



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**YÜKSEK RİSKLİ ENDOMETRİUM KANSERİNDE
LENFADENEKTOMİNİN ÜST SINIRI İNFERİOR MEZENTERİK
ARTER Mİ SOL RENAL VEN Mİ OLMALIDIR?**

Dr. İsmail ALAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

Ocak 2014



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**YÜKSEK RİSKLİ ENDOMETRİUM KANSERİNDE
LENFADENEKTOMİNİN ÜST SINIRI İNFERİOR MEZENTERİK
ARTER Mİ SOL RENAL VEN Mİ OLMALIDIR?**

Dr. İsmail ALAY

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gökhan TULUNAY

Doç. Dr. A. Taner TURAN

ANKARA

Ocak 2014

TEŞEKKÜR

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki eğitimim boyunca himayelerinde çalışmaktan mutluluk duyduğum Başhekimimiz sayın Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu'na, eski Başhekimimiz sayın Doç. Dr. Salim Erkaya'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerelerini benden esirgemeyen, kendilerinden ilham aldığım değerli hocalarım sayın Doç. Dr. İsmail Dölen'e, sayın Doç. Dr. Orhan Gelişen'e, sayın Doç. Dr. Berna Dilbaz'a, sayın Doç. Dr. Ömer Kandemir'e, sayın Prof. Dr. Serdar Dilbaz'a, sayın Prof. Dr. Faruk Köse'ye, sayın Doç. Dr. Nurettin Boran'a, sayın Doç. Dr. Fulya Kayıkçıoğlu'na, sayın Doç. Dr. Serdar Yalvaç'a, sayın Doç. Dr. Berfu Demir'e, sayın Prof. Dr. Suat Dede'ye, başasistanlarıma ve uzmanlarıma;

Tezim sırasında emeklerini ve sabırlarını benden esirgemeyen tez danışmanlarım Doç. Dr. Gökhan Tulunay'a, Doç. Dr. Taner Turan'a, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline;

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan aileme, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen canım kadar sevdiğim eşim Dr. Gülçin Hilal Alay'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	VI
ABSTRACT	IX
KISALTMALAR.....	xiii
I	
TABLolar.....	xiii
IV	
ŞEKİLLER	xiiiiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endometrium Kanseri.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	6
2.1.2.1. Artmış Östrojen Maruziyeti.....	7
2.1.2.2. Yaş.....	10
2.1.2.3. Aile öyküsü	10
2.1.2.4. Diğer Faktörler.....	11
2.1.3. Endometrium Kanseriinde Tarama.....	11
2.1.4. Endometrium Kanseriinde Semptom.....	12
2.1.5. Endometrium Kanseriinde Tanı	13
2.1.5.1. Pap Smear	13
2.1.5.2. Endometrial Örnekleme	13
2.1.5.3. Laboratuar Bulguları.....	14
2.1.5.4. Görüntüleme Yöntemleri	14
2.1.6. Endometrium Kanseriinde Patoloji.....	15
2.1.7. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler.....	17
2.1.7.1. Cerrahi Evreleme.....	19
2.1.7.2. Yaş.....	21
2.1.7.3. Histolojik Tip	21
2.1.7.4. Histolojik Grade	21
2.1.7.5. Myometrial İnvazyon	22
2.1.7.6. İstmus-serviks yayılımı	22

2.1.7.7.	Lenfovasküler alan invazyonu	23
2.1.7.8.	Adneksiyel Tutulum	23
2.1.7.9.	Periton sitolojisi	23
2.1.7.10.	İntraperitoneal tümör	24
2.1.7.11.	Tümör büyüklüğü	25
2.1.7.12.	Hormon reseptör yapısı	25
2.1.7.13.	Lenf nodu tutulumu.....	25
2.1.8.	Endometrium Kanserinde Tedavi.....	26
2.1.8.1.	Endometrium Kanserinde Lenfadenektominin Rolü.....	26
2.1.8.2.	Endometrium Kanserinde Primer Cerrahi Yöntemler.....	28
2.1.8.3.	Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi	29
2.1.8.3.1.	Kemoterapi	29
2.1.8.3.2.	Radyoterapi	30
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....		31
4.BULGULAR		33
4.1.	Genel Sonuçlar.....	33
4.2.	Lenf Nodu Durumu	33
4.3.	Lenf Nodu Durumu ve Cerrahi Patolojik Faktörler.....	34
4.4.	Sağ Kalım Analizi	35
4.5.	Lenf Nodu Durumu ve Rekürrens.....	36
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....		41
6.KAYNAKLAR.....		45

ÖZET

İsmail ALAY, Yüksek riskli endometrium kanserinde lenfadenektominin üst sınırı inferior mezenterik arter mi sol renal ven mi olmalıdır? T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2014.

Amaç: Endometrium kanseri nedeniyle hastanemizde evrelendirici cerrahi yapılan olguların pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz durumları, paraaortik lenf nodu metastazlarının inferior mezenterik artere göre bölgesi ve lenf nodu metastaz bölgesine göre sağ kalımın etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmesi.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2007 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında hastanemizin jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniğinde frozen/section değerlendirmesinde non-endometrioid tip adenokanser, yüksek grade (grade 2 ve 3), derin myometrial invazyon (invazyon derinliği $\geq 1/2$), servikal invazyon ve 2cm'den büyük tümör nedeniyle evrelendirilen 204 endometrium kanseri olgusu dahil edilmiştir. Total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + omental örnekleme standart evreleme prosedürü olarak uygulanmıştır. İntraoperatif gözlemlerde makroskopik tümör varlığında sitoredüktif cerrahi teknikleri kullanılmıştır. Parafin blok tanısı sarkom olan veya sarkom komponenti olan olgular, herhangi bir bölgede ikinci primer tümör saptanan olgular çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların pelvik, alt paraaortik ve üst paraaortik bölge metastaz durumları değerlendirildi. Paraaortik bölgedeki metastaz yeri ile tümör tipi, grade,

myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyel metastaz durumu, peritoneal sitoloji ve omental metastaz durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Tüm olgular izlenerek rekkürens olan olgular kaydedildi. Ayrıca rekürens olan hastalar ile rekürens olmayan hastalar lenf nodu metastaz durumu, metastatik lenf nodu varlığı ve metastatik paraaortik lenf nodu bölgesi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaşı ortalama 60 ± 9.5 yıldı. Total ıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 69.1 ± 19.2 idi. Bu sayı paraaortik bölge için 24.9 ve pelvik bölge için 44.1'di. Üst paraaortik bölgeden çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 15.2, alt paraaortik bölgeden çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 9.8'di. Hastaların 44'ünde (%21.6) lenf nodu metastazı saptandı. Metastaz bunların 8'inde (%3.9) izole paraaortik lenf nodu metastazı ve 17'sinde (%8.3) izole pelvik lenf nodu metastazı şeklindeydi. Hastaların 19'undaysa (%9.3) tümör her iki bölgeye yayılmıştı. Paraaortik bölgeye tümörün yayıldığı 27 hastanın 11'inde (%40.7) metastaz sadece üst paraaortik bölgede, 4'ünde (%14.8) sadece alt paraaortik bölgede ve 12'sinde (%44.4) her iki paraaortik bölgedeydi. İzole paraaortik bölge metastazı olan 8 hastanın 5'inde (%2.5) metastaz sadece üst paraaortik bölgede, 2'sinde (%1) sadece alt paraaortik bölgede ve 1'inde (%0.5) her iki paraaortik bölgedeydi. Sonuçta paraaortik bölgede metastazı olanların %40.7'sinde ($n=11/27$), lenf nodunda tümörü olanların %11.4'ünde ($n=5/44$) ve tüm hastaların %2.5'inde ($n=5/204$) tümörün sadece üst paraaortik bölgeye yayıldığı saptandı.

Cerrahi sonrası veya adjuvant tedavi sonrası takibe gelmeyen 25 hasta sağ kalım analizinden çıkarıldı. Sağ kalım analizine alınan 179 hastanın median takip süresi 17 aydı. Bu hastaların 18'inde (%10.1) rekürens gelişti. Bunlarda cerrahiden rekürrense

kadar geçen süre ortalama 12.6 aydı. Rekürrens 8 hastada sadece pelvik, 5 hastada sadece ekstra abdominal, 1 hastada sadece st abdominal, 1 hastada pelvik ve ekstra abdominal, 2 hastada st abdominal ve ekstra abdominal rekürrens şeklindeydi. 1 hastadaysa rekürrens her üç bölgede gelişti. Lenf nodu pozitifliği rekürrens gelişimini belirlemektedir. Hastalık lenf noduna yayıldığında rekürrens oranı %6.3'den %24.3'e çıkmaktaydı (p=0.001). Buna karşın subgrup analizinde, lenf nodu metastazı olan grup değerlendirildiğinde metastazın olduğu yer ile rekürrens arası ilişki bulunamadı.

Sonuç: Yüksek riskli endometrium kanserinde lenfadenektomi yapılırken inferior mezenterik arterin yukarısındaki st paraaortik bölge lenf nodları çıkarılmalıdır. Aksi takdirde paraaortik bölgede metastazı olanların %40.7'si, lenf nodunda tümörü olanların %11.4' ve tm hastaların %2.5'i atlanmış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, İnfirior mezenterik arter, Supramezenterik blge, İnframezenterik blge

ABSTRACT

İsmail ALAY, What should be the upper limit of lymphadenectomy in patients with high-risk endometrial cancer? Left renal vein or inferior mesenteric artery? Ministry of Health, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey, 2014

Objective: The aim of the study was to determine the status of the pelvic and para-aortic lymph nodes in patients who had pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer. Second aim was to determine the impact of presence of para-aortic lymph nodes according to the inferior mesenteric artery on survival in patients with endometrial cancer.

Materials and methods: A total of 204 consecutive patients who had systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer between January 2007 and August 2013, were eligible for this study. Bilateral pelvic and paraaortic lymph node dissections and subsequent frozen-section were performed in those patients who had one of the following criterias; grade 2 and grade 3 tumors, histology of non-endometrioid type adenocancer, tumors greater than 2 cm, presence of $\frac{1}{2}$ myometrial invasion and cervical involvement. The standart staging procedure for endometrial cancer consisted of total abdominal hysterectomy, bilateral salphingo-oophorectomy, systematic pelvic & para-aortic lymphadenectomy and omental biopsy. When a macroscopic tumor was identified during surgery, cytoreductive surgery was done in addition to staging. Patients who had the diagnosis of uterosarcoma or were detected to have any components of sarcoma

following the pathologic examination of paraffin blocks and who had second primary tumors were excluded from this study.

The lymph node involvement in pelvic, lower paraaortic and upper paraaortic regions of the included patients was evaluated. The relation between region of metastasis in the paraaortic region and tumor type, grade, depth of myometrial invasion, cervical invasion, lymphovascular space invasion, adnexial involvement, peritoneal cytology and omental involvement was analyzed. The patients with recurrence were recorded. Additionally, patients with and without recurrence were compared in terms of lymph node involvement, the presence of metastatic lymph nodes and the region of metastatic lymph nodes.

Results: The mean age of the patients was 60 years. The mean number of total lymph nodes removed was 69.1. The mean number of paraaortic, pelvic, supramesenteric and inframesenteric lymph nodes were 24.9, 44.1, 15.2 and 9.8 nodes respectively. Of all, 44 patients (%21.6) had lymph node metastasis. Eight patients (%3.9) had only paraaortic lymph node metastasis, 17 (%8.3) had only pelvic lymph node metastasis and 19 (%9.3) had both pelvic & paraaortic lymph node metastasis. Among 27 patients with paraaortic lymph node metastasis, 11 (%40.7) had only supramesenteric, 4 (%14.8) had only inframesenteric and 12 (%44.4) had supramesenteric together with inframesenteric lymph node metastases. The location of metastatic para-aortic nodes were as follows: in 5 patients (%2.5) metastasis was only in the supramesenteric region, in 2 patients (%1) metastasis was only in the inframesenteric region and in one patient (%0.5) metastasis was both in supramesenteric and inframesenteric region. Supramesenteric metastatic lymph nodes were present in 40.7% (n=11/27) of the patients with paraaortic lymph node

metastasis, in 11% (n=5/44) of the patients with lymph node metastasis and 2% (n=5/204) of all patients who had lymph node metastasis only in supramesenteric region.

