10,0)
	Postmenapoz	153 (90,0)
Histolojik Tip, n(%)	Seröz	51 (30,0)
	Clear	33 (19,4)
	Müsinöz	11 (6,5)
	Miks	64 (37,6)
	Karsinosarkom	11 (6,5)
LVSI, n(%)	-	72 (42,4)
	+	98 (57,6)
Evre, n(%)	I-II	99 (58,2)
	III-IV	71 (41,8)
Toplam Çıkarılan LNS	Ort.±SS	55,28±24,96
	Ortanca (Min.-Maks.)	56,00 (10,00-162,00)
Toplam Çıkarılan Pelvik LNS	Ort.±SS	38,12±14,29
	Ortanca (Min.-Maks.)	37,00 (7,00-100,00)
Toplam Çıkarılan Paraaortik LNS	Ort.±SS	16,91±8,27
	Ortanca (Min.-Maks.)	17,00 (1,00-80,00)
Metastatik LN Olan Hasta Sayısı, n(%)	Var	51 (30,0)
Metastatik Pelvik LNS	Ort.±SS	2,00±1,02
	Ortanca (Min.-Maks.)	2,00 (1,00-2,00)
Metastatik Paraaortik LNS	Ort.±SS	2,21±8,19
	Ortanca (Min.-Maks.)	2,00 (0,00-49,00)
Metastatik Total LNS	Ort.±SS	6,18±12,07
	Ortanca (Min.-Maks.)	6,00 (1,00-77,00)
Periton Sitoloji, n(%)	-	117 (68,8)
	+	53 (31,2)
Adneks Tutulumu, n(%)	-	119 (70,0)
	+	51 (30,0)
Serviks Tutulumu, n(%)	-	105 (61,8)
	+	65 (38,2)
Myometrial İnvazyon, n(%)	<1/2	94 (55,3)
	≥1/2	76 (44,7)
Serozal Tutulum, n(%)	-	147 (86,5)
	+	23 (13,5)
Ca-125	<35	116 (68,2)
	≥35	54 (31,8)
Tümör Boyutu	Ort.±SS	4,07±2,01
	Ortanca (Min.-Maks.)	3,50 (0,50-15,00)

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

**Tablo 7:** Nitel değişkenlerin Lenf Nodu İnvazyonu ile İlişkisi

Değişkenler		Lenf Nodu Tutulumu				p değeri
		-		+		
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş	≤60	50	42,0	24	47,1	0,610 <sup>a</sup>
	>60	69	58,0	27	52,9	
Menapoz	Premenapoz	13	10,9	4	7,8	0,781 <sup>b</sup>
	Postmenapoz	106	89,1	47	92,2	
LVSI	-	66	55,5	6	11,8	<0,001 <sup>a</sup>
	+	53	44,5	45	88,2	
Tümör Boyutu	<3,5	65	54,6	19	37,3	0,045 <sup>a</sup>
	≥3,5	54	45,4	32	62,7	
Periton Sitoloji	-	95	79,8	22	43,1	<0,001 <sup>a</sup>
	+	24	20,2	29	56,9	
Adneks Tutulumu	-	93	78,2	26	51,0	<0,001 <sup>a</sup>
	+	26	21,8	25	49,0	
Myometrial İnvazyon	<1/2	81	68,1	13	25,5	<0,001 <sup>a</sup>
	≥1/2	38	31,9	38	74,5	
Servikal Tutulum	-	76	63,9	29	56,9	0,389 <sup>a</sup>
	+	43	36,1	22	43,1	
Ca-125	<35	95	79,8	21	41,2	<0,001 <sup>a</sup>
	≥35	24	20,2	30	58,8	
Histolojik Tip	Seröz	32	62,7	19	37,3	0,300
	Clear	21	63,6	12	36,4	
	Müsinöz	9	81,8	2	18,2	
	Miks	50	78,2	14	21,9	
	Karsinosarkom	7	63,6	4	36,4	
Seroza Tutulumu	-	110	92,4	37	72,5	0,001 <sup>a</sup>
	+	9	7,6	14	27,5	

**a: Ki-kare testi, b: Fisher exact test**

Tablo 7’da nitel değişkenlerin lenf nodu tutulumu ile ilişkisine bakılmış ve LVSI, tümör boyutu, periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon ve Ca-125 ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,045$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %44,5’inin LVSI sonucu pozitif iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %88,2’dir. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %45,4’ünün tümör boyutu  $\geq 3,5$  iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %62,7’dir (Tablo 7).

Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %20,2'sinin periton sitoloji sonucu pozitif iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %56,9'dur. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %21,8'inin adneks tutulumu pozitif iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %49,0'dur. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %31,9'unun myometrial invazyon değeri  $\geq 1/2$  iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %74,5'tir. Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %20,2'sinin Ca-125 değeri  $\geq 35$  iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %58,8'dir (Tablo 7).

