

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERLİ
HASTALARDA LENF NODU METASTAZINI
BELİRLEMEDE PREOPERATİF ÇEKİLEN ¹⁸F-FDG
PET/CT İLE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. T. Tugan BEŞE

Dr. Gökhan DEMİRAYAK

İSTANBUL, Ağustos 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini eksik etmeyen, derin tecrübeleriyle yol gösteren anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. V. YEDİGÖZ'e,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, engin bilgi ve becerileriyle cerrahi vizyonumu genişleten, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum değerli tez hocam Prof. Dr. T. Tugan BEŞE'ye, Prof. Dr. M. ARVAS'a, Prof. Dr. F. DEMİRKIRAN'a ve Prof. Dr. C. ŞANİOĞLU'na,

İnsani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. R. MADAZLI, Prof. Dr. H. SEYİSOĞLU, Prof. Dr. H. İŞİLOĞLU, Prof. Dr. İ. ÇEPNİ, Prof. Dr. S. ŞAHMAY'a ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin her basamağında büyük emeği olan değerli ağabeyim Doç. Dr. A. GEZER'e

Asistanlık eğitimim süresince büyük yardımlarını gördüğüm, meslek hayatım boyunca desteklerini hissedeceğim değerli uzmanlarım Uzm. Dr. A. TÜTEN, Uzm. Dr. M. ÖNCÜL, Uzm. Dr. A. S. AÇIKGÖZ ve Uzm. Dr. M. A. YÜKSEL'e

4 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Tez çalışmam konusunda yardımlarını esirgemeyen jinekolojik onkoloji hemşire, memur ve personellerine,

Tüm hayatımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de yanımda olan aileme ve

Bu yolda beraber yürüdüğüm sevgili eşim Bengi'ye
Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
KISALTMALAR.....	xii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ VE KARSİNOGENEZ	4
2.3.1. Hormonal Etki.....	4
2.3.2. Moleküler Yönü.....	6
2.3.2.1 Onkogenler.....	6
2.3.2.2. Tümör supresör genler	7
2.3.2.3. DNA tamir genleri	8
2.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	8
2.4.1. Tip 1 (endometrioid tip) endometrium kanseri.....	8
2.4.2. Tip2 (non-endometrioid tip) endometrium kanseri	10
2.5. SEMPTOMLAR	11
2.6. TARAMA	11
2.7. TANI	13
2.8. TANI SONRASI DEĞERLENDİRME	13
2.9. YAYILIM YOLLARI.....	13
2.10. EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ	14
2.10.1. Evrelemede PET/CT'nin yeri	16
2.10.2. Endometrial kanserde sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri	17

2.11. TEDAVİ.....	20
2.11.1 Cerrahi tedavi (ESMO Guideline 2011) (24)	20
2.11.2. Adjuvan tedavi (ESMO Guideline 2011) (24).....	20
BÖLÜM 3	22
MATERYAL-METOD.....	22
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	22
3.2. ¹⁸ F-FDG PET/CT GÖRÜNTÜLEME	22
3.3. SENTİNEL LENF NODU BELİRLEME İŞLEMİ	23
3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24
BÖLÜM 4.....	25
SONUÇLAR.....	25
BÖLÜM 5	34
TARTIŞMA	34
KAYNAKLAR	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Tip 1 endometrium kanserinde risk faktörlerine bağlı göreceli artış	4
Tablo 2: Endometrium kanseri sınıflaması	11
Tablo 3: Postmenopozal kanama etyolojisi	13
Tablo 4: FIGO'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics) endometrium kanseri için 2009 evrelemesi	15
Tablo 5: Tümörlerin histolojik subtip, evre ve grade'leri	25
Tablo 6: Olguların histoloji, grade, myometrial invazyon dereceleri ve sentinel lenf nodunun saptanma yöntemleri	29
Tablo 7: Sentinel lenf nodu lokalizasyonları	30
Tablo 8: PET/CT ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi'nin tanısal değerleri	33

RESİM LİSTESİ

Resim 1A: SPECT/CT’de sol obturator lokalizasyonda tutulum.....	26
Resim 1B: SPECT/CT’de sol dış iliak üst lokalizasyonda tutulum.....	26
Resim 2A: Metilen mavisi ile boyalı sağ obturator sentinel lenf nodu.....	27
Resim 2B: Metilen mavisi ile boyalı sağ obturator sentinel lenf nodu.....	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sentinel lenf nodu lokalizasyonlarının şematik gösterimi	31
---	----

ÖZET

ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA LENF NODU METASTAZINI BELİRLEMEDE PREOPERATİF ÇEKİLEN ¹⁸F-FDG PET/CT İLE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Erken evre endometrial kanserli hastalarda, birçok kılavuzda ve 2009 yılında revize edilip yayınlanan FIGO evreleme sisteminde lenfadenektomi önerilmektedir. Ancak sistemik lenfadenektominin, erken evre endometrial kanserlerde, genel sağkalım üzerine etkisinin olmadığını ve morbiditeyi arttırdığını belirten çalışmalar da vardır. Bu çalışmanın amacı, klinik erken evre endometrium kanserli hastalarda pelvik +/- para-aortik lenfadenektomiye alternatif olarak lenf nodu metastazını belirlemede preoperatif çekilen ¹⁸F-FDG PET-CT ile intraoperatif sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Ocak 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Preoperatif evreleme amaçlı ¹⁸F-FDG PET/CT çekilen ve intraoperatif sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi yapıp frozen section incelemeye gönderilen klinik evre I endometrial kanserli 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Sentinel lenf nodu/nodlarının histopatolojik inceleme sonuçları ile ¹⁸F-FDG PET/CT sonuçları, total pelvik +/- paraaortik lenfadenektomi materyallerinin histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), testin tanısal değerleri hesaplandı. Hasta kayıtları ve istatistiksel analiz için Microsoft Excel 2011 kullanıldı. (Microsoft Excel for Mac v.2011; Microsoft, Redmond, WA, USA).

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları 58,7(41-75) yaş, vücut-kitle indeksleri ortalama 34,05 (20,1-46,2) kg/m² saptandı. Nihai patoloji sonucuna göre 24 hastanın 2'sinde toplam 6 lenf nodunda metastaz saptandı. Preoperatif çekilen ¹⁸F-FDG PET/CT de metastaz düşündürülen tutulum saptanan 3 hastanın 2'sinde nihai patoloji sonucunda da metastaz saptandı. Buna göre ¹⁸F-FDG PET/CT'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %95,5, pozitif belirleyicilik değeri %66,7, negatif belirleyicilik değeri %100 ve tanısal değeri %95,8 saptandı. SPECT/CT ile 24 hastanın 21'inde sentinel lenf nodu/nodları

lokalize edildi. Servikse metilen mavisi ve teknesyum 99m sulfurkolloid maddenin kombine enjeksiyonu ile tüm hastalarda sentinel lenf nodu saptandı. (saptama oranı %100) Toplam 68 sentinel (ortalama 2.8), 326 non-sentinel (ortalama 13.6) lenf nodu çıkarıldı. Metastatik lenf nodlarından 5 tanesi sentinel, 1 tanesi non-sentinel lenf nodu idi. Yanlış negatif sonuç saptanmadı. Sentinel lenf nodu biyopsisinin sensitivite, spesifite, negatif belirleyicilik değeri ve tanısal değeri %100 olarak saptandı.

Sonuç: ¹⁸F-FDG PET/CT’de metastaz saptanmayan ve radyokolloid madde ve mavi boyanın servikal enjeksiyonu tekniğiyle uygulanan kombine sentinel lenf nodu belirleme işleminde, sentinel lenf nodu/nodlarının frozen incelemesinde metastaz saptanmayan klinik evre I, düşük grade’li endometrial kanserli hastalarda sistemik lenfadenektomi yapılmayabilir. Ancak, servikal enjeksiyon ile paraaortik SLN belirleme oranının düşük olması nedeni ile izole paraaortik lenf nod metastazlarını atlama olasılığı unutulmamalıdır. Erken evre ve düşük grade’li olgularda pelvik lenf nodu metastazı olasılığı zaten düşük olduğundan ve dolayısı ile bu olgularda paraaortik lenf nodu metastazı oranı da çok daha az olacağından, servikal enjeksiyon ile SLN belirlenmesi işlemi düşük risk grubu hastalar için daha uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: SPECT/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT, lenfosintigrafi, sentinel lenf nodu biyopsisi, endometrium kanseri, lenfadenektomi

ABSTRACT

THE COMPARISON OF PREOPERATIVE ^{18}F -FDG PET/CT AND INTRAOPERATIVE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN DETECTION OF LYMPH NODE METASTASIS IN PATIENTS WITH EARLY STAGE ENDOMETRIAL CANCER

Objective: Lymphadenectomy is recommended in early stage endometrial cancer in many guidelines and revised FIGO staging in 2009. However, some studies reported that systemic lymphadenectomy was not effective on overall survival and also it increased the morbidity in early stage endometrial cancer. The aim of this study was to compare intraoperative sentinel lymph node biopsy with preoperative ^{18}F -FDG PET-CT as an alternative of pelvic +/- para-aortic lymphadenectomy in patients with early stage endometrial cancer.

Methods : The patients who underwent surgery in department of Gynecologic Oncology in Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Gynecology and Obstetrics between January 2009 and June 2012, were investigated retrospectively. The patients with clinically stage 1 endometrial cancer who examined ^{18}F -FDG PET/CT preoperatively for staging and underwent intraoperatively frozen section examination of sentinel lymph node were included. The results of histopathological examination of sentinel lymph node or nodes and the results of ^{18}F -FDG PET/CT compared with the results of final histopathological examinations of pelvic +/- para-aortic lymphadenectomy material. Sensitivity, spesifity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were calculated. Microsoft Excel 2011 (Microsoft Excel for Mac v.2011; Microsoft, Redmond, WA, USA) was used for patient recording and istatistical analysis.