A total of 25 patients who were lost from follow-up after surgery or adjuvant treatment were excluded from survival analysis. For survival analysis, median follow-up was estimated as 17 months for 179 patients. In 18 of 179 patients (10.1%) developed recurrence. The median/ time from surgery to recurrence was 12.6 months. The sites of recurrence were as follows: 8 patients in pelvic region, 5 patients in extraabdominal region, 1 in upper abdomen, 1 in pelvic and extraadominal region and one in all three regions. On the other hand, the lymph node positivity was positively correlated with the development of recurrence. While the recurrence rate was 6.3% in patients with negative nodes, it increased to 24.3% in those with positive nodes (p=0.001). However, there was no significant correlation between the site of lymph node metastasis and the rate of recurrence in the subgroup analysis.

Conclusion: The lymph nodes located superior to inferior mesenteric artery should be removed in addition to the complete lymphadenectomy for high-risk endometrial cancer. Otherwise, 40.7% of patients who had paraaortic lymph node metastasis, %11.4 of patients who had lymph node metastasis and %2.5 of the all patients were under-diagnosed.

Keywords: Endometrial carcinoma, Inferior mesenteric artery, Supramesenteric region, Inframesenteric region

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologists
BRCA	: Breast cancer antigene (Meme kanseri antijeni)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
D/C	: Dilatasyon & küretaj
EİN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
EİC	: Endometrial intraepitelyal kanser
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	: Gynecologic Oncology Group (Jinekolojik Onkoloji Grubu)
HNPCC	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
İMA	: İnférieur mezenterik arter
LOH	: Heterojenite kaybı
LVAİ	: Lenfovasküler alan invazyonu
MMR	: Miss match repair
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OR	: Tahmini rölatif risk
OS	: Genel sağ kalım
PKOS	: Polikistik over sendromu
SEER	: Surveillance, Epidemiyology and End Results
SİS	: Salin infüzyon sonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. ABD'de endometrium kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımı....	6
Tablo 2. Endometrium kanser için risk faktörleri.....	7
Tablo 3. Postmenapozal kanama nedenleri.....	13
Tablo 4. Endometrial kanserinin klinik ve genetik özellikleri.....	16
Tablo 5. Endometrial kanserinin histolojik subtipleri.....	17
Tablo 6. Endometrium kanserinde prognostik değişkenler	18
Tablo 7. Endometrium kanserinde FIGO evrelemesi	19
Tablo 8. Endometrium adenokanserili hastalarda evreye göre 5 yıllık yaşam şansı .20	20
Tablo 9. Evre I endometrium kanserinde grade ve lenf nodu metastaz ilişkisi.....	22
Tablo 10. Hastaların karakteristik özellikleri	37
Tablo 11. Hastaların lenf nodu durumu	38
Tablo 12. Paraaortik lenf nodu metastaz yeri iler diğer cerrahi-patolojik faktörler arası ilişki	39
Tablo 13. İzole üst veya alt paraaortik lenf nodu metastazı, üst ve alt paraaortik metastazı olanların cerrahi ve patolojik faktörler açısından farkları	40
Tablo 14. Lenf nodu metastazı bölgesine göre rekürrens	41

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. 2006 yılı Türkiye kanser istatistikleri, Sağlık Bakanlığı.....	5

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri, endometrial dokunun stroma, myometrium ve vasküler boşluklara invazyonuyla giden, glandüler elementlerin belirgin hiperplazisi ve anaplazisi ile karakterize bir tümördür.

Gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgular genellikle evre 1'de semptomatik olarak başvuran ileri yaştaki kadınlardır. Endometrium kanserinde hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 61'dir.

Etkin bir tarama testi olmamasına rağmen, semptom vermesi nedeniyle %75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir. Bu evredeki tümörde cerrahiyle yüksek sağ kalım olasılığı sağlanabilmektedir. Buna karşın International Federation of Gynecology and Obstetrics'in (FIGO) yıllık raporuna göre yeni teşhis edilen olguların sadece %3'ü evre IV hastalığa sahiptir ve IV. evre tümör; hastalığa bağlı ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur. Bu evre tümörde sunulan tedavinin başarısı sınırlıdır.

Endometrium kanserli olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı ana rolü oynamakta, bunun yanı sıra cerrahi evrelendirme çok sayıda prognostik faktörün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal ve adneksiyel yayılım, intraperitoneal hastalık, uygulanan cerrahi prosedür ve adjuvan tedavi tipidir.

Endometrium kanserinin uterusun dışına yayılımı için farklı potansiyel yollar mevcuttur. Tip 1 endometrioid tümörler doğrudan invazyon, lenfatik yolk, hematojen yol ve intraperitoneal dökölme ile yayılırlar. Tip 2 endometrium kanserleri uterus dışı hastalık için overin epitel kökenli kanserlerine çok benzeyen özel bir şekle sahip olma eğilimindedir. Genel olarak yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişirler. Endometrial stromanın invazyonu ve uterus kavitesi içine ekzofitik büyüme kanserin başlangıç büyümesini izler. Zamanla tümör myometriumu invaze eder ve sonunda serozaya ulaşır bunu perfore edebilir. Alt uterin segmente yerleşen tümörler erkenden serviksi tutma eğilimindeyken, korpusun üst kısmındaki tümörler fallop tüpleri ve serozaya yayılma eğilimindedir. Lenfatik vasküler invazyonu ve pelvik-paraaortik lenf düğümlerine metastaz myometriuma tümör invazyonunu izleyebilir. Uterusu drene eden lenfatik ağ karmaşık bir yapıya sahiptir ve hastalar grupların birleşimi kadar her hangi bir tek lenf nodu grubu metastazlarına sahip olabilir.

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi endometrium kanserli hastalarda standart cerrahi prosedürdür. Ancak uygulanacak olan cerrahinin sınırları tartışmalıdır. Bazı kliniklerde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi'ye ek olarak pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu rutin cerrahi prosedür olarak uygulanmakta olsa da, tartışma lenfadenektominin rutin cerrahi prosedürde yer alıp almaması üzerine kurulmuştur. Pelvik ve para-aortik lenfadenektomi bir yandan morbiditeyi artırırken, diğer taraftan erken evrede lenfadenektominin total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi'ye eklenmesinin yaşam oranlarını iyileştirmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla her endometrium kanseri hastasına lenfadenektomi uygulamak overtreatment'a ve

morbidite artışına neden olacaktır. Bu nedenle endometrium kanserinde hastalığın lenf nodlarına yayılmış olabileceğini gösteren risk faktörlerini kullanarak lenfadenektomiyi metastaz açısından riskli grupta uygulamak yani lenfadenektomi açısından tedaviyi bireyselleştirmek uygun bir hastalık yönetimi olacaktır. Kliniğimizde frozen/section kullanılarak, hücre tipi endometrioid adenokanser harici olan, grade düzeyi 2 veya 3 olan, myometrial invazyon derinliği $\geq 1/2$ olan, servikal invazyonu olan ve tümör boyutu 2 cm'den fazla olan hastalara evrelendirici cerrahi uygulanmaktadır. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + omental örnekleme şeklindedir. İntraoperatif gözlemlerde makroskopik patoloji varlığında sitoredüktif cerrahi teknikleri uygulanmaktadır. Diğer taraftan lenfadenektominin proksimal sınırı da tartışma konusudur. "Pareaortik lenfadenektomi yapılınsın mı yapılmassın mı, yapılacaksa bu prosedürün üst sınırı inferior mezenterik arter mi yoksa sol renal ven mi olmalıdır" sorusuna cevap halen net olarak yanıtlanabilmiş değildir.

Endometrium kanserinde tümörün paraaortik bölgeye yayılımı %3.4 ile %11.5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Mariani ve ark.'nın çalışmasında 303 evrelendirilmiş endometrium kanseri olgularınının 63'ünde (%20) lenf nodu metastazı saptanmış ve bunların 39'unda (%12.8) tümörün paraaortik bölgeye yayıldığı gösterilmiştir. Paraaortik bölge metastazı olanlarınsa %77'sinde metastazın üst paraaortik bölgeye olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda lenfadenektominin renal ven seviyesine kadar yapılmadığı durumda tümörün paraaortik bölgeye yayıldığı olguların %38-46'sının atlanabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada ilk olarak endometrium kanseri nedeniyle evrelendirici cerrahi yapılan hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz durumları ve paraaortik lenf nodu metastazlarının inferior mezenterik artere göre yeri değerlendirildi. İkincil olarak da bu lenfatik yayılımın sağ kalım üzerine etkisi araştırıldı.

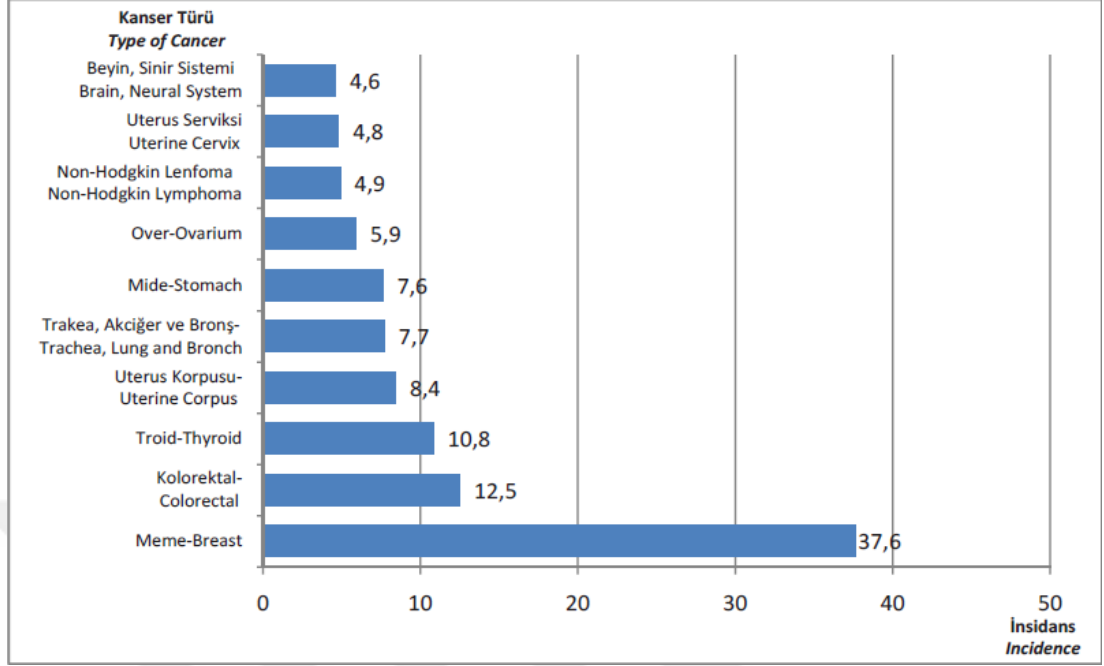
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji:

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser iken gelişmekte olan ülkelerde servikal kanserden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (1). Bu tümör özellikle gelişmiş ülkelerde 1950'lerden itibaren belirgin bir artma eğilimi göstermiş ve 1970'lerden sonra en sık görülen jinekolojik kanser haline gelmiştir (2). Beklenen yaşam sürelerinin uzaması ile toplumdaki yaşlı popülasyonun artması ve östrojen replasman tedavilerinin artan sıklıkta kullanılması buna sebep olarak gösterilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri verilerinde endometrium kanseri kadında meme, akciğer ve kolon kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir. Ancak mortalite hızı göz önüne alındığında bu tümör akciğer, meme, kolon, pankreas, over, non-hodgkin lenfoma ve lösemnin ardından sekizinci sıradadır (1,4). Türkiye'deyse prevalansı 100.000'de 8.4'tür ve kadınlarda görülen dördüncü sıradaki tümördür (Şekil 11) (5).

Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı, Türkiye 2006



Şekil 1. 2006 yılı Türkiye kanser istatistikleri, Sağlık Bakanlığı

Dünyada 2008 yılında 288.000 kadına uterin kanser tanısı konulmuştur (6). Mortalite oranı 100.000 kadın başına 1.7 ile 2.4 arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde uterin kanser en sık görülen jinekolojik kanserdir ve gelişmiş ülkelerden daha da fazla insidansa sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrium kanseri 2013 yılında yaklaşık 50.000 yeni olgu ve 8200 ölüm ile en sık görülen jinekolojik kanser olarak rapor edilmiştir (4,7). Bu Amerika Birleşik Devletleri halkındaki obezite ve diğer risk faktörlerinin artışına bağlanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar bir kadında yaşamı boyunca endometrium kanseri gelişme riskinin %2.6 olduğunu ve 50 ile 70 yaşları arasında bir kadının endometrium kanseri tanısı alma olasılığının %1.4 olduğunu göstermiştir. Endometrium kanserinde ortalama tanı yaşı 61'dir ve hastaların %7.5 45 yaş altıdır (

Tablo 11) (8).