**Tablo 8:** Lenf Nodu Tutulumu için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler(Referans)		$\beta$	S.H.	p değeri	OO	OO için %95 G.A.	
						Alt sınır	Üst sınır
Periton Sitoloji (-)	+	1,652	0,363	<0,001	5,218	2,559	10,639
Adneks Tutulumu (-)	+	1,235	0,357	0,001	3,439	1,707	6,928
Myometrial İnvazyon (<1/2)	$\geq 1/2$	1,829	0,377	<0,001	6,231	2,978	13,037
Uterin Serozal Tutulum (-)	+	1,531	0,468	0,001	4,625	1,849	11,564
Ca-125 (<35)	$\geq 35$	1,732	0,365	<0,001	5,655	2,766	11,561
LVSI (-)	+	2,234	0,472	<0,001	9,340	3,702	23,562
Tümör Boyutu (<3,5)	$\geq 3,5$	0,707	0,343	0,039	2,027	1,035	3,972

$\beta$ : Beta katsayısı, S.H.: Standart hata, OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Tablo 8'deki tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına bakıldığında periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon, uterin serozal tutulum, Ca-125, LVSI ve tümör boyutu anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuş ve çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon sonuçları ise Tablo 9'te verilmiştir.

**Tablo 9:** Lenf Nodu Tutulumu için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler(Referans)		$\beta$	S.H.	p değeri	OO	OO için %95 G.A.	
						Alt sınır	Üst sınır
Sabit		-4,907	0,750	<0,001	-	-	-
Periton Sitoloji (-)	+	1,363	0,475	<b>0,004</b>	3,906	1,539	9,911
Adneks Tutulumu (-)	+	1,248	0,495	<b>0,012</b>	3,484	1,320	9,201
Myometrial İnvazyon (<1/2)	$\geq 1/2$	1,635	0,480	<b>0,001</b>	5,129	2,004	13,132
Ca-125 (<35)	$\geq 35$	1,306	0,492	<b>0,008</b>	3,690	1,408	9,672
LVSI (-)	+	2,566	0,590	<0,001	13,012	4,091	41,388

$\beta$ : Beta katsayısı, S.H.: Standart hata, OO: Odds Oranı, GA: Güven Aralığı

Çok değişkenli lojistik regresyon sonuçlarına göre modelde periton sitoloji, adneks tutulumu, myometrial invazyon, Ca-125 ve LVSI modelde anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,008$  ve  $p<0,001$ ). Lenf nodu tutulumu riskini periton sitolojinin pozitif olması 3,906 kat, adneks tutulumu olması 3,484 kat, myometrial invazyonun  $\geq 1/2$  olması 5,129 kat artırmaktadır. Ayrıca lenf nodu tutulumu riskini Ca-125'in  $\geq 35$  olması 3,690 kat, LVSI'nin pozitif olması ise 13,012 kat artırmaktadır (Tablo 9).

## 5. TARTIŞMA

Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser türüdür. Endometrial kanserde lenf nodu tutulumu ise prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Endometrial kanser cerrahisinde lenfadenektominin yeri ise tartışmalıdır. Jinekolojik onkoloji topluluğu içinde, endometrial kanser yönetiminde lenfadenektominin endikasyonları ve kapsamı konusunda varılmış bir fikir birliği yoktur (157). Sistemik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılan hastalar, tek başına histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında, lenfadenektomi yapılan hastaların daha uzun ameliyat süresine sahip olduğu ve daha fazla intraoperatif ve postoperatif komplikasyon riskine maruz kaldığı ortaya çıkmıştır (158). Diğer yandan, lenfadenektominin, artan kan kaybı ve kan transfüzyonu, lenfokist oluşumu, alt ekstremitelerde lenfödem gelişmesi, intraoperatif büyük damarlarda, sinirlerde yaralanmalar, postoperatif derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli gibi komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (159,160).

Yapılan bir ASTEC çalışmasında (161) pelvik lenfadenektominin sağkalıma etkileri araştırılarak preoperatif olarak korpusla sınırlı olduğu düşünülen histolojik olarak kanıtlanmış endometrial karsinomu olan kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Standart cerrahi yapılan grup (total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve para-aortik lenf nodlarının palpasyonu) ve standart cerrahi + sistemik pelvik lenfadenektomi yapılan grup karşılaştırılmıştır. Lenfadenektomi yapılmayan grupta şüpheli lenf nodları varsa çıkarılmıştır. Bu çalışmada, düşük riskli erken evre hastalık, orta riskli ve yüksek riskli erken evre hastalık ve ilerlemiş hastalık olarak sınıflandırılan kadın alt gruplarında standart cerrahi ile lenfadenektomi karşılaştırıldığında genel veya nüksüz sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca pelvik lenfadenektomi yapılan grup ile standart cerrahi yapılan grup arasında nüks paternlerinde hiçbir fark gözlemlenmemiştir; bu durum, lenfadenektominin hastaya direkt olarak terapötik bir fayda göstermekten ziyade sadece hasta ile ilgili prognostik bilgi sağladığına dair kanıtları destekler niteliktedir.

Venigella'nın bir çalışmasında (162) ise endometrial seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve klinik olarak uterusla sınırlı karsinosarkomda pelvik lenfadenektomi bağımsız olarak azalan ölüm riski ile ilişkilendirilirken, para-aortik lenfadenektominin yalnızca seröz karsinomu olan hastalarda sağkalım açısından ek bir yararı olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bazı histolojik tiplerde para-aortik lenf nodu diseksiyonunun faydaları hala araştırmaya açık görünmektedir.