Results: The mean of age was 58.7 (41-75) years. The mean of body-mass index was 34,05 (20,1-46,2) kg/m^2 . Metastasis was detected in 6 lymph node in 2 patients of 24 patients according to final histopathological assessment. ^{18}F -FDG PET/CT correctly identified histologically proven lymph node metastasis in two of three patients. Patient-based sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT for detection of nodal disease were %100, %95.5, %66.7, %100 and %95.8, respectively. SPECT/CT localized SLN in 21/24 patients. SLNs were

detected in all patients by using cervical injection with combined Tc and methylene blue (detection rate %100). A total of 68 SLNs (mean 2.8) and 326 non-SLNs (mean 13.6) were removed. 5/6 of metastatic lymph nodes were sentinel and 1/6 of was non-sentinel. There were no false-negative cases. Patient-based sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of SLN biopsy were % 100.

Conclusion: Systemic lymphadenectomy is may not be performed in patients that metastasis was not detected in ^{18}F -FDG PET/CT and frozen section analysis of SLN/SLNs by using cervical injection with combined Tc and methylene blue in low grade, clinically stage 1 endometrial cancer. Although, it is not forgotten that possibility of missing out the isolated metastasis of paraaortic lymph node because of lower detection rate of paraaortic SLN by using cervical injection technique. But, metastasis of para-aortic lymph node without pelvic involvement are rare in low risk endometrial cancer. SLN procedure by cervical injection technique may be appropriate for patients with low risk endometrial cancer.

Keywords: SPECT/CT, ^{18}F -FDG PET/CT, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy, endometrial cancer, lymphadenectomy.

KISALTMALAR

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGF:Epitelyal Growth Faktör

ER Alfa: Östrojen Reseptörü Alfa

ER Beta: : Östrojen Reseptörü Beta

ESMO:European Society of Medical Oncology

^{18}F -FDG PET/CT: 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

IGF-1: İnsülin Like Growth Factor 1

IGFBP-1: İnsülin Like Growth Factor Binding Protein 1

LS: Lynch Sendromu

LVSI: Lenfovaskular Space Involvement

MI: Mikrosatellit İnstabilite

SHBG: Seks Hormon Binding Globulin

SPECT/CT: Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography

VEGF:Vascular Endotelial Growth Factor

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri dünyada kadınlarda altıncı en sık kanserdir. 2008 yılında tüm dünyada 287.000 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir. (1) Gelişmiş ülkelerde ise kadın genital organlarından kaynaklanan malignitelerin ilk sırasını endometrium kanseri oluştururken, kadınlardaki dördüncü en sık görülen kanserdir. 2010 yılında birleşik devletlerde tahminen 43.470 yeni tanı almış vaka ve 7.950 endometrium kanserinden ölüm görülmüştür. (2)

Erken evre endometrium kanserinin standart tedavisi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir. Klinik evre 1 vakalarında pelvik lenf nodu metastazı ortalama %10 oranında görülmektedir. Bu oran iyi diferansiye ve yüzeysel myometrial invazyonu mevcut hastalarda %3-5, kötü diferansiye ve derin myometrial invazyonu bulunan vakalarda yaklaşık %20 olarak görülmektedir. (3,4) Total pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, pek çok jinekolojik onkoloji derneği ve komite klavuzlarında önerilmektedir. (5-7) Endometriyum kanseri 1988 yılından itibaren cerrahi olarak evrelenmeye başlamıştır. (8) 2009 yılında revize edilen International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) sınıflamasında (9) endometrium kanserinin tam evrelemesi için pelvik ve paraaortik lenfadenektominin gerekli olduğu bilinmektedir. Ancak yakın zamanda, endometrium kanseri olan hastalarda sistemik lenfadenektominin rolünü değerlendiren bazı çalışmalarda bu prosedürün hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, buna rağmen morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. (10-13) Yine bazı çalışmalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektominin özellikle yaşlı, obez ve kardiovasküler hastalığı olan endometrium kanserli kadınlarda ciddi komplikasyonların nedeni olduğu gösterilmiştir. (14,15) Bu nedenle hastalara pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapmadan lenf nodu tutulumunu saptamanın başka bir yolunun olup olmadığı sorusu gündeme gelmektedir.

Bir çalışmada ¹⁸F-FDG PET/CT'nin pelvik lenf nodu metastazlarının preoperatif değerlendirmesi için doğru bir yöntem olduğu yüksek negatif belirleyicilik değeri nedeniyle ameliyat ve cerrahi komplikasyonları en aza indirerek, sadece lenfadenektomiden fayda görecektir hasta seçiminde faydalı olabileceği bildirilmiştir. (16)

Ancak başka bir çalışmada ¹⁸F-FDG PET/CT'nin orta derecede sensitif olduğu ve lenfadenektominin yerine önerilemeyeceği iddia edilmiştir. (17)

Diğer yandan sentinel lenf nodu belirlenme işlemi, melanoma (18), meme kanseri (19) gibi malignitelerde lenfadenektomiye alternatif olarak kabul edilmiştir ve dünyada çoğu merkezde yaygın olarak günlük hasta tedavisinde uygulanmaktadır. Endometrium kanserinde ise ameliyat öncesi sistematik lenfosintigrafiyi takiben ameliyat sırasında kolorimetrik (mavi boya tekniği) ve radyokolloid tekniğin kombine kullanımının %80-100 gibi yüksek sentinel lenf nodu saptama oranı sağladığı yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. (20,21) Delpech ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 23 erken evre endometrium kanserli hastada tespit ettikleri 47 sentinel lenf nodundan 10 tanesini metastatik saptamalarına karşın 120 non-sentinel lenf nodunda metastaz saptamamışlar. (22)

Bu çalışmanın amacı, klinik erken evre endometrium kanserli hastalarda pelvik +/- para-aortik lenfadenektomiye alternatif olarak lenf nodu metastazını belirlemede preoperatif çekilen ¹⁸F-FDG PET-CT ile sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir ve insidansı her yıl artmaktadır. (23,24) Batı Avrupa’da kadınlarda kanser nedeniyle ölümlerde 7. sırada bulunmaktadır. İngiltere’de ve Avrupa ülkelerinde 1993-2007 yılları arasında insidansı %40 artmıştır. (24) Her yıl yaklaşık olarak İngiltere’de 6.400 (25), Avrupa Birliği ülkelerinde 81.500 (26), Kuzey Amerika’da 40.100 yeni vaka (27) saptanmaktadır. Vakaların %90’dan fazlası 50 yaş üzerindedir. 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %75’tir. (28) Bu yüksek sağkalım oranının muhtemel nedeni postmenopozal kanama nedeniyle tanının erken evrede konulabilmesidir.

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %5’i kalıtsal yatkınlık nedeniyledir. Lynch Sendromu (Hereditör nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu olarak bilinir) hereditör vakaların çoğunluğundan sorumludur. (29) Tip 1 (endometrioid tip) endometrial kanserin risk faktörlerini araştırmak için büyük epidemiyolojik çalışmalar yapılmasına karşın (30-34) tip 2 (non-endometrioid tip) endometrial kanser hakkında bilinenler nispi olarak daha azdır. (35)

Tip 1 endometrium kanseri için en önemli ve iyi tanımlanmış risk faktörleri:

-Obezite - vücut-kitle indeksi 30’un üzerinde olanlar için tip 1 endometrium kanseri riski 3-4 kat artmıştır.

-Uzun süreli karşılanmamış östrojen (anovulasyon, progesteronla karşılanmamış östrojen tedavisi, polikistik over sendromu, tamoksifen tedavisi) (30-34)

-Hipertansiyon ve diyabetes mellitus - insülin rezistansı ve hiperinsülineminin karsinogeneizde rol oynadığı gösterilmiş.

-Lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklik - endometrial maligniteli hastalarda obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hiperöstrojenemi, hipoadiponektineminin yüksek prevalansı gösterilmiş. Bu ilişki endometrial kanserin

metabolik sendromun bir komponenti olduğunu desteklemektedir. (36) Risk faktörlerine bağlı olarak tip 1 endometrial kanserinde göreceli artış tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1

Tip 1 endometrium kanserinde risk faktörlerine bağlı göreceli artış (37)

Risk faktörü	Göreceli artış
Nulliparite-tek çocuk	2
Nulliparite-5 çocuk	5
Geç menopoz	2,4
Obezite	
9-23 kg fazlalık	3
23 kg’dan fazla	10
Diabetes Mellitus	2,8
Tamoksifen kullanımı	2-3
Karşılanmamış östrojen tedavisi	4-8
Atipili endometrial hiperplazi	8-29
Pelvik radyoterapi öyküsü	8
Kombine oral kontraseptif	0,5

Tip 2 endometrial kanser, tip 1’e göre daha ileri yaşlarda görülür. (38) Yakın zamanda araştırmacılar, fazla miktarda folat alımının tip 2 endometrial kanser riskinin artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (39) Ancak bu tipin olası etyolojik faktörlerini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3. PATOFİZYOLOJİ VE KARSİNOGENEZ

2.3.1. Hormonal Etki

İnsan vücudunda meme, endometrium, testis, tiroid, over, prostat gibi hormon bağımlı tümörler karsinogeneizde ortak bir mekanizmayı paylaşırlar. Endojen veya ekzojen hormonlar hücreleri proliferere olmaları yönünde uyarırlar. Böylece sporadik olarak somatik mutasyonların oluşma ihtimalini arttırarak malign hücre gelişimine

neden olurlar. Hormon bağımlı tümörlerin gelişiminde ve progresyonunda görev alan genler henüz tam olarak bilinmemektedir. (40) Endometriumun progesteron tarafından karşılanmış etkisi olmaksızın östrojenlerce uyarılması hiperplazi ve karsinom gelişiminde primer etyolojik faktördür. Östrojenin endometrium ve memede düzenleyici rolü vardır ve oldukça önemlidir. Bunu reseptör izoformları üzerinden gerçekleştirir. Östrojen reseptörü alfa (ER alfa) daha çok endometrium ve memede eksprese olurken, östrojen reseptörü beta (ER beta) overde daha baskın olarak eksprese olur.