Tablo 1. ABD’de endometrium kanseri hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı (8)

Yaş Grupları	%
20-34	1.5
35-44	6
45-54	19
44-64	32.6
65-74	22.6
75-84	13.5
85 ve üzeri	4.8

2.1.2. Risk Faktörleri:

Grade 1-2 endometrioid endometrium kanseri yani tip 1 endometrium kanseri östrojen bağımlı patogenezi olan tiptir (9). Bu nedenle ana risk faktörü ekzojen veya endojen olarak uzun süreli, progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyetine maruz kalınmasıdır (10-12). Kadında östrojen seviyesini etkileyecek durumlar endometrium kanseri gelişimi açısından risk oluşturacaktır. Brinton ve arkadaşları 2004 yılında endometrium kanseri gelişimi için etkili olan faktörlerin tahmini rölatif risklerini ortaya koymuşlardır (Tablo 2) (13). Tip 2 endometrium kanseri için risk faktörleri net değildir.

Tablo 2. Endometrium kanseri için risk faktörleri (Brinton 2004)

Riski Etkileyen Faktörler	Tahmini Rölatif Risk, (OR)
Obezite	2-5
Polikistik over sendromu	>5
Erken menarş yaşı	1.5-2
Geç doğal menopoz yaşı	2-3
İnfertilite öyküsü	2-3
Nulliparite	3
Menstrüel düzensizlik	1.5
Kuzey Amerika ya da Kuzey Avrupa'da oturma	3-18
Yüksek eğitim düzey ya da gelir	1,5-2
Beyaz ırk	2
İleri yaş	2-3
Tamoksifen toplam dozunun yüksek olması	3-7
Diyabet, hipertansiyon varlığı	1.3-3
Kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımı	0.3-0.5
Sigara kullanımı	0.5

2.1.2.1. Artmış östrojen maruziyeti

Karşılanmamış östrojen tedavisi: Oral, yapıştırma bantları veya vajinal halkalar yoluyla uygulanan ve progesteron ile karşılanmayan sistemik östrojen tedavileri endometriyal hiperplazi ya da kanserinde artmış riske neden olmaktadır.

Progesteron ile karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi alan kadınların 1 yıllık kullanımları sonrası %20 ile 50 kadarında endometrial hiperplazi gelişmektedir (14-16). Yapılmış vaka-kontrollü ve prospektif çalışmalar endometrium kanserinin insidansındaki artışta rölatif riskin 1.1 ile 15 arasında olduğunu göstermiştir (17-19). Bu risk kullanılan östrojen dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir.

Hormon kullanımı zemininde gelişen endometrium kanserinin hormon kullanmadığı halde gelişenlere göre daha az agresif olduğu düşünülmektedir (20). Buna karşın Shapiro ve arkadaşları 1985 yılında, hormon kullanımına bağlı endometrium kanseri gelişen hastalarda, artmış metastaz riskinden bahsetmektedir (21).

Postmenopozal hormonal tedavide kombine östrojen-progesteron kullanımı: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) çalışmasının yayınlanmamış verilerinde, iki yıl siklik olarak kombine östrojen-progesteron preparatı kullanan grupta, plasebo gruba göre atmış endometrial hiperplazi riski saptanmıştır. Ancak çalışmanın özet verilerinde endometrium kanseri riski açısından sonuçlar mevcut değildir (22).

Tamoksifen: Selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusunda östrojen etkisini bloklaması nedeni ile 1970'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (23).

Tamoksifenin endometriumdaki etkileri menapozal duruma bağlı gözükmemektedir. Tamoksifen kullanımı özellikle postmenapozal kadınlarda endometrium kanseri riskinde artışla birlikte. Bu etki doz ve süre bağımlı olarak görülmektedir. Premenapozal kadınlarda kullanımının endometrium kanseri gelişimi riskine etkileri açısından yeterli kanıt yoktur (24). Meme kanseri nedeni ile 5 yıl ve daha fazla tamoksifen kullanan 20 binden fazla kadının incelenmiş olduğu iki büyük randomize çalışmanın meta-analiz sonuçları, 50 yaş üzerindeki kadınlarda relatif riskin 3.32 olduğunu 50 yaş altındaki kadınlarda ise riske etkinin tespiti için çalışmaların yeterli güçte olmadığı saptanmıştır (25,26).

ACOG (American Collage of Obstetricians and Gynecologists) tamoksifen tedavisi alan kadınlara rutin olarak endometrium kanseri için tarama yapılmasını

önermemektedir. Fakat tamoxifen ile ilişkili risklerin hasta ile görüşülmesini, endometrial hiperplazi veya kanseri semptomları için daha yakın takiplerin yapılmasını ve eğer endometrial kanser semptomları varsa hastaların bu açıdan değerlendirmeye alınmasını önermektedir (27).

Obezite: Obez kadınlarda endometrium kanseri gelişmesi daha olasıdır. 19 prospektif çalışmayı içeren bir meta-analiz, Vücut kitle indeksinde (VKİ) 5 kg/m²'lik bir artış endometrium kanser gelişiminde belirgin artmış riske neden olmaktadır (28). VKİ yüksek olan kadınlarda 45 yaş altında endometrium kanseri görülme ihtimali artmaktadır (29).

Obez kadınlarda endojen östrojen düzeyi, normal kilodaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek seviyelerdedir. Bunun nedeni androjenlerin periferik dokulardaki aromatzasyonudur (30,31). Obez kadınlarda bulunan hiperinsülinemi de östrojen seviyesini artırmanın yanında bir büyüme hormonu olması nedeni ile direkt mitojenik etkide bulunmaktadır. Yine obez kadınlarda diğer endokrin bozukluklarda görülebilmektedir. Seks hormon bağlayıcı protein düzeyi azalmakta ve mevcut seks hormonlarının etkileri artmaktadır. Benzer şekilde insülin benzeri büyüme faktörü etkileri artmakta insülin rezistansı görülmektedir. Tüm bu değişimler endometrium kanseri gelişiminde sinerjistik etkiler göstermektedir (32,33).

Olgular VKİ düzeylerine göre incelendiğinde morbid obez yani VKİ 40 ve üzeri olanlarda gelişen endometrium kanserinin, VKİ 30 ve altı olan olgulara göre daha az agresif ve daha düşük dereceli olduğu görülmüştür (34).

Anovulasyon: Anovulatuvar kadınlarda siklik olmayan bir şekilde seks steroidlerinin yapımı devam etmektedir. Bu hastalarda sorun yeterli progesteron ile karşılanamayan kronik östrojen yapımı ve buna bağlı olarak devamlı endometrium

proliferasyonudur. Bu zeminde endometrial hiperplazi veya kanser gelişebilmektedir. Polikistik over sendromu kronik anovulasyonla birlikteliği en sık olan endokrin bozukluktur (35). Brinton ve arkadaşları 2004 yılında polikistik over sendromu bulunanlarda tahmini rölatif riskin 5'in üzerinde olduğunu ortaya koymuşlardır (13).

Östrojen sekrete edebilen tümörler: Bazı over kanserleri östrojen sekrete edebilmektedir ve sonucunda endometrium kanseri gelişebilmektedir. Endometrium kanseri ile birlikteliği en sık olan granüloza hücreli tümördür. Granüloza hücreli over tümörü bulunanların endometrial biyopsi sonuçlarında %20-50'sinde endometrial hiperplaziye ve %5-10'unda endometrium kanserine rastlanmaktadır (36-38). Granüloza hücreli tümör zemininde gelişen endometrium kanseri genellikle erken evrede görülmekte ve iyi diferansiyasyon göstermektedir (39).

Erken menarş ve geç menapoz: Bu iki durum kronik anovulasyondaki gibi uzun süreli yüksek östrojen maruziyeti temelinde endometrium kanserinde risk artışı oluşturmaktadır (40).

2.1.2.2. Yaş

Endometrium kanseri genellikle postmenapozal dönemde görülmekte olup ortalama tanı yaşı 61'dir (8). 50 yaşın altında endometrium kanseri gelişmiş olanlar obezite ve kronik anovulasyon gibi risk faktörlerine sahiptirler (41).

2.1.2.3. Aile öyküsü

Birinci derece akrabalar için endometrium kanserinde ailesel yatkınlık varlığı gösterilmiştir. Ancak bu geçişteki genler net olarak tespit edilememiştir (42-44).

Lynch Sendromu: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromudur. Bu sendroma sahip kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski yüksektir ve genellikle genç yaşlarda gelişir. Lynch sendromunda kolon kanserinden sonra ikinci

sıklıkta görülen kanser tipidir. Ortalama görülme yaşı genel popülasyonda 61 iken bu sendromda 46 ile 54 yaşları arasındadır. Bir kadında hayatı boyunca endometrium kanseri gelişme riski %3 civarındayken Lynch sendromlu kadınlarda bu risk %27 ile 71 arasındadır (45,46). Bu sendromun varlığında hasta 25 yaşından itibaren ultrasonografiyle ve gerek görüldüğünde endometrial örneklemeyle takip edilmelidir (47).

BRCA: Bu gen mutasyonuna sahip kadınlarda artmış meme ve over kanseri riski bulunmaktadır. Çalışmalarda BRCA1 gen mutasyonuna sahip kadınlarda endometrium kanserinin özellikle seröz kanserin gelişme riskinin arttığı ortaya koyulmuştur (48).

2.1.2.4. Diğer Faktörler

Diyabet ve Hipertansiyon: Bu iki hastalığa sahip kadınlarda artmış endometrium kanseri gelişme riski vardır. Özellikle tip 2 diyabet hastalarında risk tip 1 diyabet hastalarından daha yüksektir. Çünkü bu hastalarda başta obezite olmak üzere çeşitli yan faktörler mevcuttur (49,50).

2.1.3. Endometrium Kanseri Tarama:

Endometriumun ayaktan örneklenmesi için ideal bir yöntem henüz bulunmamıştır. Ayrıca yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip kan testi geliştirilememiştir. Bu nedenle asemptomatik kadınların taraması pratik değildir. Ancak yüksek risk grubunda bulunan kadınlarda tarama uygundur. Bunlar Lynch sendromu bulunanlar, östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlar ve premenopozal dönemde polikistik over sendromu gibi kronik anovulasyonu olanlardır.

Endometrium kanserli bazı hastalar servikal sitolojide anormal bulgular gösterirler. Ancak servikal sitoloji bu hastalık için efektif bir tarama testi değildir. Konvansiyonel Pap smear testinin duyarlılığı %40-45 kadar iken sıvı bazlı preperatlarda bu oran %65'dir (51).

Endometrial biyopsi duyarlı ve özgül bir test olmasına karşın invaziv ve rahatsızlık verici invaziv bir girişimdir. Transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçülmesi ise postmenopozal kadınlarda duyarlıdır. Ancak yanlış pozitiflik oranı yüksektir ve endometrial biyopsi ile konfirme edilmelidir. American Kanser Derneği'nin önerisi ise endometrium kanseri gelişme riski yüksek olan gruptaki hastalara özellikle hastalığın semptomlarına yönelik iyi bir eğitim verilmesidir. Bu hastalar semptomların varlığında hızlıca takip edildikleri merkeze gitmeye teşvik edilmelidir (52).

2.1.4. Endometrium Kanseri Semptomlar:

Hastalık tipik olarak kendisini anormal vajinal kanama ile gösterir. Hastaların %75-90 kadarında ilk semptom anormal vajinal kanamadır. Ancak kanama miktarı hastalık riski ile uyumlu değildir (53).

Postmenopozal dönemde izlenen vajinal lekelenme veya kanamaların %3-20 kadarında endometrium kanseri ve %5-15 kadarında endometrial hiperplazi saptanmaktadır. 45 yaş altındaki anormal vajinal kanamalarda ise risk oldukça düşüktür (54). Postmenapozal kanama nedenleri ve sıklıkları Tablo 3'de listelenmiştir (55).