Mariani ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada (163) olumlu özelliklere sahip endometrial kanser alt kümesini belirlemiştir. Bu çalışmada endometrial kanser için, tümör boyutu 2 cm veya daha küçük, grade 1 veya 2 tümörler ve %50' den daha az myometrial invazyon olmak üzere üç düşük riskli özellik belirtildi ve Mayo Kriterleri olarak belirlendi. Bu koşullarda lenf nodu metastazı riski son derece düşük ve komplikasyon riski oldukça yüksektir. Erken evre endometrial kanserli hastalarda rutin lenfadenektominin sağkalım yararı göstermediği ve aşırı tedavi olduğu yapılan iki randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (161, 164). Bu çalışmalar, en büyük yüzey boyutu  $\leq 2$  cm olan, myometrial invazyon  $\leq 50\%$  olan ve intraoperatif makroskopik hastalık kanıtı olmayan FIGO' ya göre grade 1 veya 2 endometrioid endometrial kanserli hastaların, lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeden kaçınmak için yalnızca histerektomi ile optimal şekilde tedavi edilebileceğini kuvvetle önermektedir. Bu kriterlere göre, endometrial kanserde lenfadenektomiden kaçınılmasını sağlayabilecek lenf nodu tutulum riski düşük, çoğunluğunu tip I endometrial kanserin oluşturduğu erken evre düşük riskli grup belirlenebilmektedir.

Mayo Klinik'te, intraoperatif frozen sonuçlarına ve tümör çapına göre evre 3/non-endometrioid histoloji veya derin myometrial invazyon (ya da her ikisi) olan bütün hastalar lenf nodu tutulumu açısından yüksek riskli kabul edilerek para-aortik lenfadenektomi yapılmaktadır (165-170). Çoğunluğu non-endometrioid endometrial kanserden oluşan tip II endometrial kanserde lenf nodu tutulum riskini etkileyen faktörlere bakılarak, düşük riskli bir grup sınıflandırması yapıp yapılamayacağı araştırma konusudur.

Lenfadenektominin hangi hastalarda faydalı olacağını belirlemek amacıyla lenf nodu metastazı riskini öngörebilecek prediktif faktörleri belirlemek amacıyla günümüze kadar bir çok çalışma yapılmıştır.

Bizim de bu çalışmadaki amacımız, non-endometrioid tip endometrium kanserinde lenf nodu metastazı riskini öngörebileceğimiz çeşitli prediktif faktörlerin varlığını araştırmak, ve gelecekte faydasız lenfadenektomiden kaçınmayı sağlayacak düşük riskli non-endometrioid tip endometrium kanseri olgularının tanımlanması için yapılacak bilimsel çalışmalara katkıda bulunmaktır.

Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (171) karsinosarkom tanılı 63 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada univaryan analizde myometrial invazyon $>1/2$  ( P = 0.013), LVSI (P = 0.001) ve pozitif periton sitolojisi (P=0,024) lenf nodu metastazı için anlamlı derecede yüksek riskli bulundu. Multivaryan analizde ise myometrial invazyon $>1/2$  (P = 0.013) ve LVSI (P =0.013) lenf nodu metastazını anlamlı olarak öngörmüştür.

Meydanlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (172) endometrial berrak hücreli karsinom tanılı 26 hasta değerlendirildi. Metastatik lenf nodu tutulumu varlığında Ca-125 değeri, LVSI varlığı, servikal ve/veya adneksiyal tutulum ve uterin seroza tutulumu anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.003, P = 0.042, P = 0.015, P<0.0001, p=0.01)

Coronado ve arkadaşları, yüksek riskli tip 2 endometrial kanser histotipi olan (az diferansiye grade 3, berrak hücreli, seröz papiller ve mikst mezodermal tümörler) 389 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışma yapmıştır. Yapılan bu çalışmada ileri yaş (P = 0.024), derin myometrial invazyon (P= 0.001) ve yüksek CA 125 seviyeleri (P = 0.003) lenf nodu tutulumunu anlamlı olarak öngören faktörler olarak bulunmuştur (173).

Venigalla ve arkadaşlarının çalışmada non-endometrioid kanser tanılı 7250 hasta incelenmiştir. Yapılan çalışmada ileri yaş (p<0.001), tümör boyutu (0.046),

LVSI (P<0.001) lenf nodu tutulumu ile anlamlı şekilde ilişkili bulunurken, histolojik tip ise anlamlı olarak bulunmamıştır (162).

May ve arkadaşlarının yaptığı yüksek riskli tip 2 endometrial kanserli 257 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu ve pelvik para-aortik lenf nodu tutulumu için risk faktörlerine bakıldığında, lenfovasküler alan tutulumu (p=0.008) ve >1/2 myometrial invazyon derinliğinin (p=0.005) paraaortik lenf nodu tutulumu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (174).

Xu ve arkadaşlarının yaptığı 682 endometrial kanserli hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada tip 1 ve tip 2 endometrial kanser karşılaştırılmıştır. İleri yaş (p<0.001), myometrial invazyon derinliği (p<0.001), tümör boyutu (p<0.001), adneksiyal tutulum (p<0.001) ve LVSI (p<0.001) tip 2 kanserde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (175).

Tip I ve II endometrial kanserli hastaların birlikte dahil edildiği çalışmalarını da araştırarak lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörleri inceledik.