Postmenopozal kadınlarda adrenal kaynaklı androstenedion periferel dokularda östrona dönüşür. Obez postmenopozal kadınlarda ek olarak seks hormone bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri azaldığından serumda serbest östron ve östradiol düzeyleri artar.

IGF (insulin-like growth factor) sisteminin endometriumda steroid hormonların etkilerinin bir aracısı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. IGF-1 ve IGF-2 endometriumda güçlü mitojenik ajanlardır. IGF'nin biyolojik fonksiyonları IGFBP'ler (IGF bağlayıcı protein) aracılığıyla düzenlenir. Bu proteinlerin 6 tanesi klonlanmıştır. Hücresel düzeyde IGF'lerin etkilerini artırıcı veya azaltıcı etkileri olabilir. IGFBP-1 IGF-1'in mitojenik etkisini inhibe eder. Endometriumda IGFBP-1 geni ekspresyonunu progesteron uyarırken insulin inhibe eder. Endometrium kanserleri dokularında da bu duruma uygun olarak IGFBP-1 ya çok az eksprese edilmekte ya da hiç eksprese edilmemektedir. Endometrial hücrelerin IGF'nin sürekli stimüle edici etkisi yanında IGFBP-1'in supresyonu altında kontrolsüz hücre proliferasyonu ve sonucunda malign transformasyonu meydana gelebilir. (40)

Östradiol endometriumda VEGF (vascular endothelial growth factor) ekspresyonunu indükler. VEGF endometrial kanserlerin erken döneminde ilerlemelerine yardımcı olabilir. Bunu anjiogenik aktivite aracılığıyla tümörün hormon bağımlılığını koruyarak yaptığı sanılmaktadır. Progesteronlar ise ters yönde etki gösterir ve östrojenlerin yaptığı VEGF indüksiyonunu suprese eder. (41)

c-fos ve c-jun transkripsiyon faktörleridir. İkisi birlikte heterodimer yaparak AP-1 transkripsiyon faktörü kompleksini oluşturur, bu da DNA'nın spesifik bölgelerine bağlanır. Endometriumda c-jun onkogeninin ekspresyonu proliferasyona ve hücrenin östrojen reseptör durumuna bağlıdır. Normal endometriumda c-jun ve c-fos ekspresyonu birbirine paraleldir. Östrojenler endometriumda c-fos/jun ekspresyonunu indüklerler. Östrojenler bu etkilerini fosfatidilinozitol-3 kinaz aracılığıyla

gerçekleştirirler. Endometrial kanser hücrelerinde progesteronun bu etkiyi antagonize edemediği görülmüştür. Östrojenlerin baskın olduğu ortamda bu iki onkogenin ekspresyonu artar, hücrelerde proliferasyon olur ve sonuç olarak malign transformasyon meydana gelebilir. (42-44) Buna karşılık endometrial kanserlerin %26'sı östrojen reseptörlerini kaybederler. Bu durum bize östrojenin tek etyolojik faktör olmadığını gösterir. (45) ER negatif tümörlerde S fazı fraksiyonu ve anöploidi daha fazladır. (46) Tamoksifen (Tmx) östrojen reseptör antagonistidir. Endometrial hücrelerde stimulator etkisi olduğu düşünülmesine rağmen bu kesin değildir. (doku spesifik agonist/antagonist etki) Tmx kullanımıyla beraber endojen östrojen reseptörlerinin transkripsiyonel etkisi (DNA'dan mRNA sentezlenmesi) artmaktadır. (özellikle ER alfa) (47) Tmx kullanan meme kanserli kadınlarda ikinci primer kanser gelişimi artmıştır. Tmx kullanan ve kullanmayan ve endometrium kanseri gelişen meme kanserli hastalar östrojen reseptör sıklığı bakımından karşılaştırıldığında bir fark olmadığı ve rastgele pozitiflik olabileceği görülür. Bu sonuç tmx indüklenmiş endometrium kanserinde östrojenik etkilerin rol oynamadığını düşündürür. (48)

2.3.2. Moleküler Yönü

Diğer kanserlerde olduğu gibi endometrium kanserinde de 2 gen grubu önemlidir; onkogenler ve tümör supresör genler. Onkogenler proliferasyonda stimüle edici proteinleri kodlarken, tumor supresör genler tam tersi etkiye sahiptir. Endometrial karsinogenezde genetik bozuklukların rol alabileceğinin ilk sinyali total hücresel DNA içeriğinin (ploidi) sitogenetik analizler ile araştırılmasıyla ortaya çıkmıştır. Endometrium kanserlerinin yaklaşık % 20'sinde artmış DNA içeriği (anöploidi) bulunur. Anöploidi ileri evre, kötü histolojik özellikler ve azalmış sağkalım ile beraberdir. (49) Endometrial karsinomda en sık etkilenen onkogenler K-ras ve HER-2/neu, tumor supresör genler ise p53, PTEN, HMLH1 genleridir. (50)

2.3.2.1 Onkogenler

Onkogenlerin çoğunluğu hücrelerin büyüme çoğalmasını, uyarıcı büyüme sinyallerini hücreye ileterek sağlar. Bu gen grubu aktive olduğunda (amplifikasyon, translokasyon ya da mutasyonu sonucu görülebilir) kontrol edilemeyen hücre proliferasyonu ortaya çıkar.

Peptid büyüme faktörleri hücre zarındaki reseptörlerine bağlanarak hücre proliferasyonunu uyarır. Büyüme faktörü reseptörüne bağlandığında reseptör dimerizasyonu (sitoplazmik bölgedeki reseptör ayrılır) ve yapısal değişme olur. Bunun sonucunda da sitoplazmik yüzde tirozin kinaz aktif hale gelir. Epidermal growth factor (EGF) endometriumun glandüler ve stromal hücrelerinde bulunur. EGF reseptör ekspresyonunda grade 1-2 kanserlerde ortalama %34, grade 3 kanserlerde %90 azalma saptanmıştır. HER-2/neu geni EGF reseptör benzeri bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Ligandı heregulindir. Endometrium kanserlerinin %10-15 kadarında amplifikasyon/aşırı ekspresyonu mevcuttur ve kötü prognozla ilişkilidir.

fms onkogeni de tirozin kinaz reseptörünü kodlar, Ligandı makrofaj-koloni stimulan factordür (M-CSF). Endometrium kanserli hastalarda serum M-CSF düzeyleri yüksek saptanmıştır. Artmış fms ekspresyonu ileri evre, kötü grade ve derin myometrial invazyonla ilişkil bulunmuştur.

Ras ailesi ve ilişkili olarak G proteinleri hücre zarının sitoplazmik tarafında bulunur ve GTP'az aktivitesi vardır. GTP bağlandığında aktive olurlar ve sitoplazmik serin/treonin kinazları aktifleştirir. Endometrium kanserinde en sık mutasyonu saptanan K-ras genidir (kodon 12). Az diferansiye tümörler ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Yine başka bir onkogen olan c-myc geninin amplifikasyonu endometrium kanserlerinin %11-37'sinde meydana gelir. (49)

2.3.2.2. Tümör supresör genler

Bu gen grubu hücre proliferasyonunu inhibe eden proteinleri kodlar. İnaktive olduklarında hücre proliferasyonu artar, ancak bunun için her iki alelin beraber inaktive olması gerekir. Delesyon veya mutasyonlarla inaktive olurlar.

P53 proteini DNA'daki transkripsiyonu düzenleyici elemanlara bağlanarak proliferasyonu siklusun G1-S fazında durdurur. Böylece genetik hasar varsa tamir edilmesi için zaman kazanılmış olur. Eğer hasar tamir edilemezse p53 apoptozu indükler. P53 mutasyonu (genellikle nokta mutasyon) endometrium kanserinde ortalama %20 oranında görülür. Seröz endometrium kanseri ve ileri evrede sıklığı daha fazladır. (evre 3-4'te %41 ve seröz tipte %80-90)

PTEN (phosphatase and tensin homolog, kromozom 10q23'te lokalizedir) fosfataz protein yapımını sağlar. Bu fosfataz hücre siklusunu düzenler, hücrelerin hızlı bölünmesini ve büyümesini engeller. PTEN etkisi, ayrı hedefleri olan bir protein

fosfataz ve bir lipid fosfataz sonucu görülür. **Lipid fosfataz aktivitesi** ile hücre siklusu G1-S fazında durdurulur. Fosfatidil inositol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/AKT) yolağı ve B hücreli lösemi ve lenfoma 2 (bcl-2) gen yolağını inhibe eder. PTEN mutasyonu sonucu PI3K fosforilasyonunun inhibisyonu ortadan kalkar ve protein kinaz B (AKT) aktive olur. Böylece hücre siklusu, büyümesi hızlanır, apoptozis engellenir. PTEN'in **protein fosfataz aktivitesi** fokal adezyon kinazın (FAK) defosforilasyonu yoluyla özellikle integrin aracılı hücre yayılımı ve hücre göçünü içeren hücre - ekstraselüler matriks etkileşimini inhibe eder. (51) Ek olarak büyüme faktörleriyle stimüle olan mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK) aktivasyonunu ve aynı şekilde ras onkogenini inhibe eder. (52) Mutasyonu en sık olarak endometrium kanserlerinde, özellikle endometrioid tipte görülür. İnaktivasyonu büyük oranda ekspresyon azalmasına neden olan mutasyonlar nedeniyle görülür. Endometrium kanserlerinin %45-50 kadarında görülür. Eğer mikrosatellit instabilite (MI) var ise bu oran daha fazladır. (MI pozitif olanlarda %86, negatif olanlarda %33). (53,54) PTEN mutasyonu endometrium kanserinde metastatik hastalık ile ilişkilidir. (55)