Tablo 3. Postmenapozal kanama nedenleri (55)

Neden	%
Endometrial atrofi	59
Endometrial polip	12
Endometrial kanser	10
Endometrial hiperplazi	9.8
Hormonal etki	7
Serviks kanseri	<1
Diğer (pyometra, hematometra vb.)	2

2.1.5. Endometrium Kanserinde Tanı:

2.1.5.1. Pap Smear

Serviks kanseri taramasında kullanılan Pap smear testiyle, endometrium kanser tanısında sensitif bir yöntem olmasa da rastlantısal olarak endometrium kanseri yakalanabilir. Premenopozal hastalarda menstruasyon bitiminde alınan smearde endometrial hücre varlığı söz konusu ise bu çok önemli değildir. Fakat postmenopozal kadında smearde endometrial hücre varlığı rapor edilmişse ve hasta hormon replasman tedavisi almıyorsa, bu %3-5 oranında endometrium kanser riskini belirtebilir (56). Bu yüzden asemptomatik bile olsa bu bulgu varlığında hastaya endometrial örnekleme yapılmalıdır.

2.1.5.2. Endometrial Örnekleme

Malignensi şüphesi olan anormal vajinal kanama paterni olan hastada pipelle biyopsi ilk tercih edilecek yöntemdir (57). Pipelle biyopsinin endometrium kanserini yakalamada dilatasyon küretaj kadar etkin olduğu düşünülmektedir (58). Eğer bu

teknikle yeterli doku elde edilemezse veya biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ederse klasik dilatasyon küretaj tanıyı kesinleştirmek için gereklidir. Histeroskopi endometrial örnekleme için diğer bir invaziv yöntemdir ve endometriumu doğrudan görebilme olanağı sağladığından endometrial kanserde tanı için kullanılabileceği söylenmektedir. Ancak çalışmalarda histeroskopinin özellikle peritoneal sitoloji pozitifliğine neden olabildiği gösterilmiştir (59,60). Bu etkinin hastanın prognozunu kötüleştirmedigine inanılmakta fakat hastalığın evresini artırabileceği üzerinde durulmaktadır.

2.1.5.3. Laboratuvar Bulguları

Klinik açıdan endometrium kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilecek tek tümör belirteci CA-125 olabilir. Operasyon öncesi yükselmiş CA125 değerleri, daha çok ileri evrenin göstergesi olabilir (61). Pratikte tedavi sonrası özellikle ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanışlıdır. Fakat yine de tanı için etkin bir yöntem değildir.

2.1.5.4. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi yapılabilir. Premenopozal kadınlarda endometriumun en ince olması beklenen menstrual siklusun 4-8. günleri arasında ultrasonografi yapılması daha faydalıdır (62). Ultrasonografiyle endometrial kalınlık, kitlenin büyüklüğü, myometrial invazyonun varlığı ve derinliği ve servikal tutulum tanımlanabilir. Postmenopozal kanama şikayeti veya hormon replasman tedavisi sırasında irregüler kanama şikayeti ile gelen hastalarda eğer endometrial kalınlık 4 mm veya altındaysa endometrium

kanseri görülme olasılığı %1 veya daha azdır. Kalınlık 5 mm veya üzerindeyse endometrium kanseri görülme olasılığı %18.7'dir. Ancak 15 mm ve üzerindeyse hastaların hemen hepsinde endometrium kanseri görülmektedir (63). Salin infüzyon sonohisterografi (SİS), transvajinal ultrasonografi sırasında kavitenin salin ile doldurulup vizüalize edilmesi ile uygulanan bir yöntemdir, fakat malignite şüphesi yüksekse neden olabileceği peritoneal yayılımdan dolayı uygulanması önerilmemektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle myometrial invazyonun preoperatif değerlendirilmesinde güvenilirliği yüksek yol gösterici bir tekniktir (64). Ayrıca servikal uzanımlı endometrium kanserinin primer endoservikal adenokanserinden ayırımında yardımcı olabilir. Seröz ya da yüksek riskli histolojik tip endometrium kanserinde, özellikle ileri evreden şüpheleniyorsa bilgisayarlı tomografi (BT), yaygınlığın değerlendirilmesi için faydalı olabilir. Bunların dışında preoperatif değerlendirmede, özellikle metastatik hastalığın değerlendirilmesi açısından akciğer grafisi önerilmektedir.

2.1.6. Endometrium Kanseri Patoloji:

Endometriyal karsinogeneziste klinikopatolojik korelasyonlara dayalı dualistik model ortaya konmuştur. Buna göre Tip 1 ve Tip 2 histopatolojik tipler insidans özellikleri, östrojene bağımlılık ve prognoz açısından farklılıklar göstermektedir (65,66). Endometrial kanserlerinin klinik ve genetik özellikleri

Tablo4'de verilmiştir.

Tablo 4. Endometrial kanserlerinin klinik ve genetik özellikleri (65)

	Tip 1	Tip 2
Yaş	Premenapozal, Perimenapozal	Postmenapozal
Karşılanmamış östrojen	Var	Yok
Hiperplazi	Var	Yok
Prekürsör lezyon	EİN	EİC
Histolojik derece	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Minimal	Derin
Spesifik subtipleri	Endometrioid	Seröz, berrak vs.
Davranış	Stabil	Progresif
Genetik değişiklikler	MSI, PTEN, K-ras, β - Katenin mutasyonları	p53 mutasyonları, LOH, Her2/neu

Endometrioid tip yani Tip 1 endometrium kanseri, tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ini içermektedir. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça solid alan içeriği artar, bez yapılanması azalır ve sitolojik atipi artar. Endometrioid kanserlerin yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyon gösteren alanlar içerir. Sekretuar kanser endometrioid tipin nadir varyantlarından olup, olguların yaklaşık %1'inden sorumludur. Müsinöz tip, seröz tip ve berrak hücreli tip endometrial kanserlerin %5'erlik dilimlerini oluştururlar (67). Skuamöz kanserse çok nadir görülen tiptir. Tablo 5'de endometriumdan kaynaklanan kanserlerin histolojik sınıflaması görülmektedir.

Tablo 5. Endometrial Kanserin Histolojik Subtipleri (WHO-2003).

Endometrioid adenokanser <ul style="list-style-type: none">• Villoglandüler• Sekretuar• Silli Hücreli• Skuamöz Diferansiasyonlu
Seröz adenokanser
Berrak hücreli adenokanser
Müsinöz adenokanser
Skuamöz hücreli kanser
Transizyonel hücreli adenokanser
Küçük hücreli adenokanser
Miks adenokanser
Andiferansiye kanser

2.1.7. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler:

Prognostik değeri kabul edilen cerrahi-patolojik faktörler histolojik tip, tümör derecesi, evre, myometriyal invazyon derinliği, vasküler invazyon, servikal tutulum, pozitif peritoneal sitoloji, adneksiyel tutulum, lenf nodu metastazı ve ekstrauterin hastalıktır (68). Tümördeki DNA ploidi ve S-faz fraksiyonu, hormon reseptör durumunun prognoz üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Sağ kalımı etkileyen faktörler Tablo6’da belirtilmiştir.

Tablo 6. Endometrium Kanserinde Prognostik Değişkenler

- Yaş
 - Histolojik tip
 - Histolojik grade
 - Myometriyal invazyon
 - Lenfo vasküler alan invazyonu
 - İstmus-serviks yayılımı
 - Adneksiyal tutulum
 - Lenf nodu metastazı
 - İntraperitoneal tümör
 - Tümör büyüklüğü
 - Periton sitolojisi
 - Hormon reseptör yapısı
 - DNA ploidi
 - Genetik / moleküler değişiklikler
-

2.1.7.1. Cerrahi Evreleme:

Cerrahi evre sağ kalımı belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede önemli prognostik unsurdur. Günümüzde FIGO'nun (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 7) (69).

Tablo 7. Endometrium Kanseriinde FIGO Evrelemesi (2009)

Evre	Açıklaması
Evre 0	Primer tümör bulunmuyorsa In situ karsinom varlığı (preinvaziv hastalık)
Evre I	Tümör korpus uteriye sınırlıdır
Evre IA	Tümör myometriyumun ½'sinden azına invazyon gösterir
Evre IB	Tümörün myometriyal invazyon derinliği myometriyal kalınlığın ½'sine eşittir veya daha fazladır
Evre II	Servikal stromal tutulumu vardır fakat tümör halen uterusu sınırlıdır
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım vardır
Evre IIIA	Uterin seroza ve/veya adneksiyal tutulum mevcuttur
Evre IIIB	Vajinal tutulum (direk veya metastatik)
Evre IIIC 1	Pelvik lenf nodu metastazı varlığı
Evre IIIC 2	Paraaortik lenf nodu metastazı varlığı
Evre IVA	Mesane ve/veya rektum tutulumu
Evre IVB	Uzak metastaz varlığı ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

Yapılacak cerrahi işlem minimum şekliyle: sitolojik değerlendirme için batın sıvısı örnekleme, abdomen ve pelvisin eksplorasyonu ile metastaz düşündürülen lezyonlardan biyopsi veya lezyonların eksizyonu, ekstrapelvik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomiyi içermelidir. Çıkarılan uterus açılarak tümör büyüklüğü, myometrial tutulum derinliği ve servikal yayılım açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli tüm pelvik ve para-aortik lenf nodları patolojik

inceleme için çıkarılmalıdır (70). Tüm endometrial kanserlerin evrelendirilmesi seçilecek yöntem olarak kabul edilmediğinde lenf nodu metastazı açısından kriterler oluşturulmalı ve lenfadenektomi bireyselleştirilmelidir. Kliniğimizde bu amaçla intraoperatif patoloji konsültasyonu olarak frozen/section kullanılmakta ve tümör tipi non-endometrioid olanlara, grade düzeyi 2-3 endometrioid olanlara, myometrial invazyon $\geq 1/2$ olanlara, servikal yayılımı olanlara, tümör büyüklüğü >2 cm olanlara ve ekstrauterin hastalığı olanlara lenfadenektomi yapılmaktadır. FIGO evrelemesine göre hastalısız sağ kalım evre I hastalarda %90, evre II hastalarda %83, evre III hastalarda %43'tür (Tablo 8) (71).

Tablo 8. Endometrium adenokanserli hastalarda evreye göre 5 yıllık yaşam şansı

Evre	5 yıllık sağ kalım oranı
I-A	%90
I-B	%88
II	%69
III-A	%58
III-B	%50
III-C	%47
IV-A	%17
IV-B	%15

Preoperatif değerlendirme ve klinik evrelemeyle cerrahi ve patolojik bulgular arasında iyi bağlantı bulunmadığı göz önüne alındığında cerrahi evrelemenin son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Preoperatif bulgular ile cerrahi sonrası patoloji bulguları karşılaştırılmış ve hastaların %27'sinde tümör histolojisinin, %34'ünde tümör grade düzeyinin ve %51'inde evrenin değiştiği bildirilmiştir (72). Cerrahi evreleme uterus dışı hastalığı olanların büyük çoğunluğunu belirlemekte ve tedaviyle ilgili kararlarda önemli rol oynamaktadır. Cerrahi evreleme aynı zamanda

derin myometrial invazyon, servikal yayılım ve lenfovasküler alan invazyonu gibi uterusu ait risk faktörlerinin de belirlenmesini sağlar. Bu faktörlerin belirlenmesi postoperatif adjuvan tedavisine gerçekçi bir yaklaşım sağlayacaktır. Böylece sağ kalım arttırılacak ve gereksiz yere adjuvan tedaviye maruz kalmaktan hastalar korunmuş olacaktır.

2.1.7.2. Yaş:

Endometrium kanserinde, genç kadınlar yaşlı kadınlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 5 yıllık sağ kalımı, 50 yaş ve daha gençlerde %96, 51-60 yaş aralığında %87, 61-70 yaş aralığında %78, 71-80 yaş aralığında %70.7 ve 80 yaşın üzerinde %53.6 olarak rapor etmiştir (73). Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir.

2.1.7.3. Histolojik Tip:

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır (74). Endometrioid tip kanseri olanlarda %92'lik 5 yıllık sağ kalım non-endometrioid tiplerde %33'e düşmektedir. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin hastalık mevcuttur (75).

2.1.7.4. Histolojik Grade:

FIGO tümörleri üç grade düzeyinde tanımlamıştır: Grade 1; tümörün %5 veya daha azı solid büyüme paterni gösterir. Grade 2; tümörün %6 ile 50'si solid büyüme paterni gösterir. Grade 3; tümörün %50'sinden fazlası solid büyüme paterni gösterir. Ek olarak, yapısal grade ile uyumluluk göstermeyen belirgin nükleer atipi tümörün

grade düzeyini bir derece artırır. Evre I endometrial kanser için lenf nodu metastazı sıklığı yaklaşık olarak grade 1 tümörler %3, grade 2 tümörde %9 ve grade 3 tümörde %18'dir (Tablo 9) (76). Lurain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, grade 1 tümörde %7.7, grade 2 tümörde %10.5, grade 3 tümördeyse %36.1 oranında nüks geliştiği bildirilmiş ve 5 yıllık sağ kalım sırasıyla %92, %86 ve %64 olarak sunulmuştur (77).