Koskas ve arkadaşlarının yaptığı %93'ü endometrioid endometrial kanserli toplam 485 hastayı içeren bir çalışmada LVSI ile LN metastazı arasındaki ilişki incelenmiştir. Univaryan analizde LVSI (+) tümörler, LVSI (-) tümörlere göre artmış bir lenf nodu metastazı riski ile ilişkili bulunmuştur. (RR = 7.29 [3.87–13.7] ve 5.04 [2.30– 11.08], sırasıyla). Bu çalışma, LVSI'nin lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olarak düşünülmesi gerektiğini gösterdi (176). Matsuo ve arkadaşlarının yaptığı %89'u endometrioid tip histolojide toplam 711 hastayı içeren çalışmada LVSI paternleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelendi. LVSI derinliği, artmış multipl pelvik (derin, yüzeysel ve LVSI yok: %39.4, %13.6, %2.1, P <0.001) ve para-aortik nodal metastaz (%37.5, %10 ve %4.5, P = 0,003) riskinde anlamlı bir şekilde ilişkiliydi. Bu verilere göre hem derin hem de yaygın LVSI varlığı, artmış lenf nodu metastazı riski ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur (177).

Larson ve arkadaşlarının yaptığı %93'ü endometrioid tip endometrial kanserli toplam 236 hastayı içeren çalışmada myometrial invazyon derinliği ve LNM arasındaki ilişkiye bakıldı (178). Myometrial invazyon <%50 olan hastalarda %5.2 pelvik lenf nodu metastazı ve %4.5 paraaortik lenf nodu metastazı varken, myometrial invazyon>%50 olan hastalarda %33.3 pelvik lenf nodu metastazı ve %31 para-aortik lenf nodu metastazı izlendi ( $p<0,001$ ). %50'den fazla myometrial invazyonu olan hastaların, %50'den az myometrial invazyonu olan hastalara göre pelvik lenf nodu metastazı prevalansı 6,4 kat daha yüksek iken, para-aortik lenf nodu metastazı prevalansı 6.9 kat daha yüksekti. Bu çalışma myometrial invazyon ve LNM arasında anlamlı bir ilişki olduğunu kanıtlamaktaydı. Gilani ve arkadaşlarının yaptığı %85'i endometrioid tipte toplam 207 endometrial kanser hastasını içeren çalışmada ise %50'den fazla myometrial invazyonu olan hastaların %45'inde, ≤%50 myometrial invazyonu olan hastaların sadece %6'sında lenf nodu metastazı vardı ( $p < 0.0001$ ). Myometrial invazyon olmayan 29 olgunun hepsinde de lenf nodu tutulumu izlenmedi. Ayrıca univaryan modelde lenf nodu metastazı olan endometrial kanserlerin, istatistiksel olarak tümör boyutu  $>2.0$  cm ( $p = 0.04$ ), yüksek histolojik gradeli ( $p < 0.0001$ ), >%50 myometrial invazyon derinliği ( $p < 0.0001$ ), LVSI pozitifliği ( $p < 0,0001$ ), servikal stromal invazyon ( $p < 0,0001$ ) ve pozitif pelvik sitoloji ( $p = 0,001$ ) olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu istatistiksel olarak anlamlı değişkenler multivaryan regresyon modeline girildiğinde, myometrial invazyon derinliğinin ( $p = 0.002$ ) ve LVSI'nın ( $p = 0.004$ ) endometrial kanserde bir lenf nodu metastazının bağımsız öngörücüleri olduğu görülmüştür(179).

Taner T. ve arkadaşlarının yaptığı, %82,8'i endometrioid tipte olan toplam 204 hastayı kapsayan çalışmada lenf nodu metastazı varlığı, myometrial invazyon derinliği, LVSI, adneksiyal tutulum, servikal invazyon ve pozitif peritoneal sitoloji ile ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ). Hücre tipi, myometrial invazyon derinliği ve tümör boyutu PLN metastazı için bağımsız prognostik faktörler bulundu (180). Baiocchi ve arkadaşlarının yaptığı %87.2' si endometrioid tipte endometrial kanseri olan 788 hastayı içeren çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastaların %17' sinde adneks tutulumu varken, lenf nodu negatif olan hastaların %2.6' sında adneks tutulumu görülmüştür ( $p<0,001$ ) ve adneks tutulumu ile lenf nodu metastazının anlamlı olarak

korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Multivaryan analizde ise lenf nodu metastazı, LVSI varlığı ve endometrioid olmayan histolojiler, adneksiyal tutulum için bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur (181).

Chung ve arkadaşlarının yaptığı %96.7'si endometrioid endometrial kanserli 92 hastayı içeren çalışmada Ca-125 değeri ile lenf nodu metastazı ilişkisi karşılaştırıldı. Yüksek CA-125 seviyeleri ileri evre ( $p<0,001$ ), lenf nodu pozitifliği ( $p<0,001$ ), derin myometrial invazyon ( $p=0,001$ ) ve pozitif periton sitolojisi ( $p=0,026$ ) ile korelasyon gösterdiği raporlandı (182).

Antonsen ve arkadaşlarının yaptığı %84,1'i endometrioid histolojide toplam 352 hastanın yer aldığı çalışmada ise Ca-125 değeri yüksek olan hastaların %18,6'sında LNM görülmezken, %45,5'inde LNM görülmüştür ( $p<0,0001$ ). Ayrıca Ca-125 değeri, lenf nodu metastazının yanı sıra myometrial invazyon ve serviks tutulumu ile de anlamlı ve pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (183).

Garg ve arkadaşlarının yaptığı, %60'ı endometrioid histolojide olan toplam 22,947 hastanın katıldığı çalışmada periton sitoloji ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelenmiştir (184). İncelenen tüm histolojik tipler için periton sitolojisi negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında (%7,6), periton sitolojisi pozitif olan hastalarda lenf nodu metastazı oranları önemli ölçüde daha yüksekti (%32,6). Lojistik regresyon analizinde periton sitolojisi pozitifliğinin lenf nodu metastazı riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur ( $P=0.0001$ ).