2.3.2.3. DNA tamir genleri

Endometrial kanserlerin bir kısmında mikrosatellit lokuslarda mutasyonlar görülebilir. Endometrial kanserlerin %14-20'sinde (endometrioid tipte %40, non-endometrioid tipte %5) mikrosatellit instabilite görülebilir. Bu hastalarda K-ras mutasyonu daha sık görülür. DNA tamir defektleri mikrosatellit instabilite yanında genomda artmış hasar görülmesine neden olur. (49)

2.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Endometrium kanseri histolojik tipleri tablo 2'de görülmektedir

2.4.1. Tip 1 (endometrioid tip) endometrium kanseri

Tüm endometrium kanserlerinin % 80'ini oluşturur. Daha genç, sıklıkla perimenopozal kadınlarda görülür. Karşılanmamış östrojenik uyarı ile ilişkilidir. Endometrial hiperplazi ile eş zamanlı veya takiben oluşur. Tipik olarak iyi diferansiyedir ve genellikle erken evrede tanı konulur. PTEN, k-ras ve beta-katenin gen mutasyonları sık görülür. Mikrosatellit instabilite gösterir. Histopatolojik olarak köken

aldığı bez yapılarına oldukça benzeyen bezlerden oluşurlar. Sitoplazma içinde müsin yok ya da çok azdır ve lümen içi yüzeyler düzgündür. İyi diferansiye lezyonların atipik hiperplaziden ayrılması güç olabilmektedir. İnvazyon varlığına işaret eden ve karsinom tanısını koymada kullanılan kriterler, desmoplastik stroma, arada stroma bulunmayan sırt sırta vermiş glandlar, yoğun papiller patern ve yassı epitel diferansiasyonudur. Endometrioid tip endometrium kanserinin grade'lemesinde solid/glandüler komponent oranı önemlidir. Bu oran <%5 ise grade 1, %6-50 arasında ise grade 2 ve >%50 ise grade 3 olarak kabul edilir.

Yaklaşık %15-25'i squamoz diferansiasyonlu alanlar içerir. Eskiden benign görünümlü squamoz alanlar içeren tümörler "adenoakantom" olarak, malign görünümlü squamoz alanlar içeren tümörler "adenosquamoz karsinom" olarak adlandırılıyordu. Şimdi ise bu isimlendirmelerin yerine "squamoz diferansiasyonlu endometrial karsinom" teriminin kullanımı önerilmektedir. Çünkü squamoz komponentin diferansiasyon derecesi glandüler komponent ile paralellik göstermektedir ve tümörün davranışları büyük oranda glandüler komponentin grade'ine bağlı olmaktadır. (57,58)

Endometrioid tip endometrium kanserlerinin %2'sinde villoglandüler konfigürasyon bulunur. (59) Bu tümörde hücreler fibrovasküler uzantılar boyunca papiller görünüm verecek tarzda bulunurlar, ama endometrioid hücre karakterlerinin korurlar. Bunlar daima iyi diferansiye lezyonlar olup papiller seröz karsinomdan ayırt edilmelidirler.

Sekretuar karsinom, endometrioid karsinomların nadir tiplerinden biridir. %1'inde görülür. (60) Çoğunlukla erken postmenopozal kadınlarda görülür. Tümör erken sekretuar endometriuma benzeyen intrasitoplazmik vakuollü iyi diferansiye bezlerden oluşmuştur. Çok iyi prognoza sahiptirler. Berrak hücreli karsinomdan iyi ayırdedilmeleri gerekir. Çünkü her ikisi de ağırlıklı olarak berrak hücrelere sahiptirler. Sekretuar karsinom tek tip glandüler yapıya, tek tip sitolojiye ve düşük nükleer grade sahipken; berrak hücreli karsinom birden fazla yapısal patern ve yüksek nükleer grade sahiptir.

2.4.2. Tip 2 (non-endometrioid tip) endometrium kanseri

Endometrium kanserlerinin kalan %20'lik kısmını oluşturur. Ancak endometrial karsinoma bağlı ölümlerin %50'sinden sorumludurlar. (61) Örnek modeli seröz papiller karsinomadır. Daha ileri yaşlı kadınlarda, postmenopozal dönemde görülür. Östrojenik uyarımdan bağımsızdır. Atrofik endometrium zemininde gelişir ve öncül lezyon endometrial intraepitelyal karsinomdur. EIN sınıflamasına göre endometrial intraepitelyal karsinom, hiperplaziden farklıdır. (62) Hiperplazi östrojen etkisi ile fokal alanda olurken endometrial intraepitelyal neoplazi fokal ya da diffüz olabilir ve prekanserözdür. Birçok araştırmacı non-endometrioid tip endometrial kanserlerin daima yüksek grade'li olduğunu düşündüklerinden gradeleme yapmanın gereksiz olduğunu söylemektedir. P53 gen mutasyonu ve kromozomal instabilite sıklıkla gözlenir.

Uterin seröz papiller kanser tip 2 endometrial kanserlerin en yaygın formudur. Her zaman yüksek grade'li kabul edilir. Çoğu zaman kümeler halinde tabakalaşma gösteren atipik hücrelerle döşenmiş fibrovasküler uzantılardan ibarettir. Yarısından azında psammoma cisimcikleri gözlenir. Hastalığın başka yayılma belirtileri olmadan bir endometrial polipe sınırlı olduğu durumda bile hastaların %50'sinden fazlasında nüks gelişebilir. (63,64)

Berrak hücreli karsinom, tüm endometrial kanserlerin %5'inden azından sorumludur. (65) Hücreler yüksek atipik çekirdek ve bol berrak veya eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Oldukça agresif seyreder ve prognozu kötüdür.

Müsinöz karsinom yaklaşık %5 oranında görülür. Tümörün %50'sinden fazlası intrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden ibarettir. Endoservikal adenokarsinomdan ayırmak önemlidir. Prognozu iyidir.

Endometriumun squamöz karsinomu oldukça nadir görülür. Serviks kanserinden ayırdetmek için servikal squamöz epitelle ilişkisinin olmadığını göstermek gerekir. Beraberinde servikal stenoz, pyometra sıklıkla görülür. Prognoz kötüdür. (66)

Tablo 2

Endometrium kanseri sınıflaması (DSÖ 2003) (56)

Endometrioid adenokarsinom
-Squamöz diferansiasyon gösteren variant -Villoglandüler variant -Sekretuar variant -Silialı hücreli variant
Müsinöz adenokarsinom
Seröz adenokarsinom
Şeffaf hücreli (clear cell) karsinom
Mikst tip adenokarsinom
Squamöz hücreli karsinom
Transizyonel hücreli karsinom
İndiferansiye karsinom

2.5. SEMPTOMLAR

Endometrium kanserinin en sık ve genellikle de tek semptomu anormal uterin kanamadır. Hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Bununla beraber %10 hastada pelvik ağrı ve batin distansiyonu görülebilir. Ancak bu semptomlar genellikle ileri evreli hastalıkta ortaya çıkar.

2.6. TARAMA

Endometrium kanseri taraması günümüzde rutin olarak uygulanmamaktadır. Yapılan tarama testlerinin hiçbirisinin yaşam beklentisi üzerine olumlu bir etkisi bulunamamıştır. (67)

Lynch Sendromu (LS) veya diğer adıyla herediter nonpolipozis kolorektal karsinomu ailesi otozomal dominant (OD) geçişli, dominant olarak kolorektal kanser ve endometrium kanseri gelişimiyle karakterize bir sendromdur. Bu kadınların yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %40-60 ve over kanserine yakalanma riski %10-15'tir. Tümör spektrumu; mide, ince barsak, over, hepatobiliyer, üreter gibi üst üriner trakt kanserlerini ve beyin tümörlerini de kapsar. MLH1, MSH2, MSH6 ve

PMS2 gibi DNA mismatch tamir (mismatch repair, MMR) genlerinden birindeki mutasyon nedeniyle oluşur. LS'li kadınlarda endometrium kanseri taraması için farklı modaliteler denenmiştir. Ancak etkili bir yöntem bulunamamıştır. Taramalara rağmen ara dönemlerde kanserler oluşmuştur ve taramanın morbidite ve mortalite üzerine etkisi bilinmemektedir. Eksikliklerine rağmen tarama bu hastalarda koruyucu cerrahiyi geciktirmek veya engellemek için 30-35 yaşından sonra uygulanabilir. Başlıca tarama modalitesi transvajinal ultrasonografi ve endometrial örneklemedir. Transvajinal ultrasonografinin ilk basamak tarama yöntemi olmasına rağmen premenopozal ve asemptomatik postmenopozal Lynch Sendromlu hastalarda endometrial kalınlık için sınır değerler bilinmemektedir. (68-69) Pipelle endometrial örnekleme kolay uygulanabilir bir yöntemdir, ancak %10 kadar hastada yeterli materyal alınamamaktadır (70) ve postmenopozal yaş grubunda yetersiz örnek daha sık görülür. Rutinde uygulanmayan diğer teknikler; endometrial hacim ölçümü ve power doppler yapan 3 boyutlu ultrasonografi ve salin infüzyon sonohisterografidir (SİS). Endometrial sitolojik örnekleme düşük prediktif değer ve düşük tanısal doğruluk oranları nedeniyle önerilmemektedir. Histeroskopi, ultrason ve pipelle ile kaçırılan patolojileri tespit edebilir. (71) Aynı zamanda fokal lezyonlardan direkt biyopsi alınmasına olanak sağlar. Sonuç olarak eldeki sınırlı bilgilerle özel bir tarama yöntemini önerecek yeterli kanıt yoktur.

Tmx kullanan kadınlarda transvajinal ultrasonografi ile bakıldığında endometrial kalınlığın 10 mm üzerinde olduğu saptanan hastalara endometrial örnekleme yapıldığında yüksek yalancı pozitif değerler saptanmış. (34) Bu nedenle vajinal kanama olmadığı durumlarda bu hastalara da tarama amaçlı endometrial örnekleme önerilmemektedir.