Tablo 9. Evre I endometrium kanserinde grade ve lenf nodu metastazı ilişkisi (76)

Grade	Pelvik Lenf Nodu			Paaortik Lenf Nodu	
	N	N	%	n	%
1	180	5	3	3	2
2	283	25	9	14	5
3	153	28	18	17	11

2.1.7.5. Myometrial İnvazyon:

Myometrial invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağ kalım oranları azalmaktadır. Noninvazif veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %80-90 iken derin myometrial invazyonlu tümörlerde bu oran %60'a düşmektedir. Myometrium invazyonu saptanmayanların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometrial invazyonu olanlarda %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttur (78).

2.1.7.6. İsthmus-serviks yayılımı:

Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve tümörün tekrarı riskinin artışı ile birliktelik gösterir. DiSaia ve arkadaşları, sadece fundustaki tümörde tümör tekrarı oranını %13, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında tümör tekrarı oranını %44 olarak sunmuşlardır (79).

2.1.7.7. Lenfovasküler alan invazyonu:

Lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) hastalığın tekrarlaması ve ölüm açısından endometrium kanserinin tüm tipleri için önemli bir prognostik faktördür. Hanson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAİ’u grade 1 tümörlerin %2’sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5’inde, grade 3 tümörlerin %42’sinde ve derin myometrial invazyonlu tümörlerin %70’inde saptamıştır (80). Aalders ve arkadaşları LVAİ gösteren klinik evre I hastalarda %26.7 ölüm oranı bildirmiş ve bu oranın LVAİ olmayanlarda %9.1’e düştüğünü göstermiştir (81). 5 yıllık sağ kalım LVAİ olmayanlarda %83 iken, LVAİ olanlarda %64.5’e düşmektedir (82).

2.1.7.8. Adneksiyel tutulum:

Adneksiyel yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle birliktelik gösterir. GOG’un 1180 endometrial kanser tanılı hastayı incelediği çalışmada, adneksiyel tutulumu olan hastaların %80’inde ek olarak pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu ve/veya 1/2’den fazla myometrial invazyon saptanmıştır. Bu hastalarda, tedavi sonrası 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %57.8 olarak bildirilmiştir. Hastaların %20’sinde adneksiyel tutulum diğer kötü prognostik faktörler olmadan izlenmiştir. Bu hasta grubunda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %80 olarak bildirilmiştir. Buna göre adneksiyel tutulum “çok faktörlü risk analizi” yöntemiyle değerlendirildiğinde uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi faktörlerin predikte ettiği zayıf bir prognostik değişken olduğu görülmüştür (83).

2.1.7.9. Periton sitolojisi:

Endometrium kanserinde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır (84). Literatürde birçok yayında artmış hastalık tekrarlama oranı ve azalmış sağ kalım oranlarıyla birlikte görülmüş ve buna dayanarak pozitif

periton sitolojisinin önemi belirtilmiştir. Bu yayınların aksine, erken evre endometrium kanserli olgularda yapılan çalışmalarda malign periton sitolojisi ile hastalık tekrarı sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Periton sitolojisinin prognostik önemiyle ilgili şu çıkarımlar yapılabilir:

1. Pozitif periton sitolojisi diğer kötü prognostik faktörlerle birliktelik göstermektedir.

2. Kötü prognostik faktörler olmadan veya ekstrauterin hastalık bulgusu yokluğunda periton sitolojisinin hastalık tekrarına ve sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

3. Pozitif periton sitolojisi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte olduğunda uzak abdominal hastalık tekrarlama riskini arttırmaktadır ve sağ kalım ciddi şekilde olumsuz etkilenmektedir.

4. Periton sitolojisi pozitif endometrial kanserde birçok değişik tedavi şekilleri kullanılmış fakat hastalara faydası olan bir sonuç elde edilememiştir.

2.1.7.10. İntraperitoneal tümör:

Evre I endometrial kanserli hastaların yaklaşık %4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren uterus dışı hastalık görülür. Yaygın intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Creasman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, yaygın intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır (76). Bir başka çalışmada, uterus dışı tutulum olanların %50'sinde, ekstrauterin yayılımı olmayanların %11'inde hastalığın tekrarladığı tespit edilmiştir. Lenfatik dışı ekstrauterin hastalık yayılımı olanlar için 5

yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %50 iken ekstrauterin hastalık yayılımı olmayan grupta bu oran %88 olarak bildirilmiştir (77).

2.1.7.11. Tümör büyüklüğü:

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür. Schink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik evre I endometrial kanserli 142 hastada tümör büyüklüğü belirlenmiş ve tümörün <2 cm. olduğu hastaların %4'ünde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Tümörün <2 cm olduğu hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64'dür (85).

2.1.7.12. Hormon reseptör yapısı:

Birçok çalışmada östrojen reseptör ve progesteron reseptör düzeyleri endometrial kanserin grade düzeyinden bağımsız prognostik belirleyici olarak gösterilmiştir (86-88). Bir veya her iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağ kalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı hastalara göre daha uzundur. Metastazı olan hastalarda bile tümörde reseptör pozitifliğinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (88). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili gözükmektedir. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

2.1.7.13. Lenf nodu tutulumu:

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10'u pelvik

ve %6'sı paraaortik lenf nodu metastazına sahip olacaklardır. Lenf nodu metastazı olanlar, olmayanlara göre yaklaşık altı kat fazla hastalık tekrarlama riskine sahiptir. Bir çalışmada pozitif pelvik lenf nodu varlığında hastaların %45'inde ve pozitif paraaortik lenf nodu varlığında hastaların %64'ünde hastalığın tekrarladığı gösterilmiştir. Buna karşın lenf noduna hastalığın yayılmadığı olgularda bu oran %8 olarak sunulmuştur. Bu çalışmada 5 yıllık hastaliksız yaşam oranının lenf nodu metastazı olanlarda %54, olmayanlarda %90 olduğu gösterilmiştir (77). GOG, paraaortik lenf nodu metastazının varlığı veya yokluğunun prognozunu belirlemede önemli faktör olduğunu bildirmiştir. 48 paraaortik lenf nodu pozitif olan hastanın 28'inde (%58) ilerleyici veya tekrarlayıcı kanser gelişmiş ve bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %36 olarak tespit edilmiş, paraaortik lenf nodu tutulumu olmayanlarda bu oranın %85'e yükseldiği görülmüştür (83).

2.1.8. Endometrium Kanseri Tedavi:

Endometrium kanserinde tedavinin temelini cerrahi oluşturmaktadır. Cerrahi tedavide eksplorasyon + peritoneal sitoloji örnekleme + total histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi standart ilk yaklaşımdır. Adjuvan tedavi kararı ise hastanın cerrahi-patolojik faktörlerine ve FIGO cerrahi evresine göre planlanmalıdır.

2.1.8.1. Endometrium Kanseri Lenfadenektominin Rolü:

Endometrium kanserinde pelvik ve paraaortik lenfadenektominin rolü tartışmalıdır. Lenfadenektominin sadece tanısal değerinin mi olduğu yoksa sağlamış olacağı tümöral debulkig'den dolayı tedavi edici rolünün mü olduğu henüz net olarak anlaşılmış değildir. Ayrıca kimlere uygulanıp uygulanmayacağı yani bütün hastalara mı yoksa seçilmiş bir gruba mı uygulanmalıdır, net değildir. GOG'nin yaptığı

çalışmada nodal hastalık olasılığını ve genel sağ kalımı etkileyen birçok prognostik faktör tanımlamıştır. Endometrium kanseri düşük, orta ve yüksek riskli hastalık olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır. Bu sınıflama yapılırken tümör çapı, grade, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenfovasküler alan invazyonu ve ileri yaş göz önünde bulundurulmaktadır (89-92).

Randomize kontrollü çalışmalarda erken evre ve düşük riskli hastalık grubunda lenfadenektomiden genel sağ kalımla ilgili fayda sağlanmadığı gösterilmiştir. Panici ve arkadaşlarının evre I endometrium kanserli 500 olgu ile yaptıkları randomize bir çalışmada lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (93). Ayrıca ASTEC çalışmasında hastalığın uterusu sınırlı olduğu düşünülen endometrium kanserli 1400 hasta değerlendirilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da erken evre endometrium kanserinde lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (94). Ancak Chan ve arkadaşlarının SEER veri tabanını kullanıp değerlendirdikleri 12.333 hastada evre IB grade 3 ve daha üzerindeki grupta lenfadenektominin 5 yıllık sağ kalımı iyileştirdiği görülmüştür (95). Dowdy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük riskli olarak tanımlanan hastalarda lenfadenektomi yapılmasının sağ kalıma bir yararı olmadığı gibi morbiditede artışa sebep olduğu saptanmıştır (96). Bu verilerle erken evre endometrium kanserinde düşük riskli grupta lenfadenektominin sağ kalıma yararının olmadığına inanılmaktadır. İleri evredeyse hastalığın gerçek evresiyle ilgili tanısal doğruluğu sağlaması ve buna ek olarak bu prosedürle tümöral debulking'in devreye girmesi nedeniyle lenfadenektominin sağ kalımı iyileştirdiği düşünülmektedir. Bristow ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada evre III endometrium

kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonunun hastalıkla ilgili sağ kalımda anlamlı derece fayda sağladığı gösterilmiştir (37.5 aya karşılık 8.8 ay) (97).

Endometrium kanserinde lenfadenektominin sınırlarının ne olması gerektiği kesinleştirilememiştir. Bu prosedür paraaortik bölgeye çıkarılmalı mı, eğer bu bölge prosedür içine alınacaksa üst sınırın inferior mezenterik arter mi yoksa sol renal ven mi olması gerektiği açığa kavuşturulamamıştır. Fotopoulou ve arkadaşları lenfadenektominin inferior mezenterik arter seviyesinden renal ven seviyesine kadar genişletilmesi gerektiğini savunmaktadır (98). Mariani ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada hastaların %16'sında izole paraaortik lenf nodu metastazı saptamışlar ve bunların %77'sinde tümörün inferior mezenterik arterin yukarısına yayıldığını görmüşlerdir (99).

Diğer taraftan lenfadenektomi prosedürü masum bir prosedür değildir ve bunla beraber özellikle lenfödem ve lenfokist gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonlarla ilgili endişeler göz ardı edilmemelidir. Lenfödem ve lenfokist oranları %1.2 ile %3.1 arasında değişmektedir (92, 100-102).

2.1.8.2. Endometrium Kanserinde Primer Cerrahi Yöntemler

Endometrium kanserinin primer cerrahi tedavisi geleneksel olarak laparotomi ile yapılmasına rağmen, güncel yaklaşım eğer uygunsa genellikle endometrium kanserine eşlik eden önemli hastalıkları bulunan bu hastalara en az morbiditeye sebep olan en uygun tedavi seçeneğini içeren minimal invazif yöntemlerin kullanılması yönündedir. GOG LAP-2 çalışmasında 2600 hasta laparotomi ve laparotomi açısından karşılaştırılmıştır. Laparotomi yapılan grupta daha az postoperatif komplikasyon gelişmiştir (%14'e karşı %21, $p < 0.0001$) ve hastanede

kalış süresinin daha az olduğu görülmüştür. Fakat laparoskopi yapılan grupta ameliyat süresinin daha fazla olduğu saptanmıştır (204 dk'ya karşı 130 dk, $p < 0.0001$) (103).

Diğer taraftan robotik cerrahi endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde laparoskopiye alternatif olarak tercih edilebilmektedir. Endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde laparoskopi ve robotik cerrahiyi karşılaştıran bir çalışmada morbiditede farklılık saptanmazken robotik cerrahinin maliyetinin fazla olduğu tespit edilmiştir (104).

Total vajinal histerektomi erken evre endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde bir yaklaşım olabilir ancak bu yöntemle abdominal kavitenin eksplorasyonunu yapmak, batın sitolojisi almak, lenf nodu diseksiyonu yapmak ve eğer gerek olursa ileri cerrahi evreleme yapmak mümkün değildir.

Erken evre, düşük grade ve tip I histolojili endometrium kanserinde iyi prognozla birlikte fertilitate koruyucu yönetim, riskleri anlayan ve kabul eden kadınlar için bir tedavi seçeneğidir. Hormon tedavisinin amacı lezyonu geri çevirmektir, fakat medikal tedavinin herhangi bir tipinde, hasta kabul etmede istekli olsa da hastalığa özgü ilerleme riski vardır (105).