Yapılan tüm literatür çalışmalarını kendi çalışmamız ile karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda da lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %44,5'inde LVSI pozitif iken, bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %88,2 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %45,4'ünün tümör boyutu  $\geq 3,5$  iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %62,7 olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,045$ ). Myometrial invazyon $<1/2$  olan hastalarda lenf nodu tutulumu %25,5 iken, myometrial invazyon $\geq 1/2$  olan hastalarda lenf nodu tutulumu %74,5 olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %21,8'inin adneks tutulumu pozitif iken, lenf nodu tutulumu pozitif olan

hastalarda adneks tutulumu %49,0 olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların %20,2'sinin Ca-125 değeri  $\geq 35$  iken bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %58,8 olarak anlamlı sonuç vermiştir ( $p<0,001$ ). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda periton sitoloji pozitifliği %20,2 iken, bu oran lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalarda %56,9 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu sonuçlara göre LVSI, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, adneks tutulumu, Ca-125 yüksekliği, periton sitoloji pozitifliği literatür ile uyumlu olarak lenf nodu tutulumunu açısından anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Yaş, menapoz durumu, servikal tutulum ve histolojik tip ise lenf nodu tutulumu açısından anlamlı bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Kliniğimizde non-endometrioid endometrial kanser tanılı, lenf nodu diseksiyonunu da içeren cerrahi tedavi uygulanmış hastalarda lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), myometrial invazyon derinliği, adneksiyal tutulum, periton sitoloji pozitifliği ve Ca-125 yüksekliği, lenf nodu tutulumu açısından anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu faktörlerin varlığında lenf nodu tutulumunun olabileceği akılda tutulmalıdır. Yaş, menapoz durumu, servikal tutulum ve histolojik tip ise lenf nodu tutulum açısından anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve kısıtlı sayıda hasta ile çalışılması limitasyonumuzu oluşturmaktadır.

Mevcut çalışmaları değerlendirdiğimizde, non-endometrioid tip endometrial kanserde lenfadenektomiden tamamen vazgeçmek mümkün görünmese de, özellikle obez ve komorbiditeleri olan, ameliyat riski yüksek hastalarda cerrahi süreyi ve riskleri artıran lenfadenektomiyi ihmal edebileceğimiz, lenf nodu metastaz riski düşük olan hasta grubunu belirlemek, bu grup hastalara yararlı olabilir. Bu grubu daha iyi belirlemek için yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- 1) Rebecca L Siegel, Kimberly D Miller, Ahmedin Jemal, Cancer statistics, 2020 CA Cancer J Clin 2020 Jan;70(1):7-30.
- 2) Lewin SN et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1141–1149.
- 3) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95:S105-S143.
- 4) Yuko Sugiyama, Osamu Gotoh, Nobuyuki Fukui et al. Two Distinct Tumorigenic Processes in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma, Am J Pathol. 2020 Jan;190(1):234-251.
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: practice bulletin no. 149: endometrial cancer. Obstet Gynecol. 125(4):1006-26, 2015
- 6) Murali R et al: Classification of endometrial carcinoma: more than two types. Lancet Oncol. 15(7):e268-78, 2014
- 7) Frederic Amant, Philippe Moerman, Patrick Neven, Dirk Timmerman, Erik Van Limbergen, Ignace Vergote, Endometrial cancer Lancet. 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
- 8) A Achouri, C Huchon, A S Bats et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer Eur J Surg Oncol. 2013 Jan;39(1):81-6.
- 9) Michael Musch, Virgilijus Klevecka, Ulla Roggenbuck et al. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,380 patients undergoing radical retroperitoneal lymphadenectomy between 1993 and 2006 J Urol. 2008 Mar;179(3):923-8; discussion 928-9.
- 10) Konno Y, Asano H, Shikama A, Aoki D, Tanikawa M, Oki A, Horie K, Mitsuhashi A, Kikuchi A, Tokunaga H, Terao Y, Satoh T, Ushijima K, Ishikawa M, Yaegashi N, Watari H.J, Lymphadenectomy issues in endometrial cancer Gynecol Oncol. 2021 Mar;32(2):e25.
- 11) Nikki L Neubauer, John R Lurain. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer Int J Surg Oncol. 2011;2011:814649. Epub 2011 Jul 10
- 12) I M Stefansson, H B Salvesen, H Immervoll et al.. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type, Comparative Study Histopathology. 2004 May;44(5):472-9.
- 13) Lois M Ramondetta, Elvio G Silva, Anuja Jhingran et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases, Gynecol Oncol 2003 Dec;91(3):463-9.

- 14) Eman Abdulfatah, Sharif Sakr, Sumi Thomas et al. Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: Evaluation of Prognostic Parameters in a Multi-institutional Cohort of 165 Cases, 2017 Oct;27(8):1714-1721.
- 15) Singh R.J Review literature on uterine carcinosarcoma. *Cancer Res Ther.* 2014 Jul-Sep;10(3):461-8.
- 16) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11[cited 2015 July 30]
- 17) T Madison, D Schottenfeld, V Baker Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994: an analysis of trends in incidence and mortality and their relation to histologic subtype and stage. *Cancer.* 1998 Oct 15;83(8):1546-54.
- 18) Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 655–662.
- 19) Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT , Updates on conservative management of endometrial cancer *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Feb;25(2):308-313. Epub 2017 Aug 3
- 20) J V Bokhman. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma *Gynecol Oncol.*1983 Feb;15(1):10-7.
- 21) Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 924–30.
- 22) Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Ziebold U, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2334–38.
- 23) Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women: report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79: 320–27.
- 24) Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, et al. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res* 1991; 51: 5308–14.
- 25) Okamoto A, Sameshima Y, Yamada Y, et al. Allelic loss on chromosome 17p and p53 mutations in human endometrial carcinoma of the uterus. *Cancer Res* 1991; 51: 5632–35.
- 26) Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 145–84.
- 27) Karen H Lu, Russell R Broaddus. *Endometrial Cancer* 2020 Nov 19;383(21):2053-2064.