En az 3 yıl aralıksız HRT (östrojen + progestin) kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinin azaldığını ve yine 6 yıldan uzun süre siklik HRT kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre endometrium kanseri riskinin artmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (72,73) Bu nedenle östrojen replasman tedavisi alan (progestinlerle karşılanmış) kadınlara da tedavi öncesi veya sonrası endometrial kanser taraması önerilmemektedir.

2.7. TANI

Postmenopozal kanamalı hastalarda jinekolojik muayeneyi takiben transvajinal ultrasonografi yapılmalıdır. Endometrial kalınlığın 3-4 mm'nin üzerinde olduğu saptanan hastalara endometrial ve servikal örnekleme yapılması gerekebilir. Tercih edilmesi gereken yöntem dilatasyon ve küretaj (D/C) olmalıdır. Ancak bazı klavuzlarda histeroskopi ve biyopsi altın standart olarak gösterilmektedir. (24)

Postmenopozal kanama yapan nedenler tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3
Postmenopozal kanama etyolojisi

Faktör	Ortalama yüzde
Atrofik endometrit/vajinit	%30
Eksojen östrojenler	%30
Endometrium kanseri	%15
Endometrial ya da servikal polipler	%10
Endometrial hiperplazi	%5
Diğerleri (serviks kanseri, sarkom, travma...)	%10

2.8. TANI SONRASI DEĞERLENDİRME

Toraks yayılımının taranması için akciğer CT görüntülemeye kullanılmalıdır. Ayrıca ekstrapelvik hastalıktan şüphelenilen durumlarda bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans (MR) ile batin görüntülenmelidir. Pelvik MR görüntüleme myometrial invazyonun değerlendirilmesinde ve fertilitate koruyucu cerrahi planlanan genç kadınlarda hastalığın evresini klinik olarak belirlemede yardımcı olur. PET CT tüm vücut taraması açısından günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.9. YAYILIM YOLLARI

Endometrium kanseri 4 yolla yayılabilir.

1-Komşuluk yoluyla: Özellikle vajene yayılım bu yolla olur. Evre 1 endometrium kanserli hastalarda vajinal nüks ihtimali grade 3 histoloji ve lenfovasküler alan invazyonu mevcut hastalarda artar. (74)

2-Hematojen yolla: Derin myometrial invazyon (evre 1 hastalık için >%66 ve diğer evreler için >%50) hematojen nüks için en önemli risk faktörüdür. (75)

3-Lenfatik yolla: Servikal stroma tutulumu ve pozitif lenf nodu saptanması lenfatik nüks için en önemli risk faktörleridir.(75)

4-Peritoneal yolla: Peritoneal nüks için, evre 4 hastalık veya evre 2-3 hastalık olup en az 2 risk faktörünün olması en önemli risk faktörleridir. (75) Bu risk faktörleri, servikal invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, lenf nodu pozitifliği ve non-endometrioid histolojidir.

2.10. EVRELEME VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 yılında endometrium, vulva ve serviks kanseri için revize edilmiş yeni evreleme sistemini yayınladı. (9) Bu evreleme sisteminde 1988’de yayınlanan bir önceki sistemden farklı olarak

1-Evre IA ve IB birleştirilerek evre IA yapıldı.

2-Eski evre IIA çıkarıldı (servikal glandüler tutulum) ve eski evre IIB evre II yapıldı.

3-Endometrium kanseri için yalnızca pozitif peritoneal sitolojik bulgular evrelemeden çıkarıldı. Ancak FIGO, peritoneal yıkama sıvısının alınmasını yine de öneriyor. Bunu diğer kötü prognostik faktörlerle kombine ediyor.

4-Eski evre IIIC’yi paraaortik lenf nodu tutulumunun olup olmamasına göre IIIC1 ve IIIC2’ye ayırıyor.

Bu evreleme sisteminde tam bir evreleme yapılabilmesi için retroperitoneal lenf nodu tutulumunun olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir.

Revize edilmiş FIGO 2009 evreleme sistemi tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 4. International Federation of Gynecology and Obstetrics'in (FIGO) endometrium kanseri için 2009 evrelemesi (9)

Evre	Özellikler
Evre I	Tümör uterus sınırlı, ancak serozayı tutmamış.
IA	Myometrial invazyon yok ya da <%50
IB	Myometrial invazyon ≥%50
Evre II	Servikal stromal tutulum (Ancak uterus dışına çıkmamış)
Evre III	Tümör seroza, adneks, vajina veya retroperitoneal lenf nodlarını tutmuş.
IIIA	Uterin seroza ve/veya adnekslerin tutulumu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu
IIIC1	Pozitif pelvik nod
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu (pelvik lenf nodu + ya da -)
Evre IV	Rektum ya da mesane mukozası tutulumu ve /veya uzak metastaz
IVA	Rektum veya mesane mukozası tutulumu
IVB	İntraabdominal ya da ekstraabdominal metastaz (inguinal lenf nodu metastazı dahil)

Negatif prognostik faktörler:

1-Non-endometrioid tip: Artmış nüks ve uzak metastaz riski ile ilişkilidir. (76,77)

2-Grade III histoloji: Grade III tümörlü hastaların nüks geliştirme ihtimali, grade I ve II tümörlü hastalara oranla 5 kat daha fazladır. Ayrıca 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları grade I ve II'de sırasıyla %92 ve %86 iken grade III hastalarda %64'tür. (78)

3-Myometrial invazyonun ≥ %50 olması: Noninvaziv veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde sağkalım %90 iken derin myometrial invazyonlu tümörlerde bu oran %60'tır. (79)

4-Lenfovasküler alan invazyonu: Lenfovasküler alan invazyonu tüm histolojik subtipler için nüks ve ölüm açısından bağımsız risk faktörüdür. Lenfovasküler alan invazyonu bulunmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %83 iken bulunanlarda bu oran %64,5 olarak saptanmıştır. (80)

5-Lenf nodu tutulumu: Klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalarda rekürrens ihtimali 6 kat daha fazladır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı lenf nodu metastazı olmayanlarda %90 iken olanlarda %54 bulunmuştur. (78)

6-Tümör çapının > 2 cm olması: Bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları tümörün <2cm olduğu hastalarda %98, > 2 cm olduğu hastalarda %84 ve tüm endometrial kaviteyi kapladığı hastalarda %64 bulunmuştur. (81)

2.10.1. Evrelemede PET/CT'nin yeri

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi kesitsel görüntüleme teknikleri anatomik ve morfolojik olarak ayrıntılı bilgi vermesine rağmen lezyonların benign-malign ayrımını yapma konusunda bazen yetersiz kalmaktadır. Endometrial kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda CT veya MR'nin lenf nodu metastazını saptamada oldukça düşük sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır. (82,83)

Malign hücrelerin artmış glukoz kullanımı ilkesini temel alan 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) pozitron emisyon tomografi (¹⁸F-FDG PET), fonksiyonel bilgi sağlayarak malignite ayrımı yapabilir. Ancak anatomik bilgi vermediği için bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır. (84) Son 10 yılda PET/CT, tümörün morfolojik ve metabolik değerlendirilmesini sağlayarak onkolojide hasta yönetimi, teşhisi, evrelemesi, tedavi optimizasyonu, yeniden evreleme, tedavi izlemi ve prognoz belirlenmesinde önemli bir yer tutmuştur. (85,86)

Endometrium kanserinin evrelemesi cerrahi sonrası adjuvan tedavi seçimini ve hastanın prognozunu etkilemektedir. Total pelvik ve paraaortik lenfadenektominin, morbiditeyi arttırması nedeniyle lenf nodu tutulumunun olup olmadığının belirlenmesi için alternatif seçenekler düşünülmüştür.

Signorelli ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada ¹⁸F-FDG PET/CT'nin pelvik lenf nodu metastazlarının preoperatif değerlendirmesi için doğru bir yöntem olduğunu, yüksek negatif belirleyicilik değeri nedeniyle ameliyat ve cerrahi komplikasyonları en aza indirerek, sadece lenfadenektomiden fayda görecektir hasta seçiminde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. (16)

Kitajima ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 45 uterus kanserli hasta değerlendirilmiştir. Testin sensitivitesinin %50 (6/12), spesifitesinin %90,9 (30/33), pozitif belirleyicilik değerinin %66,7 (6/9), negatif belirleyicilik değerinin %83,3 (30/36) ve testin tanısal değerinin %80 (36/45) olduğu saptanmıştır. Uterin

kanserlerde lenf nodu metastazını tespit etmede orta derecede sensitif olduğunu belirtilmişlerdir. (87)

Yine Kitajima ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada, PET/CT ile lenf nodu metastazı olmadığını belirtilen durumlarda dahi nodal metastazın dışlanamayacağı bildirilmiştir. (88)

Suzuki ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada 30 endometrial kanserli hastayı değerlendirmiş, PET/CT'nin 0,6 cm veya daha küçük lenf nodu metastazı olan 5 hastayı yakalamakta başarısız olduğunu bildirmişlerdir. (89)

Picchio ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada PET/CT'nin mikroskopik lenf nodu metastazlarını saptayamaması nedeniyle lenfadenektomiye alternatif olamayacağını, esas olarak intra-abdominal ve ekstra-abdominal uzak metastazları saptamada faydalı olacağını belirtmiştir. (90)

Başka bir çalışmada Horowitz ve arkadaşları, ¹⁸F-FDG PET/CT'nin orta derecede sensitif olduğu ve lenfadenektominin yerine önerilemeyeceğini iddia etmiştir. (17)

Nakamura ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial kanserli hastalarda primer tümörün SUVmax değerinin (maximum standardized uptake value) genel sağkalımdaki kötü prognozla ilişkili olduğunu saptanmıştır. (91)