2.1.8.3. Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi

2.1.8.3.1. Kemoterapi

Paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin (TAP) ile kemoterapi, ileri evre endometrium kanseri için seçilebilecek adjuvan tedavidir. TAP kemoterapisine daha az toksik olan alternatif tedavi, paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur. Over kanseri tedavisinde rutin olarak kullanılan bu rejimin, ileri evre endometrium kanserinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Uygulamada ilerlemiş endometrium

kanseri olan hastalarda sitotoksik kemoterapi sıklıkla radyoterapi ile birleştirilir. Toksikiteyi azaltmak için tüm vücut ışınlanmasından çok genellikle doğrudan pelvik veya paraaortik radyasyon kullanılır.

2.1.8.3.2. Radyoterapi

Evre I hastalığı olan kadınlarda, düşük nüks oranı ve randomize çalışmalardan elde edilen bilgilerin azlığı nedeniyle postoperatif radyasyon kullanımı oldukça tartışmalıdır. Düşük riskli cerrahi evre I hastalığı olan kadınların çoğuna, postoperatif radyasyonun vajina ve pelviste nüks riskini azaltabileceği anlatılabilir. Ancak maliyet, toksisiteye karşı sağkalımı düzeltmediği ve uzak metastazları azaltmadığı kanıtları göz önünde bulundurulmalıdır (106,107). Aksine veriler evre I C grade 3 endometrium adenokanseri olanların eksternal beam radyoterapi ile tedavisini desteklemektedir (108).

Postoperatif radyoterapinin etkinliğini, cerrahi evresi 2 olan endometrium kanserli hastalar arasında bile yorumlamak güçtür. Verilerin çoğu retrospektif, tek enstitü deneyimlerinden oluşur ve eksternal beam pelvik radyasyonu, vajinal brakiterapiyi, her ikisini ya da daha fazla tedaviye gerek olmadığını destekleyen kanıtlar vardır (109). Günümüzde standart bir yaklaşım yoktur ve hastaların çoğu beraberindeki risk faktörleri esas alınarak bireysel olarak tedavi edilmektedirler.

Evre III endometrium kanseri olan hastaların çoğuna, kemoterapili ya da kemoterapisiz postoperatif tümör-yönlendirilmiş eksternal beam radyoterapi gereklidir (110). Çok sık olarak radyasyon tedavisi özellikle pelvisteki hastalığa yönlendirilir, fakat metastaz saptanmışsa paraaortik bölgeye genişletilebilir.

Evre IV hastalığı olan az sayıdaki hasta tam tedavi amacı ile radyoterapi adaydır. Nadiren lokal olarak sınırlandırılmış evre IV tümör bir istisna olabilir. Evre IVB hastalıkta intraperitoneal metastazlar sıklıkla radyasyon alanının dışında uzanır. Bu nedenle, genellikle tüm batın radyasyonu kemoterapiye tercih edilmez. Sonuç olarak, bu kadınlarda radyoterapinin rolü çoğunlukla palyatiftir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2007 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında, endometrium kanseri nedeniyle renal ven seviyesine kadar sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi cerrahisi yapılan 204 hasta dahil edilmiştir. Parafin blok tanısı sarkom olan veya sarkom komponenti olan olgular, herhangi bir bölgede ikinci primer tümör saptanan olgular çalışma dışında tutulmuştur. Bütün cerrahi prosedürler jinekolojik onkologlar tarafından uygulanmıştır. Frozen incelemede aşağıda sıralanan herhangi bir kritere sahip olan hastalara bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. 1) grade 2-3 tümör 2) myometriyal invazyonun ½ den fazla olması 3) tümör çapının 2 cm den büyük olması 4) adnexiyal metastazın bulunması 5) servikal invazyonun bulunması 6) yüksek riskli histopatolojik tümör olması (berrak hücreli, seröz papiller ve andiferansiye tip). Evreleme FIGO 2009 Cerrahi Evreleme Sistemine göre yapılmıştır.

Bu hastalardan çıkarılan paraaortik lenf nodları iki grup olarak sınıflandırılmıştır. 1) renal ven ile inferior mezenterik arter arasında ki lenf nodları suprmezenterik gruba 2) inferior mezenterik arter ile presakral bölge arasındaki lenf

nodları inframezenterik gruba dahil edilmiştir. Hastaların klinik bilgileri, patolojik tümör özellikleri ve operatif ve erken postoperatif bilgiler cerrahiden sonra kaydedilmiştir. Bilateral pelvik lenfadenektomi common, external ve internal iliak damar çevresindeki ve obturator sinir görüldükten sonra obturator fossadaki lenf nodlarının tamamı çıkarılarak uygulanmıştır. Pelvik lenfadenektomide üst sınır aortik bifurkasyo alt sınır ise derin sirkumflex iliak ven olmuştur. Presakral bölgedeki lenf nodları ayrıca toplanmıştır. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu çıkan ve inen kolonun lateral sınırındaki parakolik periton serbestleştirilerek uygulanmıştır. Bu serbestleştirme proksimal üreterleri ve ovarian damarların üst kısmının tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu, renal ven seviyesine kadar tüm retroperitonun gözlemlenmesine de izin vermektedir. Daha sonra tüm hastalarda renal ven seviyesine kadar aort ve vena cavanın medial, lateral ve anterior yüzlerindeki tüm lenfatik dokular toplanmıştır. Lenf nodlarının yerine göre pelvik lenf nodları bilateral common iliak arter, external iliak arter, internal iliak arter, obturator fossa ve presakral olarak, paraaortik lenf nodları ise supravezenterik ve infravezenterik olarak ayrılmıştır.

Linea terminalis altında gelişen rekürrens pelvik rekürrens, linea terminalis ile diafragma arasındaki rekürrens üst abdominal rekürrens ve bunun dışındaki rekürrens ise ekstraabdominal rekürrens olarak tanımlanmıştır. Karaciğer ve kemik rekürrensi ekstraabdominal rekürrens, sitolojik olarak tanımlanmış assit ve peritonitis karsinomatoza üst abdominal rekürrens olarak kabul edilmiştir. Hastalısız sağ kalım süresi cerrahiden rekürrense kadar olan süre, yaşam süresi cerrahiden ölüme kadar olan süre olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların pelvik, alt paraaortik ve üst paraaortik bölge metastaz durumları değerlendirildi. Paraaortik bölgedeki metastaz yeri ile tümör tipi, grade, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyel metastaz durumu, peritoneal sitoloji ve omental metastaz durumu arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca rekürrens olan hastalar ile rekürrens olmayan hastalar lenf nodu metastaz durumu, metastatik lenf nodu varlığı ve metastatik paraaortik lenf nodu bölgesi açısından karşılaştırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler SPSS 17.0 paket programı (SPSS, Inc, Chicago, III) kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler için x2 testi, ANOVA tablo testi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık için sınır $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Genel Sonuçlar:

Hastaların yaşı ortalama 60 ± 9.5 yılı (aralık, 37-92 yıl). Evre 64 (%31.4) hastada IA, 67 (%32.8) hastada IB, 20 (%9.8) hastada II, 8 (%3.9) hastada IIIA, 15 (% 7.4) hastada IIIC1, 20 (%9.8) hastada IIIC2 ve 10 (%4.9) hastada IVB'ydı. Tümör boyutu ortalama 43.7 ± 30.8 mm'ydı (aralık, 3-335mm). Tümör tipi 156 (%76.5) hastada endometrioid tipti ve tümör derecesi 77 (%37.7) hastada grade 3'tü. Myometrial invazyon 16 hastada saptanmazken 105 (%51.5) hastada $\geq 1/2$ 'ydi. Servikal tutulum 48 (% 23.5) hastada mevcuttu ve bunların 40'ında (%19.6) stromal invazyon izlendi. Lenfovasküler alan invazyonu 63 (%30.9) hastada izlendi. Peritoneal sitoloji 9 (%4.4) hastada pozitif. Hastaların 17'sinde (%8.3) adneksiyel

tutulmuş ve 9'unda (%4.4) omental metastaz saptandı. Cerrahi-patolojik veriler Tablo 10'da ayrıntılı olarak sunuldu.

4.2.Lenf Nodu Durumu:

Total çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 69.1 ± 19.2 idi (aralık, 33-122). Bu sayı paraaortik bölge için 24.9 (aralık, 5-55) ve pelvik bölge için 44.1'di (aralık, 19-92). Üst paraaortik bölgeden çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 15.2 (aralık, 0-45), alt paraaortik bölgeden çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 9.8'di (aralık, 1-23).

Hastaların 44'ünde (%21.6) lenf nodu metastazı saptandı. Metastaz bunların 8'inde (%3.9) izole paraaortik lenf nodu metastazı ve 17'sinde (%8.3) izole pelvik lenf nodu metastazı şeklindeydi. Hastaların 19'undaysa (%9.3) tümör her iki bölgeye yayılmıştı. Paraaortik bölgeye tümörün yayıldığı 27 hastanın 11'inde (%40.7) metastaz sadece üst paraaortik bölgede, 4'ünde (%14.8) sadece alt paraaortik bölgede ve 12'sinde (%44.4) her iki paraaortik bölgedeydi. İzole paraaortik bölge metastazı olan 8 hastanın 5'inde (%2.5) metastaz sadece üst paraaortik bölgede, 2'sinde (%1) sadece alt paraaortik bölgede ve 1'inde (%0.5) her iki paraaortik bölgedeydi (Tablo 11). Çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı üst paraaortik bölge için 4.4 (aralık, 1-16), alt paraaortik bölge için 3.3 (1-13) ve pelvik bölge için 5.5'di (aralık, 1-56).

Üst paraaortik lenf nodu metastazı 23 (%11.3) hastada saptandı. Bunların 11'inde alt paraaortik bölgede metastaz yoktu. Hastaların 5'indeyse alt paraaortik ve pelvik bölgede lenf nodu metastazı yoktu. Sonuçta paraaortik bölgede metastazı olanların %40.7'sinde (n=11/27), lenf nodunda tümörü olanların %11.4'ünde

(n=5/44) ve tüm hastaların %2.5'inde (n=5/204) tümörün sadece üst paraaortik bölgeye yayıldığı saptandı (Tablo 11).

4.3.Lenf Nodu Durumu ve Cerrahi Patolojik Faktörler:

Paraaortik lenf nodu metastaz yeri ile cerrahi-patolojik faktörler arası ilişki değerlendirildiğinde izole üst ve izole alt paraaortik lenf nodu metastazı olanların olgu sayısı oldukça az olmasına rağmen benzer olduğu görüldü (Tablo 12). Ancak her iki paraaortik bölgeye tümörün yayıldığı hastalar ile izole üst veya izole alt paraaortik bölgede metastazı olan hastalar karşılaştırıldığında, her iki paraaortik bölgede metastazı olanlarda pelvik lenf nodu metastaz oranı ve servikal invazyon oranı belirgin olarak yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun yanında bu iki grup karşılaştırıldığında, üst ve alt paraaortik bölgede metastazı olan hastalarda non-endometrioid tipte tümör olma durumu, grade 3 tümör saptanması ve adneksiyel metastaz oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla idi. Buna karşın her iki grup tümör tipi, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, peritoneal sitoloji ve omental metastaz açısından benzerdi (Tablo 13).

4.4.Sağ Kalım Analizi:

Çalışma grubunun median takip süresi 15 aydı (aralık, 1-87 ay). Bu süre içinde hastaların 162'si (%79.4) hastalısız olarak yaşarken, 15 (%7.4) olguda hastalık tekrarladı ve bunlardan 3'ü (%1.5) hastalık nedeniyle kaybedildi. 2 (%1) olgununsa ölüm nedeni endometrium kanseri değildi. Bunlardan biri kalp yetmezliği diğeri serebro vasküler olay nedeniyle öldü. Buna karşın 18 hasta (%8.8) cerrahiden sonra ve 6 (%2.9) hasta adjuvant tedaviden sonra takibe gelmedi. Ek olarak 1 (%0.5)

hastanın adjuvant tedavisi sürmekteydi. Bu son 25 hasta sağ kalım analizinden çıkarıldı.

Sağ kalım analizine alınan 179 hastanın median takip süresi 17 aydı (aralık, 1-87 ay). Bu hastaların 18'inde (%10.1) rekürrens gelişti. Bunlarda cerrahiden rekürrense kadar geçen süre ortalama 12.6 aydı (aralık, 3-38 ay). Rekürrens 8 (%4.5) hastada sadece pelvik, 5 (%2.8) hastada sadece ekstra abdominal, 1 (%0.6) hastada sadece üst abdominal, 1 (%0.6) hastada pelvik ve ekstra abdominal, 2 (%1.1) hastada üst abdominal ve ekstra abdominal rekürrens şeklindeydi. 1 (%0.6) hastadaysa rekürrens her üç bölgede gelişti.