- 28) Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 797–806.
- 29) Elizabeth K Lee, Amanda N Fader, Alessandro D Santin, Joyce F Liu. Uterine serous carcinoma: Molecular features, clinical management, and new and future therapies, 2021 Jan;160(1):322-332.
- 30) Abeler VM, Kjørstad KE: Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: pp. 266-271.
- 31) Abeler VM, Kjørstad KE: Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40: pp. 207-217.
- 32) Carcangiu ML, Chambers JT: Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: pp. 30-38.
- 33) Melhem MF, Tobon H: Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Am J Pathol* 1987; 6: pp. 347-355.
- 34) Dallenbach-Hellweg G, Hahn U: Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: pp. 7-15.
- 35) Katherine C. Kurnit a , Rebecca A. Previs b , Pamela T. Soliman a , Shannon N. Westin a et al. Prognostic factors impacting survival in early stage uterine carcinosarcoma *Gynecol Oncol*. 2019 Jan;152(1):31-37.
- 36) Tavassoli FA, Devilee P (eds): *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, International Agency for Research of Cancer, 2003
- 37) S G Silverberg, F J Major, J A Blessing, B Fetter, F B Askin, S Y Liao, A Miller. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases *Int J Gynecol Pathol*. 1990;9(1):1-19.
- 38) Pavitra Ravishankar, Daniel A. Smith, Stefanie Avril, Elias Kikano, Nikhil H. Ramaiya, *Abdom Radiol* Uterine carcinosarcoma: a primer for radiologists (NY. 2019 Aug;44(8):2874-2885.
- 39) Brinton LA, Hoover RN: Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol* 1993; 81: pp. 265-271.
- 40) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et. al.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: pp. 304-313.
- 41) Pike MC, Peters RK, Cozen W, et. al.: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: pp. 1110-1116.

- 42) Reeves GK, Pirie K, Beral V, et. al.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: pp. 1134.
- 43) Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et. al.: Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: pp. 796-802.
- 44) Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH: Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: pp. 518-525.
- 45) Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, et. al.: Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: pp. 255-263.
- 46) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: pp. 41-47.
- 47) Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: pp. 1223-1236.
- 48) Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: pp. 398-405.
- 49) Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E: Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: pp. 50-55.
- 50) Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et. al.: The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96: pp. 516-520.
- 51) Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et. al.: Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120: pp. 831-834.
- 52) Sutter C, Dullenbach-Hellweg G, Schmidt D, et. al.: Molecular analysis of endometrial hyperplasia in HNPCC-suspicious patients may predict progression to endometrial carcinoma. *Am J Pathol* 2004; 23: pp. 18-25.
- 53) Hutter P, Couturier A, Membrez V, et. al.: Excess of hMLH1 germline mutations in Swiss families with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 1998; 78: pp. 680-684.
- 54) Peel DJ, Ziogas A, Fox EA, et. al.: Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: pp. 1517-1522.
- 55) Zhou XP, Kuismanen S, Nystrom-Lahti M, et. al.: Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Hum Mol Genet* 2002; 11: pp. 445-450.

- 56) Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(5):686–96.
- 57) Blumenthal GM, Dennis PA. Germline PTEN mutations as a cause of early-onset endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2234
- 58) Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: pp. 256-266.
- 59) Bland AE, Calingaert B, Secord AA, et. al.: Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. *Gynecol Oncol* 2009; 112: pp. 150-154.
- 60) Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, et. al.: Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: pp. 99-108.
- 61) 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: pp. 1195-1202.
- 62) Kaaks, R., Lukanova, A. & Kurzer, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 11, 1531–1543 (2002).
- 63) Albrektsen, G., Heuch, I., Tretli, S. & Kvale, G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *Int J Cancer* 61, 485–490 (1995).
- 64) Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med.* 2008;216:297Y307
- 65) Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2006;17:949Y955.
- 66) Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243–8.
- 67) Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, et. al.: Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2007; 121: pp. 2741-2747.
- 68) Austin H, Drews C, Partridge EE: A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: pp. 1086-1091.

- 69) Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Prognostic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996;77:1115-1121.
- 70) Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, et al. Association between menopausal state and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:483-487.
- 71) R j Zaino, R kurman, D Herbold, J Gliedman, B N Bundy, R Voet, H Advani. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2293-302.
- 72) Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:311-316.
- 73) Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:600-610.
- 74) Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. P53 in endometrial carcinoma and its putative precursors: Evidence for diverse pathways for tumorigenesis. *Hum Pathol*. 1995;26:1268-1274.
- 75) Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Brit J Cancer*. 2006;94:642-646.
- 76) Aquino-Parsons C, Lim P, Wong F, et al. Papillary serous and clear cell carcinoma limited to endometrial curettings in FIGO stage Ia and Ib endometrial adenocarcinoma: Treatment implications. *Gynecol Oncol*. 1998;71:83-86.
- 77) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer*. 1987;60:2035-2041.
- 78) Watari H, Todo Y, Takeda M, et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive paraaortic node groups predict survival in node positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:651-657.
- 79) Simpkins F, Papadia A, Kunos C, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:98-103.
- 80) Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23: 1438-1445.
- 81) Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: A histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer*. 1992;2:9-22.