2.10.2. Endometrial kanserde sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri

Roman Cabanas 1977 yılında penis kanseri üzerine yaptığı çalışma sonucunda tümörün ilk drene olduğu lenf nodu için ‘sentinel nod’ terimini kullanmıştır. Eğer sentinel lenf nodunda metastaz saptanacak olur ise standart lenfadenektomi yapmak gerektiğini söylemiştir. (92) Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisinin yaygın kabul görmesi Morton ve arkadaşlarının 1992 yılında evre 1 melanomlarda mavi boyayla yaptığı çalışmayla başlar. Sentinel lenf nodunun ameliyat sırasında bulunmasıyla lenf nodu negatif olan hastaların metastatik olanlardan ayrılıp morbiditeye neden olan gereksiz lenf nodu diseksiyonunu önlemek için, klinik evre 1 melanomu olan hastalara intradermal mavi boya enjeksiyonu uygulamışlardır. Çalışma sonucunda klinik evre 1 melanom hastalarında SLN biyopsisinin lenf nodu metastazını değerlendirmek için doğru bir teknik olduğu ve lenf nodu negatif hasta grubunda lenfadenektomi yapılmayabileceği sonucuna varmışlardır. (18) 1996 yılında Albertini ve arkadaşları ise

meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodunu belirlemek için mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini birarada kullanmışlardır. (93) Sentinel lenf nodunun belirlenmesi, melanoma, meme kanseri (19), tiroid kanseri (94), kolorektal karsinom (95), mide kanseri (96), vulva kanseri (97) gibi birçok malignitede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Mariani ve arkadaşlarının melanomlu ve meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi üzerine yazdıkları 2 makalede sentinel lenf nodunun histopatolojik durumunun, lenfatik yatağın durumunu tahmin edebilmeyi sağladığını, sentinel lenf nodunda metastaz olmamasının yüksek negatif belirleyicilik değeri taşıdığını, bu hastalarda non-sentinel lenf nodu metastazının çok az olduğunu belirtmişlerdir. (98,99) Sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi uygulanan diğer tüm kanserlerde olduğu gibi endometrial kanserde de sentinel lenf nodunun belirlenmesi amacıyla radyokolloid madde (genellikle teknesyum 99m radyokolloid) ve mavi boya (blue dye) Mavi boya olarak metilen mavisi, patent blue violet veya izosulfan mavisi kullanılmaktadır. Mavi boyalardan patent blue violet ve izosulfan mavisi temelde aynı formula paylaşırlar, ancak patent blue violet ek olarak 5. pozisyonunda bir hidroksil grubu taşır. Bunların ikisi de triarilmetan boya grubundandır. Metilen mavisi ise daha küçük molekül ağırlığına sahiptir. Bu boyaların SLN belirlemede birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. (100) Ancak metilen mavisi ile bildirilmiş alerjik reaksiyon (101) ve cilt nekrozu (102) bildirilmiştir. Bunlardan biri veya her ikisi birlikte (kombine yöntem) uterusun 3 bölgesinden birine enjekte edilerek sentinel lenf nodunun belirlenmesine çalışılır. İlki servikse enjeksiyon, ikincisi histeroskopik yöntemle endometriyal kavite içinde peritümöral enjeksiyondur. Bu iki yöntemde de hastalara radyokolloid madde verildikten sonra lenfosintigrafi ve/veya SPECT/CT çekilerek sentinel lenf nodu lokalizasyonu belirlenebilmekte, intraoperatif gama probla radyokolloid maddeyi tutan sıcak nod daha kolay tespit edilebilmektedir. Üçüncü yöntemde ise laparoskopi veya laparotomiyle batına girildikten sonra uterusu subserozal enjeksiyon yapılmaktadır. Bu hastalarda ise işlemin intraoperatif olarak uygulanması nedeniyle sadece gama probla sıcak nod tespit edilebilmektedir. Mavi boya tutan lenf nodları ise her 3 yöntemde de gözle görülerek tespit edilmektedir.

Uterusun lenfatik drenajına bakacak olursak 3 ana yolla olur. İlki broad ligament yoluyla pelvik bölgeye, ikincisi; ovarian damarlarla para-aortik nodlara ve üçüncüsü; round ligament yoluyla inguinal lenf nodlarıdır. (103)

Endometrium kanserinde sentinel lenf nodu işlemi ilk olarak 1996 yılında Burke ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Çalışmada intraoperatif subserozal mavi boya enjeksiyonu yapılarak 15 hastanın %67sinde sentinel lenf nodu tespit edilmiştir. Sensitivite %50 bulunmuş, %11 yanlış negatiflik oranı tespit edilmiştir. (104)

Günümüzde teknolojik imkanların artmasıyla birlikte sentinel lenf nodunun preoperatif taranması ve lokalizasyonu için SPECT/CT (single photon emission computed tomography/computed tomography) kullanılabilmektedir. SPECT gama ışınlarını kullanan bir nükleer tıp tomografi görüntüleme tekniğidir. Gama kamera kullanılan geleneksel planar (iki boyutlu) görüntülemeye benzer, ancak 3 boyutlu görüntüler elde edilir. Böylece daha iyi anatomik lokalizasyon sağlar. 2010 yılında endometrium kanserli 40 hastayla yapılan bir çalışmada planar lenfosintigrafi (2 boyutlu) ile 30 hastada sentinel lenf nodu (%75) saptanırken SPECT-CT ile 40 hastanın tamamında saptanmıştır. (105)

Fransa'da 9 merkezde yapılan SENTI-ENDO çalışmasında sentinel lenf nodu biyopsisinin erken evre, düşük ve orta riskli endometrial kanserlerde lenfadenektomiye alternatif olabileceği belirtilmiştir. Yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda pelvisin her iki tarafında da ayrı ayrı sentinel lenf nodu belirlenemiyor ise total pelvik lenfadenektomi yapılması önerilmiştir. (106)

Khoury-Collado ve arkadaşlarının 2011 yılında endometrial kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, sentinel lenf nodunda, non-sentinel lenf noduna oranla 3 kat daha fazla metastaz saptanmış. Bu sonuçla sentinel lenf nodu belirleme işleminin endometrial kanserli hastalarda lenfatik yayılımı belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. (107)

Endometrium kanserinde preoperatif sistematik lenfosintigrafiyi takiben intraoperatif mavi boya tekniği ve bu iki yöntemin kombine kullanımının %80-100 gibi yüksek sentinel lenf nodu saptama oranı sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. (20,21) Delpech ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 23 erken evre endometrium kanserli hastanın 19 (%82,6) tanesinde toplam 47 sentinel lenf nodu tespit edilmiştir. 5/19 (%26,3) hastada toplam 10 sentinel lenf nodunda metastaz saptanmasına karşın 120 non-sentinel lenf nodunda metastaz saptanmamıştır. (22)

2.11. TEDAVİ

2.11.1 Cerrahi tedavi (ESMO Guideline 2011) (24)

Endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahidir.

Evre 1 vakalarda cerrahi tedavi histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi +/- pelvik +/- para-aortik lenfadenektomidir. Bu vakalarda pelvik lenf nodu metastazı ortalama %10 oranında görülmektedir. Bu oran iyi diferansiye ve yüzeysel myometrial invazyonu mevcut hastalarda %3-5, kötü diferansiye ve derin myometrial invazyonu bulunan vakalarda yaklaşık %20 olarak görülmektedir. (3,4) Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, pek çok jinekolojik onkoloji derneği ve komite klavuzlarında önerilmektedir. (5-7) Ayrıca 1988'den beri kullanılan (8) ve 2009 yılında revize edilen International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) sınıflamasında (9) endometrium kanserinin tam evrelemesi için pelvik ve paraaortik lenfadenektomi gereklidir. Öbür yandan yakın zamanda, endometrium kanseri olan hastalarda sistemik lenfadenektominin rolünü değerlendiren bazı çalışmalarda bu prosedürün hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, buna rağmen morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. (10-13) Bu nedenle klinik evre IA grade 1-2 hastalarda lenfadenektomi yapılması halen tartışmalıdır.

Evre II vakalarda standart cerrahi tedavi histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik +/- paraaortik lenfadenektomidir.

Evre III vakalarda cerrahi tedavi iyi performans durumu olan hastalarda maksimal cerrahi sitoredüksiyondur.

Evre IVA hastalarda cerrahi tedavi anterior ve posterior pelvik ekzantrasyondur.

Evre IVB hastalarda ise palyatif cerrahi tedavi yapılabilir.

2.11.2. Adjuvan tedavi (ESMO Guideline 2011) (24)

Evre IA grade 1 ve 2 hastalarda cerrahi tedavi yeterlidir. 2009 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada bu hastalarda gözlem ve vajinal brakiterapi karşılaştırılmış ve rekürrens oranlarıyla genel sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (108)

Evre IA grade 3 hastalarda cerrahi sonrası gözlem yapılabilir veya vajinal brakiterapi verilebilir. Eğer negatif prognostik faktörler varsa pelvik radyoterapi

ve/veya adjuvan kemoterapi düşünülebilir.

Evre IB grade 1 ve 2 hastalarda da adjuvan tedavi seçenekleri evre IA grade 3 ile aynıdır. Bir randomize klinik çalışmada (PORTEC-2) evre IA grade 3 ve evre IB grade 1-2 hastalarda vajinal brakiterapi ile eksternal radyoterapi karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında yaşam kalitesinin vajinal brakiterapi kolunda daha iyi olduğu saptanmıştır. (109)

Evre IB grade 3 hastalarda ise pelvik radyoterapi önerilir. Hastada negatif prognostik faktörler varsa kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımı düşünülebilir.