4.5. Lenf Nodu Durumu ve Rekürrens:

Rekürrens olan hastalar ile rekürrens olmayan hastalar karşılaştırıldığında lenf nodu pozitifliğinin rekürrens gelişimini belirlediği saptandı. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda rekürrens oranı %6.3 iken lenf nodu metastazı olan hastalarda rekürrens oranı % 24.3 idi ($p=0.001$). Buna karşın subgrup analizinde, lenf nodu metastazı olan grup değerlendirildiğinde metastazın olduğu yer ile (izole pelvik, izole paraaortik, pelvik + paraaortik bölge) rekürrens arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ayrıca ayrıntılı olarak lenf nodu metastaz bölgeleri ve rekürrens arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece üst paraaortik ve sadece alt paraaortik lenf nodu metastazı olan olgularda rekürrens açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 14).

Tablo 10. Karakteristik özellikler

Parametre	Mean±sd	Median (aralık)
Yaş	60.3±9.5	60 (37-92)
Tümör boyutu (mm)	43.7±30.8	40 (3-335)

Parametre		N	%
Evre	IA	64	31.4
	IB	67	32.8
	II	20	9.8
	IIIA	8	3.9
	IIIC1	15	7.4
	IIIC2	20	9.8
	IVB	10	4.9
Tümör tipi	Endometrioid	156	76.5
	Clear cell	12	5.9
	Seröz	18	8.8
	Müsinöz	2	1
	Mix	14	6.9
	Undiferansiye	2	1
Grade	1	52	25.5
	2	75	36.8
	3	77	37.7
Myometrial invazyon derinliği	İnvazyon yok	16	7.8
	< ½	83	40.7
	≥ ½ ¹	105	51.5
Adneksiyel metastaz	Negatif	187	91.7
	Pozitif	17	8.3
Peritoneal sitoloji	Negatif	186	91.2
	Pozitif	9	4.4
	Yapılmamış	9	4.4
Omental metastaz	Negatif	193	94.6
	Pozitif	9	4.4
	Yapılmamış	2	1
Servikal invazyon	İnvazyon yok	156	78.5
	Glandular invazyon	8	3.9
	Stromal invazyon	40	19.6
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	105	51.5
	Pozitif	63	30.9
	Rapor edilmemiş	36	17.6
Lenf nodu metastazı	Negatif	160	78.4
	Pozitif	44	21.6

¹ Uterine serozal invazyon dahil edildi (n: 4 hasta)

Tablo 11. Lenf nodu durumu

Lenf nodu bölgesi		n	%
Metastatik lenf nodu bölgesi	İzole paraaortik	8	18.2
	İzole pelvik	17	8.3
	Paraaortik + pelvik	19	9.3
Metastatik paraaortik lenf nodu bölgesi ¹	İzole üst paraaortik	11	40.7
	İzole alt paraaortik	4	14.8
	Üst paraaortik + alt paraaortik	12	44.4
Ayrıntılı metastatik lenf nodu bölgesi	Sadece üst paraaortik	5	2.5
	Sadece alt paraaortik	2	1
	Sadece üst + alt paraaortik	1	2.3
	Sadece pelvik	17	8.3
	Pelvik + üst paraaortik	6	2.9
	Pelvik + alt paraaortik	2	1
	Pelvik + üst paraaortik + alt paraaortik	11	5.4

¹ Pelvik bölge lenf nodu durumundan bağımsız

Tablo 12. Paraaortik lenf nodu metastaz yeri ile diğer cerrahi-patolojik faktörler arası ilişki

Cerrahi prognostik faktörler		Paraaortik lenf nodu metastaz yeri			p
		İzole üst paraaortik N (%)	İzole alt paraaortik N (%)	Üst paraaortik + alt paraaortik N (%)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Negatif	5 (%45.5)	2 (%50)	1 (%8.3)	0.094
	Pozitif	6 (%54.5)	2 (%50)	11 (%91.7)	
Tümör tipi	Endometrioid	7 (%63.6)	2 (%50)	5 (%41.7)	0.572
	Non-endometrioid	4 (%36.4)	2 (%50)	7 (%58.3)	
Grade	1	4 (%36.4)	-	-	0.082
	2	2 (%18.2)	1 (%25)	1 (%8.3)	
	3	5 (%45.5)	3 (%75)	11 (91.7)	
Myometrial invazyon derinliği	İnvazyon yok	1 (%9.1)	1 (%25)	2 (%16.7)	0.258
	< %50	4 (%36.4)	-	4 (%33.3)	
	≥ %50	6 (%54.5)	3 (%75)	6 (%50)	
Servikal invazyon	İnvazyon yok	9 (%81.8)	3 (%75)	4 (%33.3)	0.048
	İnvazyon var	2 (%18.2)	1 (%25)	8 (%66.7)	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	2 (%18.2)	1 (%33.3)	3 (%33.3)	0.711
	Pozitif	9 (%81.8)	2 (%66.7)	6 (%66.7)	
Adneksiyel metastaz	Negatif	10 (%90.9)	2 (%50)	7 (%58.3)	0.145
	Pozitif	1 (%9.1)	2 (%50)	5 (%41.7)	
Peritoneal sitoloji	Negatif	9 (%81.8)	2 (%66.7)	8 (%72.7)	0.814
	Pozitif	2 (%18.2)	1 (%33.3)	3 (%27.3)	
Omental metastaz	Negatif	9 (%81.8)	3 (%75)	9 (%75)	0.916
	Pozitif	2 (%18.2)	1 (%25)	3 (%25)	

Tablo 13. İzole üst veya alt paraaortik lenf nodu metastazı, üst ve alt paraaortik metastazı olanların cerrahi-patolojik faktörleri açısından farkları

Cerrahi prognostik faktörler		Paaortik lenf nodu metastaz yeri		P
		İzole üst paraaortik veya izole alt paraaortik N (%)	Üst paraaortik + alt paraaortik N (%)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Negatif	7 (%46.7)	1 (%8.3)	0.030
	Pozitif	8 (%53.3)	11 (%91.7)	
Tümör tipi	Endometrioid	9 (%60)	5 (%41.7)	0.343
	Non-endometrioid	4 (%40)	7 (%58.3)	
Grade	1	4 (%26.7)	-	0.074
	2	3 (%20)	1 (%8.3)	
	3	8 (%53.3)	11 (%91.7)	
Myometrial invazyon derinliği	İnvazyon yok	2 (%13.3)	2 (%16.7)	0.810
	< %50	4 (%26.7)	4 (%33.3)	
	≥ %50	9 (%60)	6 (%50)	
Servikal invazyon	İnvazyon yok	12 (%80)	4 (%33.3)	0.014
	İnvazyon var	3 (%20)	8 (%66.7)	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	3 (%21.4)	3 (%33.3)	0.526
	Pozitif	11 (%78.6)	6 (%66.7)	
Adneksiyel metastaz	Negatif	12 (%80)	7 (%58.3)	0.221
	Pozitif	3 (%20)	5 (%41.7)	
Peritoneal sitoloji	Negatif	11 (%78.6)	8 (%72.7)	0.734
	Pozitif	3 (%21.4)	3 (%27.3)	
Omental metastaz	Negatif	12 (%80)	9 (%75)	0.756
	Pozitif	3 (%20)	3 (%25)	

Tablo 14. Lenf nodu metastazı bölgesine göre rekürrens

Lenf nodu metastaz bölgesi		Rekürrens varlığı		P
		Negatif	Pozitif	
Lenf nodu metastazı	Negatif	133 (%93.7)	9 (%6.3)	0.001
	Pozitif	28 (%75.7)	9 (%24.3)	
Metastatik lenf nodu bölgesi	İzole paraaortik	5 (%71.4)	2 (%28.6)	0.647
	İzole pelvik	11 (%84.6)	2 (%15.4)	
	Paraaortik + pelvik	12 (%70.6)	5 (%29.4)	
Metastatik paraaortik lenf nodu bölgesi ¹	İzole üst paraaortik	7 (%70)	3 (%30)	0.980
	İzole alt paraaortik	3 (%75)	1 (%25)	
	Üst paraaortik + alt paraaortik	7 (%70)	3 (%30)	
Ayrıntılı metastatik lenf nodu bölgesi	Sadece üst paraaortik	3 (%75)	1 (%25)	0.820
	Sadece alt paraaortik	1 (%50)	1 (%50)	
	Sadece üst + alt paraaortik	1 (%100)	-	
	Sadece pelvik	11 (%84.6)	2 (%15.4)	
	Pelvik + üst paraaortik	4 (%66.7)	2 (%33.3)	
	Pelvik + alt paraaortik	2 (%100)	-	
	Pelvik + üst paraaortik + alt paraaortik	6 (%66.7)	3 (%33.3)	

¹ Pelvik bölge lenf nodu durumundan bağımsız

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu durumu görüntüleme yöntemlerine göre cerrahiyle daha net bir şekilde tanımlanır. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi endometrium kanserinde lenfatik durumun değerlendirilip, tümör yayılımının belirlenip uygun tedavi seçeneğinin sunulmasının yanında tümöral debulking'i sağlaması açısından da önemlidir. FIGO 1988'de endometrium kanserinde cerrahi evrelemeyi önermiş ve bu tarihten itibaren bu hastalık cerrahi olarak evrelendirilir hale gelmiştir. Ancak sunulacak cerrahinin sınırları tartışmalıdır. Hangi hastalara lenfadenektomi uygulanacağı, bu lenfadenektominin örnekleme şeklinde mi yoksa lenfatik alanların iskeletize edilmesi şeklinde mi uygulanacağı ve bu cerrahi prosedürün üst sınırının ne olacağı halen tartışmalıdır (111-113). Erken evrede hastalığın tip 1 histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomiyle tedavi edilmesinin yeterli olduğuna ve bu evrede lenfadenektominin sağ kalıma katkı sağlamadığına, bu cerrahi prosedürle

beraber gereksiz yere morbiditenin arttığına inanılmaktadır (114). Ancak ekstrauterin yayılım açısından riskli grupta lenfadenektominin gerekli olduğu ve sağ kalımı belirlediği düşünülmektedir. Bu nedenle yüksek riskli gruba lenfadenektomi mutlaka önerilmektedir. Buna karşın lenfadenektominin üst sınırı net olarak tanımlanmamıştır. Bu prosedürün pelvik lenfadenektomiyle kalması yeterli mi yoksa paraaortik lenfadenektomi cerrahiye eklenmeli mi net değildir. Ancak çalışmalarda pelvik lenf nodu yayılımının varlığında hastaların %50'sinde tümörün paraaortik bölgeye yayıldığı gösterilmiştir (99). Ayrıca yüksek riskli grupta paraaortik lenfadenektominin sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (115). Dolayısıyla paraaortik lenfadenektominin bu cerrahi prosedüre eklenmesi doğru bir hastalık yönetimi gibi durmaktadır. Ancak paraaortik lenfadenektominin üst sınırının neresi olması gerektiği netleşmemiştir. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu cerrahi prosedüre alınacaksa bu prosedürün üst sınırının inferior mezenterik arter mi yoksa renal ven mi olacağı belirsizdir.

Endometrium kanserinde bildirilen paraaortik lenf nodu metastazı oranları %3.4 ile %11.5 arasında değişmektedir (116-118). Bu tümördeki lenfatik yayılım yollarını gösteren bildirimler birincil bağlantıların uterin korpus ile external iliak ve obturator lenf nodu bölgeleri arasında olduğunu ileri sürmektedir (117,119,120). Ayrıca eksternal iliak ve obturator bölge lenf nodları ile paraaortik bölge arasında potansiyel bir doğrudan iletişim olduğu ileri sürülmüştür (121,122). Bunun yanında, infundibulopelvik ligament içindeki gonadal venlere bitişik olan lenfatik kanallar aracılığıyla uterin korpus ve paraaortik bölge arasında direkt bir yol olabileceği de düşünülmektedir (119,120). Bu nedenle gonadal arterlerin başlangıç bölgelerindeki

paraaortik lenf nodları yani anatomik olarak inferior mezenterik arterin yukarisındaki üst paraaortik bölge lenf nodları metastaz için tercih edilen lenf nodları olacaktır.