- 82) Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985;55:1753–1757.
- 83) Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, et al. Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:912–917.
- 84) Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124:31–35.
- 85) Watanabe Y, Satou T, Natai H, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1027–1034.
- 86) Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992;46:143–144.
- 87) Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1992;2:225–235.
- 88) Saga Y, Imai M, Jobo T, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus. *Gynecol Oncol*. 2006;103:277–280.
- 89) Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol*. 1992;46:145–149.
- 90) Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Brit J Cancer*. 2003;88:245–250.
- 91) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991;40:55–65.
- 92) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: Enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 2001;82:470–473.
- 93) Ehrlich CE, Young PCM, Stehman FB, et al. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:796–807.
- 94) Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, et al. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1988;72:388–393.
- 95) Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1986;67:463–467.

- 96) Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, et al. Endometrial adenocarcinoma: A multiparameter clinicopathologic analysis including DNA profile and the sex steroid hormone receptors. *Cancer*. 1986;58:1518–1525.
- 97) Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer*. 1983;51:1705–1709.
- 98) Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: A prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol*. 1987;70:216–219.
- 99) Yanazume S, Saito T, Eto T, et al. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:531.e1–e7.
- 100) Al Hilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, et al. Risk-scoring system for individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131:103–108.
- 101) Larson DM, Berg R, Shaw G, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;74:356–360.
- 102) Zaino RJ, Davis ATL, Ohlsson-Wilhelm BM, et al. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17:312–319.
- 103) Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: A prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:697–704.
- 104) Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, et al. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion. *Cancer*. 2002;94:1466–1475.
- 105) Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, et al. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer*. 1998; 79:153–158.
- 106) Salvesen H, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: A populationbased endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol*. 1999;17:1382–1390
- 107) Sorosky, Joel I. MD, *Endometrial Cancer Obstetrics & Gynecology: August 2012-Volume 120-Issue Part 1 p 383-397*
- 108) MD Gerald Gitsch, MD Engelbert Hanzal, MD Debra Jensen, MD Neville F. Hacker *Endometrial Cancer in Premenopausal Women 45 Years and Younger , Obstetrics & Gynecology Volume 85. Issue 4, April 1995, Pages 504-508*

- 109) American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures*, American Cancer Society, New York, NY, USA, 2012.
- 110) Philippe Morice, Alexandra Leary, Carien Creutzberg, Nadeem Abu-Rustum, Emile Darai, Endometrial cancer, *The Lancet*, Volue 387, Issue 10023, 12–18 March 2016, Pages 1094-1108
- 111) Helen E. Dinkelspiel, Jason D. Wright, Sharyn N. Lewin, and Thomas J. Herzog. *Contemporary Clinical Management of Endometrial Cancer*, Hindawi Publishing Corporation *Obstetrics and Gynecology International Volume 2013*, Article ID 583891
- 112) Gaglione R, Cinque B, Paparatti L & Pistilli E. Hysteroscopy: a milestone in gynaecology. *Gynaecological Endoscopy* 1996; 5: 319±322.
- 113) Nagele F, O'Connor H, Baskett TF et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertility and Sterility* 1996; 65: 1145±1150.
- 114) Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494 –500.
- 115) M. F. K. Fung, A. Reid, W. Faught et al., “Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen,” *Gynecologic Oncology*, vol. 91, no. 1, pp. 154–159, 2003.
- 116) Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510–7.
- 117) Ian Jacobs, Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort, *Lancet Oncol* .2011 Jan;12(1):38-48.
- 118) L P O'Connell, M H Fries, E Zeringue, W Brehm, Am J . Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):956-61.
- 119) Anderson B. Diagnosis of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986;13:739-50.
- 120) Gimplerson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation with curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489-92.
- 121) Burke WM, Orr J, Leitao M, et al, and the SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, and the Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer:a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014; 134: 385–92.
- 122) Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 1423–26.

- 123) Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately detect the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78:67–70.
- 124) Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;104:654–659.
- 125) Nagar H, Dodds S, McClelland HR, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103:431–434.
- 126) Chang MC, Chen JH, Laing JA, et al. 18 F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2012;81: 3511–3517.
- 127) Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: A critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:1–9.
- 128) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: A Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27:5331–5336.
- 129) Maurits MJE, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:763–771.
- 130) Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:772–780.
- 131) Philippe Morice, Alexandra Leary, Carien Creutzberg, Nadeem Abu-Rustum, Emile Darai  
Endometrial cancer, *The Lancet* Volume 387, Issue 10023, 12–18 March 2016, Pages 1094-1108
- 132) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 11–18.
- 133) N Colombo , C Creutzberg , F Amant , T Bosse , A González-Martín , J Ledermann , C Marth , R Nout , D Querleu , M R Mirza 1, C Sessa  
ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2016 Jan;27(1):16-41.
- 134) Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, et al. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:471–474.