Evre II hastalarda adjuvan tedavide pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapi önerilir. Eğer tümör grade'i 1-2, myometrial invazyon < %50, LVSI yoksa, tam cerrahi evreleme yapılabildiyse yalnızca vajinal brakiterapi verilebilir. Eğer negatif prognostik faktörler mevcut ise kemoterapi +/- radyoterapi verilir. 2006 yılında yapılan bir randomize çalışmada yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda (yeni evre IB grade 3, myometrial invazyonu > %50 olan evre II grade 3 ve evre III hastalar) cerrahi sonrası eksternal pelvik radyoterapi ile kemoterapi (5 kür sisplatin, siklofosfamid ve doksorubisin) karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (110)

Evre III-IV hastalarda kemoterapi verilmelidir. Pozitif lenf nodu olanlarda ardışık radyoterapi önerilmelidir. Eğer metastatik hastalık mevcutsa palyatif tedavi için kemoterapi-radyoterapi verilmelidir. 2006 yılında yapılan bir randomize faz III çalışmada (GOG 122 çalışması) evre III ve optimal debulking yapılmış evre IV hastalarda adjuvan tedavide doksorubisin ve sisplatin kemoterapisiyle tüm batını içine alan abdominal radyoterapi karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarında kemoterapi alan grup lehine anlamlı fark saptanmıştır. (111)

BÖLÜM 3

MATERYAL-METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ocak 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda opere edilen, preoperatif evreleme amaçlı ^{18}F -FDG PET/CT çekilen ve intraoperatif sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi yapılan ve klinik evre I endometrium kanserli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bilinen başka malignitesi olan, preoperatif evre II, III ve IV olduğu saptanan hastalar, daha önce lenfadenektomi yapılan veya lenfatik drenajı bozabilecek uterin cerrahi (myomektomi, konizasyon) geçiren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.2. ^{18}F -FDG PET/CT GÖRÜNTÜLEME

Tüm jinekolojik kanserli hastalara evreleme amaçlı ^{18}F -FDG PET/CT İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, PET/CT bölümünde Siemens Biograph LSO HI-REZ Entegre PET/CT (Illinois, ABD) cihazı kullanılarak operasyondan en az 2 en fazla 30 gün önce çekilmiştir. Hastaların kafein, nikotin, alkol alınımları çekim öncesi 24 saat yasaklanarak, en az yemek sonrası 4 saat açlıkla randevularına çağrılmaktadır. Çekimden önceki gece oral kontrast madde 1,5 lt su ile karıştırılarak verilmeye başlanıp çekime kadar içirilmeye devam edilmektedir. Randevularına gelen hastaların parmak ucu kan şekeri ölçümü yapıp glukoz düzeyi $<150\text{mg/dl}$ olan hastalara 555–740 MBq (15–20 mCi; 0.22 mCi/kg) 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) intravenöz olarak verilmektedir. FDG enjeksiyonu sonrasında biyodağılımın sağlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için sıcak, rahat ve sessiz bir odada hasta 45-90 dk bekletilmekte, bekleme süresinin ardından hasta mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET/CT yatağına yatırılmaktadır.. Enjeksiyondan 90 dakika sonra çekim yapılmaktadır. Hastalara intravenöz kontrast madde verilmemektedir. Görüntünün yorumlanması tek bir deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmaktadır.

3.3. SENTİNEL LENF NODU BELİRLEME İŞLEMİ

Sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi uygulanacak tüm hastalara operasyon sabahı ya da 1 gün önce öğlenden sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilimdalında jinekolojik masada 26 gauge PPD iğnesi (Beybi® sterile syringe 1 ml/cc) kullanılarak serviksin saat 3, 6, 9 ve 12 hizalarına stroma içerisine 2,5 mCi radiolabeled filtered ^{99m}Tc sülfür kolloid 0,5-1ml volüm olarak enjekte edilmiştir. İşlem tek bir hekim tarafından yapılmıştır. Hastalardan daha sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda SPECT/CT (Mediso® Nucline Spirit DH Gama Camera) ile statik, 3 boyutlu görüntüler alınmıştır. (105) Böylece sentinel lenf nodu lokalizasyonu ve sayısı belirlenmektedir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilimdalı ameliyathanesinde operasyona başlamadan hemen önce 26 gauge PPD iğnesi (Beybi® sterile syringe 1 ml/cc) kullanılarak 3, 6, ve 9 hizalarına birer cc, toplam 3 cc olmak üzere metilen mavisi serviks epiteli altına yüzeysel olarak (methylene blue %1, American recent, Inc., Shirley, NY, USA) enjekte edilmiştir. (112) (saat 12 hizasına yapılmamasının nedeni özellikle laparoskopik cerrahi operasyon sırasında mesane-uterus sınırının mavi boyanma nedeniyle net ayırdedilememesidir.) İşlem tek bir hekim tarafından yapılmıştır. SPECT-CT'de sentinel lenf nodu/nodlarının lokalizasyonları belirlendikten sonra ameliyat sırasında gama prob (Europrobe 2 Gamma Probe) ile yapılan sayımda en yüksek değeri veren lenf nodu/nodları çıkarılmıştır. Daha sonra ex vivo sayım yapılmış ve en yüksek sayım değerinin 1/10'una kadar olan lenf nodları sıcak nod kabul edilmiştir. (113) Bu nodlarla beraber metilen mavisi ile boyanan lenf nodları da sentinel lenf nodu kabul edilmiş ve beraber çıkarılmışlardır. Sentinel lenf nodları çıkarıldıktan ve frozen section incelemeye gönderildikten sonra hastalara total pelvik +/- paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Operasyonla çıkarılan sentinel ve non-sentinel lenf nodları ile histerosalpingo-ooferektomi materyalleri İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda jinekolojik patoloji konusunda uzman 2 patoloğdan biri tarafından değerlendirilmiştir. Frozen section inceleme için intraoperatif gönderilen sentinel lenf

nodları uzun aksına paralel olarak ortadan 2'ye ayrılmakta, bunlardan biri 2-3 mm'lik ince dilimler halinde kesilmekte, kesit yüzeylerinden imprint kazıma yöntemiyle parafin kesitler hazırlanıp ve incelenmektedir. Diğerinin en geniş yüzeyini içeren bir kesit alınıp dondurularak Hematoxylen-Eozin (H&E) ile boyanıp ve incelenmektedir. Tüm lenf nodları nihai patolojik inceleme için 2-3 mm'lik kesitler halinde Hematoxylen-Eozin (H&E) ile boyanarak incelenmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Öncelikle hastaların yaşı, vücut-kitle indeksi (VKİ), tümörün histolojik tipi, grade, operasyon tekniği, ¹⁸F-FDG PET/CT'de saptanan lenf nodu metastazı yeri ve sayısı, SPECT/CT' de saptanan sentinel lenf nodu lokalizasyon ve sayısı, metilen mavisi ve gama prob sayım kullanılarak çıkarılan lenf nodu sayısı, toplam çıkarılan lenf nodu sayısı, sentinel lenf nodlarının frozen section inceleme sonuçları, nihai patoloji sonuçları kaydedildi. SPECT/CT'de saptanan lokalizasyonlar, intraoperatif gama prob sayımı ve metilen mavisiyle boyanma durumları değerlendirilerek sentinel lenf nodu/nodları belirlendi. (112,113) Sentinel lenf nodu/nodlarının histopatolojik inceleme sonuçları ile ¹⁸F-FDG PET/CT sonuçları, total pelvik +/- paraaortik lenfadenektomi materyallerinin histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV), testin tanısal değerleri hesaplandı. Hasta kayıtları ve istatistiksel analiz için Microsoft Excel 2011 kullanıldı. (Microsoft Excel for Mac v.2011; Microsoft, Redmond, WA, USA).

BÖLÜM 4

SONUÇLAR

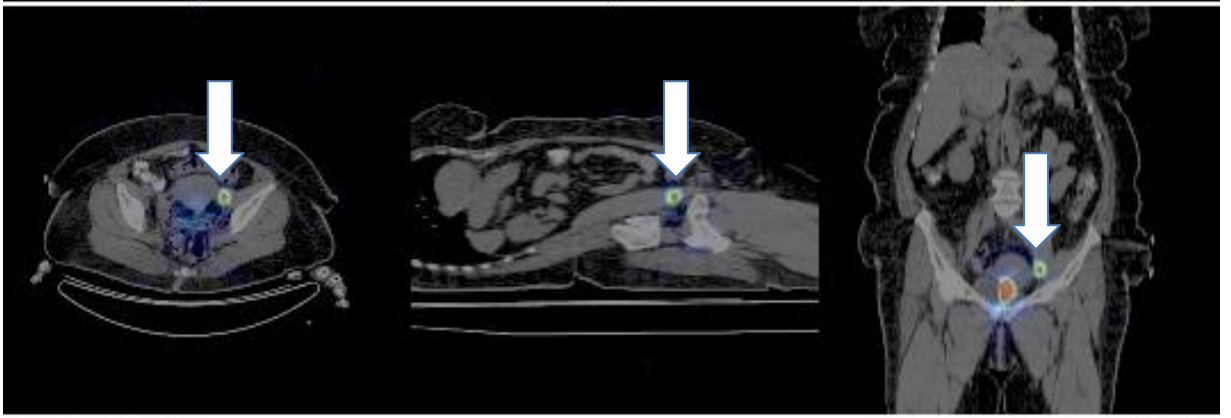
Ocak 2009 ile Haziran 2012 tarihleri arasında PET/CT çekimi yapıldıktan sonra intraoperatif sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi yapılan 3 serviks kanseri, 5 vulva kanseri, 24 endometrium kanseri hastası olmak üzere toplam 32 jinekolojik kanserli hasta tespit edildi. Bunlar arasından endometrial kanserli 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Diğer hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamaları 58,7(41-75) yaş, vücut-kitle indeksleri ortalama 34,05 (20,1-46,2) kg/m² saptandı. Tümörlerin histolojik tipleri, grade'leri, evreleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5.
Tümörlerin histolojik subtip, evre ve grade'leri