İzole paraaortik lenf nodu metastazı hastaların %0.7 ile %2'sinde tespit edilmiştir (118,123,124). Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfatik yayılımı olan hastaların %16'sında izole paraaortik lenf nodu invazyonu mevcut olduğu gösterilmiş ve paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların %28'inde gonadal damarlarla beraber çıkarılan dokularda tümör tespit edilmiştir (99). Yaptığımız çalışmada ise lenfatik yayılımı olan 44 hastanın 8'inde (%18) izole paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttu. Biz çalışmada izole paraaortik bölge metastazı olan 8 hastanın 5'inde (%2.5, n:5/204) metastazın sadece üst paraaortik bölgede, 2'sinde (%1, n:2/204) sadece alt paraaortik bölgede ve 1'inde (%0.5, n:1/204) her iki paraaortik bölgede olduğunu saptadık.

Mariani ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada paraaortik lenfatik yayılımı olanların %77'sinde metastazın özellikle İMA'nın yukarisında olduğu saptanmıştır (99). Hirahatake ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 hastanın 7'sinde (%64) İMA'nın yukarisında lenf nodu tutulumu olduğu gösterilmiştir (117). Fotopoulou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada paraaortik lenf nodu metastazı olanların %54'ünde İMA'nın yukarisında metastaz saptamışlardır (98). Kumar ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada da benzer şekilde paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların %88'inde metastazın üst paraaortik bölgede olduğu saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızda paraaortik lenf nodu metastazı olan 27 olgunun 23 tanesinde (%85.2) tümörün İMA'nın üzerine yayıldığı görülmüştür. Bu şu anlama gelmektedir, lenf nodu diseksiyonu yapılırken İMA seviyesinin yukarisına çıkılmadığı durumda %38 ile %46 arasında değişen oranda İMA'nın üzerindeki lenf

nodu metastazı gözden kaçacaktır. Bu nedenle İMA ve renal venler arasındaki lenf nodu bölgeleri hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ve tedavi şeklinin belirlenmesi için önemlidir.

Sunulan ve median takip süresi 17 ay olan bu çalışmada hastalık lenf noduna yayıldığında rekürrens oranı %6.3'den %24.3'e çıkmaktaydı (p=0.001). Buna karşın subgrup analizinde, lenf nodu metastazı olan grup değerlendirildiğinde metastazın olduğu yer ile rekürrens arası ilişki bulunamadı. İzole paraaortik veya üst paraaortik lenf nodu metastazı rekürrens açısından diğer lenf nodu bölgelerindeki metastaza göre farklılık göstermemekteydi. Bunun yanında çalışmada lenf nodu durumu ve rekürrens arasındaki ilişkiyi tanımlamak için veriler henüz matür değildir. Çalışmalarda paraaortik lenf nodu metastazının varlığının prognozunu predikte edilmesinde önemli faktör olduğu bildirilmiştir. Morrow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 paraaortik lenf nodu pozitif olan hastanın 28'inde (%58) progresif veya rekürren hastalık gelişmiş ve paraaortik lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %85'den %36'ya düştüğü tespit edilmiştir (83).

Sonuçta, yüksek riskli endometrium kanserinde lenfadenektomi yapılırken inferior mezenterik arterin yukarıdaki üst paraaortik bölge lenf nodları da çıkarılmalıdır. Lenfadenektomi prosedürü İMA'nın yukarıdaki bölgeyi içermediğinde paraaortik bölgede metastazı olanların %40.7'si, lenf nodunda tümörü olanların %11.4'ü ve tüm hastaların %2.5'i atlanacaktır. Bunun yanında sağ kalım analizi için çalışmanın verileri henüz matür olmadığından lenf nodu metastazı bölgesi ve rekürrens ve sağ kalım arası ilişki değerlendirilemedi. Sağ kalım analizi için veri toplanmaya devam edilmektedir ve sonuçlar ilerleyen çalışmalarda bildirilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center M. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. Silverberg E, Boring C, Squires A. Cancer statistics 1990. CA 1990; 40:9-26.
3. Ortner A, Lechner A, Thoni A. Epidemiology of endometrial carcinoma in the Tyrol. Zentralbl Gynakol 1983; 105:545-52.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212-36.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2008.
6. World cancer research fund international. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. http://www.wcrf.org/cancer_statistics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.pdf (Accessed on January 30, 2013).
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63:11-30.
8. <http://seer.cancer.gov/ststfacts/html/corp.html> (Accessed on August 13, 2012).
9. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15:10-17.
10. Brinton LA, Berman ML, Mortel R. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1317-25.

11. Barakat RR, Park RC, GrigsbyPW. Corpus: Epithelial Tumors. In: Principles and Practise of Gynecologic Oncology, 2nd, Hoskins WH, Perez CA, Young RC, Lippincott-Raven Publishers, Philedelphia 1997; p 859.
12. American Collage of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practise: Tamoksifen and endometrial cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
13. Brinton LA, Lacey JV Jr, Devesa SS. Epidemiology of uterine corpus cancer. Churchill Livingstone, New York 2004. p 190.
14. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1213-23.
15. Schiff I, Sela HK, Cramer D. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. Fertil Steril 1982; 37:79-82.
16. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009.
17. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1859-64.
18. Persson I, Adami HO, Bergkvist L. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. BMJ 1989; 298:147-51.

19. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543-51.
20. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569-73.
21. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969-72.
22. Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
23. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618-29.
24. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 855-66.
25. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 318-28.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to

the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771-84.

27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1475-8.
28. Renehan AG, Tyson M, Egger M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-78.
29. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640-4.
30. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138-42
31. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989; 49:6828-31.
32. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756-8.
33. Amant F, Moerman P, Neven P. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505.

34. Everett E, Tamimi H, Greer B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150-7.
35. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet. Gynecol.* 1991;77:124-8.
36. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.539.
37. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-9.
38. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:431-8.
39. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231-8.
40. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108:613-9.
41. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575-80.

42. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23:4609-16.
43. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95-9.
44. Sandles LG, Shulman LP, Elias S. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:167-71.
45. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10:400-8.
46. Barrow E, Robinson L, Alduaij W. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75:141-9.
47. Lynch HT, Lynch J. Genetic counselling for hereditary cancer. *Oncology* 1996; 10: 27-34.
48. Beiner ME, Finch A, Rosen B. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7-10.
49. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50:1365-74.
50. Zhang Y, Liu Z, Yu X. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* 2010; 117:41-6.

51. Gu M, Shi W, Barakat RR. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555-60.
52. Dash RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45:835.
53. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413-25.
54. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9-11.
55. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-94.
56. Simsir A, Carter W, Elgert P ve ark. Reporting endometrial cells in women 40 years and older: Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005;123:571-5.
57. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968-75.
58. F. P. Dijkhuizen ve ark. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta analysis. *Cancer* 2000; 89:1765-72.

59. Obermair A, Geramou M, Gucer F ve ark. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000; 88:139-43.
60. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE ve ark. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79:55-8.
61. Powell JL, Hill KA, Shiro BC ve ark. Preoperative serum CA-125 levels in threatening endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585-90.
62. Dirk Timmermana, Thierry Van den Boscha. Diagnostic strategies in endometrial cancer. *International Congress Series 1279*, 2005.
63. Gull B. Carlsson S. Carlsson B. Ylostalo P. Milson I. Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182:509-15.
64. Saarelainen SK, Kööbi L, Järvenpää R ve ark. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three-dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91:983-90.
65. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-17.
66. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851-6.

67. Tavassoli FA, Deville P, eds. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Pres, 2000; 217-227.
68. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1991; 40:55-65.
69. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103-4.
70. Franchi M, Chezzi F, Melpignono M. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76:357-361.
71. American Cancer Society (2009-10-22). "How Is Endometrial Cancer Staged?" [http://www.cancer.org/Cancer/EndometrialCancer/DetailedGuide/endometrial-uterine-cancer staging](http://www.cancer.org/Cancer/EndometrialCancer/DetailedGuide/endometrial-uterine-cancer%20staging). Retrieved 2010-03-09.
72. Cowles TA, Magrina JF, Materson BJ. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66:413-416.
73. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77:1115-1121.
74. Fanning J, Evans MC, Peters AJ. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol. Oncol.* 1989; 32:288-291.

75. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:418-426.
76. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60:2035-2041.
77. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78:63-69.
78. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1994; 85:979-982.
79. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:1009-1015.
80. Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-1757.
81. Aalders J, Abeler V, Kolstad P. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56:419-426.
82. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of total population. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1992; 2:9-32.

83. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I andII carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.
84. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46:143-144.
85. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67:2791-2794.
86. Zaino RJ, Satyaswaroop PG, Mortel R. The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinomas. *Gynecol. Oncol.* 1983; 16:196-208.
87. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:922-932.
88. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors and prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67:463-467.
89. W.T.Creasman, C.P. Morrow, B.N. Bundy, H.D. Homesley, J.E. Graham and P. B. Heller. "Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study." *Cancer* 1987; 60:2035-41.
90. C. L. Creutzberg. "Lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial carcinoma: do numbers count?" *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:3653-5.

91. N. Kadar, J. H. Malfetano and H. D. Homesley. "Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy," *Obstetrics and Gynecology* 1992; 80:655–9.
92. C. P. Morrow, B. N. Bundy, R. J. Kurman et al. , "Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study" *Gynecologic Oncology* 1991; 40:55–65.
93. P.B. Panici, S. Basile, F. Maneschi et al. "Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial," *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100:1707–16
94. H.Kitchener, A.M. Swart, Q. Qian, C. Amos, and M. K. Parmar, "Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study," *The Lancet* 2009; 373:125–36.
95. J.K. Chan, M. K. Cheung, W.K. Huh et al. "Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients," *Cancer* 2006; 107:1823–30.
96. S. C. Dowdy, B. J. Borah, J. N. Bakkum-Gamez et al. "Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer," *Gynecologic Oncology* 2012; 127:5–10.
97. R. E. Bristow, M. L. Zahurak, C. J. Alexander, R.C. Zellars, and F. J. Montz. FIGO stage IIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal

- disease and other determinants of survival. *International Journal of Gynecological Cancer* 2003; 13:664–72.
98. C. Fotopoulou, K. Savvatis, R. Kraetschell, J. C. Schefold, W. Lichtenegger, and J. Sehouli. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 149:199–203.
99. A. Mariani, S. C. Dowdy, W. A. Cliby et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic Oncology* 2008; 109:11–8.
100. J. Cardenas-Goicoechea, E. Soto, L. Chuang, H. Gretz, and T. C. Randall. Integration of robotics into two established programs of minimally invasive surgery for endometrial cancer appears to decrease surgical complications. *Journal of Gynecologic Oncology* 2013; 24:21–8.
101. J. Orr Jr. , J. L. Holimon, P. F. Orr, J. J. Mikuta and W. T. Creasman. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176:777–88.
102. A. Mariani, S. C. Dowdy, W. A. Cliby et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node positive endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2006; 101:200–8.
103. J. L. Walker, M. R. Piedmonte, N.M. Spirtos et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic oncology group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27:5331–6.

104. J.D.Wright, W.M. Burke, E. T.Wilde et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:783–91.
105. Yang YC, Wu CC, Chen CP, et al. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99:287-93.
106. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1246-55.
107. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam Rodenhuis CC, et al. Outcome of high risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1234-41.
108. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 450 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419-27.
109. Ayhan A, Taşkiran C, Celik C, et al. The long term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93:9-13.
110. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, et al. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 63:34-9.
111. Frederick PJ, Straughn JM Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control*. 2009; 16:23-9.

112. Announcement. FIGO stages V 1988 revision. *Gynecol Oncol.* 1989; 35:125-127.
113. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:97-112.
114. Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 998–1001.
115. Courtney-Brooks M, Scalici JM, Tellawi AR, Cantrell LA, Duska LR. Para-aortic Lymph Node Dissection for Women With Endometrial Adenocarcinoma and Intermediate- to High-Risk Tumors: Does It Improve Survival? *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24:91-6.
116. Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 107:253-259.
117. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol.* 1997;65:82-87.
118. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, et al. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004; 92:833-838.
119. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 1997; 64:411–417.

120. Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. Lymphatic drainage of the uterus: preliminary results of an experimental study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997; 26:418–423.
121. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Johnson G, Walker JL, Mannel R. Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2001; 81:273–278.
122. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 81:100–104.
123. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1987; 60:2035-2041.
124. Watanabe Y, Aoki D, Kitagawa R, et al. Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group. Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: results of a Japanese Gynecologic Oncology Group survey. *Gynecol Oncol*. 2007; 105:325-328.
125. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 8258:01246-8.