- 135) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392–399.
- 136) Staging Nadeem R. Abu-Rustum, MD, Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Cancer: A Modern Approach to Surgical, *Journal of the National Comprehensive Cancer* 2014
- 137) Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ, Sentinel lymph node assesment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis
- 138) Ko EM, Funk MJ, Clark LH, et al. Did GOG 99 and PORTEC 1 change clinical practice in the United States. *Gynecol Oncol.* 2013;129:12–17.
- 139) Poulsen HK, Jacobsen M, Bertelsen K, et al. Adjuvant radiation therapy is not necessary in the management of endometrial carcinoma stage I, low-risk cases. *Int J Gynecol Cancer.* 1996;6:38–43.
- 140) Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:873–878.
- 141) Ackerman I, Malone S, Thomas G, et al. Endometrial carcinoma: Relative effectiveness of adjuvant radiation vs therapy reserved for relapse. *Gynecol Oncol.* 1996;60:177–183.
- 142) Harkenrider MH, Block AM, Siddiqui ZA, et al. The role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:365-372.
- 143) 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, noninferiority, randomized trial. *Lancet.* 2010;375:816–823.
- 144) Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: A multicenter randomized trial. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) Study Group.* *Lancet.* 2000;355:1404–1411.
- 145) Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: Long term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:834–838.
- 146) Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Brit J Obstet Gynaecol.* 2007;114:1313– 1320
- 147) Weiss MF, Connell PP, Waggoner S, et al. External pelvic radiation therapy in stage IC endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:599–602

- 148) Nomura H, Aoki D, Suzuki N, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:799–804
- 149) Chiang AJ, Yu KJ, Chao KC, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2011;121:122–125.
- 150) Abu-Rustum NR, Chi DS, Leitao M, et al. What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade I endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2008;111:46–48.
- 151) Todo Y, Suzuki Y, Azuma M, et al. Ultrastaging of paraaortic lymph nodes in stage III/IV endometrial cancer: A preliminary report. *Gynecol Oncol*. 2012;127:532–537.
- 152) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006;10:200–208.
- 153) Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, et al. The role of multimodality chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107:285–291
- 154) Dusenbery KE, Potish RA, Gold DG, et al. Utility and limitations of abdominal radiotherapy in the management of endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2005;96:635–642.
- 155) De Boer SM, Powell ME, Mileshkin I, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309.
- 156) Yi L, Zhang H, Zou J, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis. *Gynecol oncol* 2018;149:612-619.
- 157) Sanjeev Kumar, Karl C. Podratz, Jamie N. Bakkum-Gamez et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Volume 132, Issue 1, January 2014, Pages 38-43
- 158) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707–1716.
- 159) Yosuke Konno et al. Lymphadenectomy issues in endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2021 Mar;32(2):e25.
- 160) Koji Matsuo, Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2015 Nov;112(6):669-76.

- 161) ASTEC study group; H Kitchener, A M C Swart, Q Qian, C Amos, M K B Parmar Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study *Lancet* .2009 Jan 10;373(9658):125-36.
- 162) Sriram Venigalla , Amit K. Chowdhry , David I. Shalowitz. Survival implications of staging lymphadenectomy for non-endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2018 Jun;149(3):531-538.
- 163) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 1506–19.
- 164) Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23): 1707–1716.
- 165) Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al (2008) Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 109:11–18
- 166) Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN et al (2012) Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 127:5–10
- 167) Alhilli MM, Podratz KC, Dowdy SC et al (2013) Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 128: 294–9
- 168) Mariani A, El-Nashar SA, Dowdy SC (2010) Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 20:S52–S54
- 169) Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC et al (2012) A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 127:525–531
- 170) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al (2002) Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol* 87:112–117
- 171) Jeong-Yeol Park, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim et al. The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus, *Ann Surg Oncol* 2010 Mar;17(3):861-8.
- 172) Nilufer Cetinkaya, İlker Selcuk, Bulent Ozdal, Mehmet Mutlu Meydanli , Tayfun Gungor. Prognostic factors in endometrial clear cell carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jan;295(1):189-195.

- 173) Pluvio J. Coronado, MD, PhD , Mari´a Fasero, MD, PhD, Laura Baquedano, MD et al. Impact of the Lymphadenectomy in High-Risk Histologic Types of Endometrial Cancer: A Matched-Pair Study. *Int J Gynecol Cancer* 2014 May;24(4):703-12.
- 174) Taymaa May, Melina Shoni, Allison F. Vitonis et al. The Role of Para-Aortic Lymphadenectomy in the Surgical Staging of Women with Intermediate and High-Risk Endometrial Adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol* 2013;2013:858916
- 175) Jie Xu, Can Chen, Jing Xiong et al. Differential Impact of Systemic Lymphadenectomy Upon the Survival of Patients with Type I vs Type II Endometrial Cancer: A Retrospective Observational Cohort Study. *Cancer Manag Res.* 2020 Nov 30;12:12269-12276.
- 176) Martin Koskas, Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 May;129(2):292-7.
- 177) Koji Matsuo, Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2015 Nov;112(6):669-76.
- 178) Larson DM, Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1996 Sep;88(3):394-8.
- 179) Gilani S, Anderson I, Fathallah L, et al. Factors predicting nodal metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 290;2014:1187Y1193.
- 180) Turan T, Hizli D, Sarici S, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158:274Y279.
- 181) Glauco Baiocchi, MD, PhD . Adnexal Involvement in Endometrial Cancer: Prognostic Factors and Implications for Ovarian Preservation, *Ann Surg Oncol* .2020 Aug;27(8):2822-2826.
- 182) Hyun Hoon Chung , Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* .2006;85(12):1501-5.
- 183) Antonsen SL, Høgdall E, Christensen IJ, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:1313Y1322.
- 184) Garg G, et al. The risk of lymph node metastasis with positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Jan;23(1):90-7.