Temel özellikler	Hasta sayıları	%
Histoloji		
Endometrioid tip		
Grade I	9	37,5
Grade II	9	37,5
Grade III	1	4
Berrak hücreli	2	8,4
Mikst tipte karsinom	1	4,2
MMMT	2	8,4
Cerrahi Evre		
IA	16	66,5
IB	3	12,5
II	1	4,2
IIIA	2	8,4
IIIC1	1	4,2
IV	1	4,2

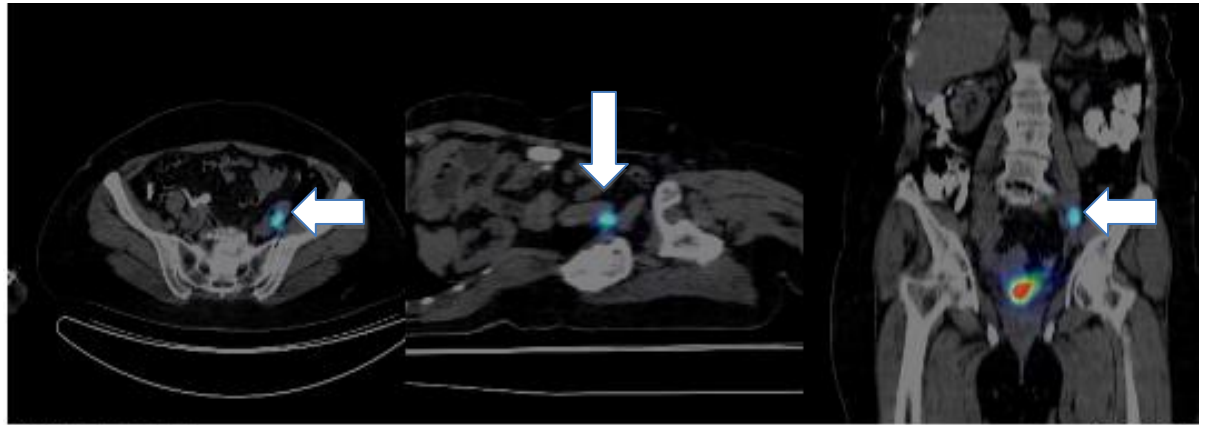
Preoperatif çekilen ¹⁸F-FDG PET/CT'de 3 hastada lenf nodu metastazı düşündürülen tutulum saptandı. 21 hastada ise metastaz düşündürülen bulgu saptanmadı. SPECT-CT 16 (%66,6) hastaya operasyondan 1 gün önce çekildi. Bunların 3'ünde sadece erken görüntü alınırken, 13'ünde erken ve geç görüntü beraber alındı. Bu 16

hastanın 15'inde (%93,8) sentinel lenf nodu lokalize edildi. Kalan 8 (%33,3) hastaya ise operasyon sabahı çekildi ve sadece erken görüntü alınabildi, geç görüntü alınamadı. Bu 8 hastanın 6 tanesinde (%75) sentinel lenf nodu lokalize edildi. Toplamda SPECT/CT ile 21/24 (%87,5) hastada sentinel lenf nodu belirlendi. SPECT/CT görüntülerine örnek resim 1A ve şekil 1B'de görülmektedir.



Resim 1A

Hastanın SPECT/CT'sinde sol obturator lokalizasyonda tutulum görülmektedir. Hastaya intraoperatif yapılan gama prob sayım ve metilen mavisi ile de aynı lenf nodu sentinel lenf nodu olarak saptanmıştır.



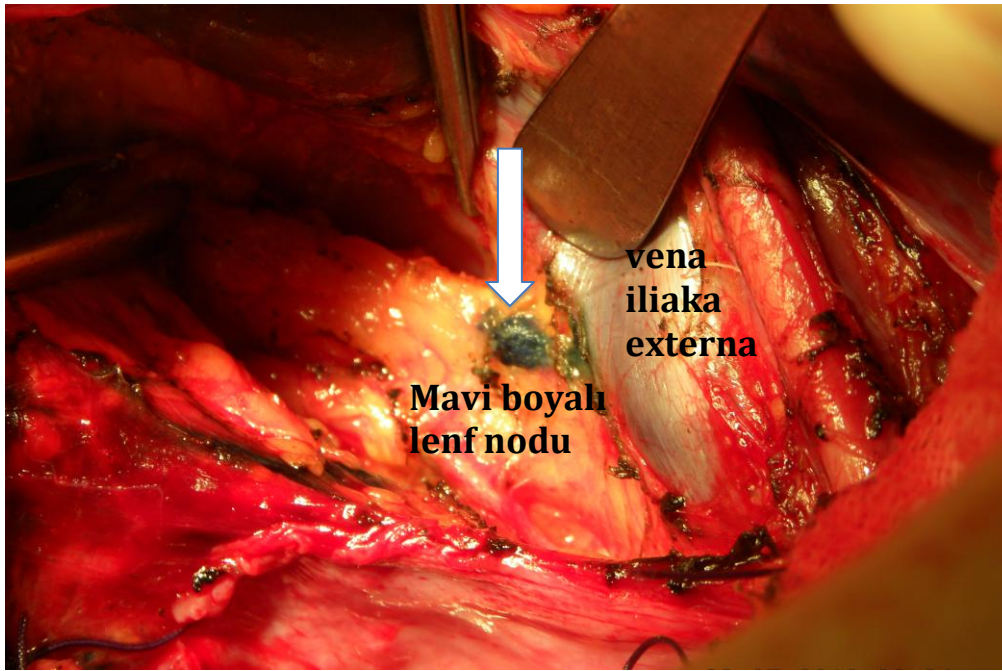
Resim 1B

Hastanın SPECT/CT'sinde sol dış iliak üst lokalizasyonda tutulum görülmektedir. Bu hastada da intraoperatif gama prob sayım ve metilen mavisi ile aynı nod sentinel lenf nodu olarak tespit edilmiştir.

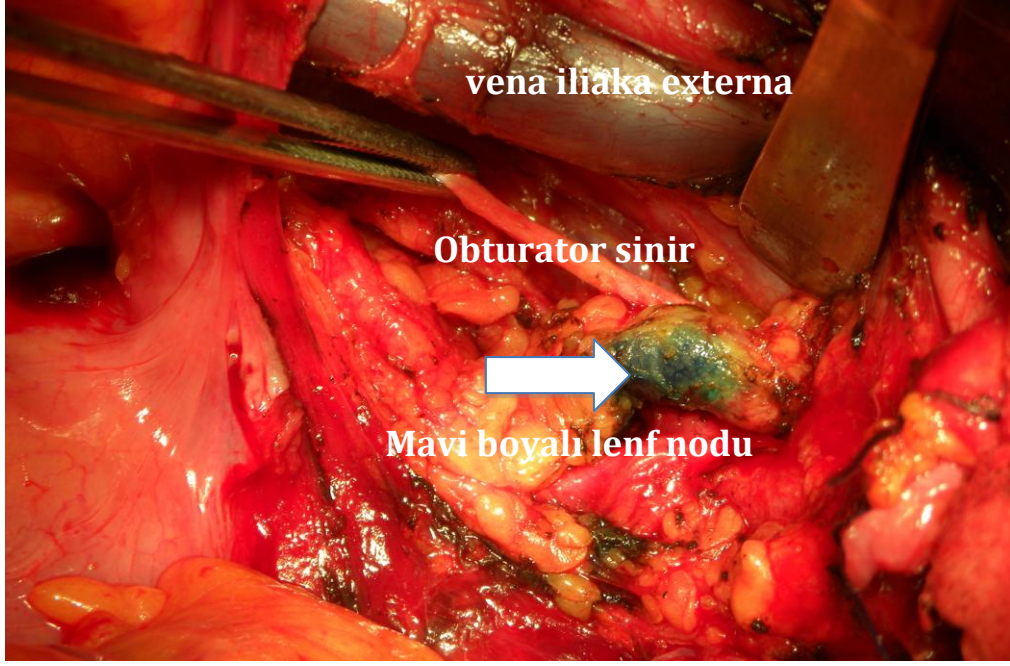
Operasyon tekniği olarak 7 (%29,2) hastaya laparoskopi, 17 (%70,8) hastaya ise laparotomi ile cerrahi işlemler uygulandı.

24 hastadan ortalama 2,8 (1-6), toplamda 68 sentinel lenf nodu çıkarıldı ve frozen-section inceleme için gönderildi. İntraoperatif bakılan gama prob sayımda hastaların tümünde sentinel lenf nodu saptandı (24/24, %100). SPECT/CT'nin belirleyemediği 3 hastada SLN'da intraoperatif gama prob ile belirlenebilmiştir. Bu 3 hastadan 2'sinde SPECT/CT operasyon sabahı, 1'inde ise bir gün önce çekilmişti. Bu 3 hastada SPECT/CT ile geç görüntüler alınamamıştı. Yine intraoperatif servikal metilen mavisi enjeksiyonu ile 24 hastanın 18'inde sentinel lenf nodu belirlendi. Laparotomi yapılan 17 hastanın 4'ünde (%23,5) ve laparoskopi yapılan 7 hastanın 2'sinde (%28,5) metilen mavisi ile boyanma olmadı.

Lenf nodu sayısı olarak bakıldığında ise toplam çıkarılan 68 sentinel lenf nodundan 65 tanesi (%95,6) intraoperatif gama prob sayım yöntemiyle saptandı. Metilen mavisi ile toplam 43 (%63,2) sentinel lenf nodu saptandı (Resim 2A ve 2B).



Resim 2A
Metilen mavisi ile boyalı sağ obturator sentinel lenf nodu



Resim 2B
Metilen mavisi ile boyalı sağ obturator sentinel lenf nodu

Tablo 6.

Olguların histoloji, grade, myometrial invazyon dereceleri ve sentinel lenf nodunun saptanma yöntemleri

Olgu No	Histoloji	Grade	Myometrial invazyon	PET/CT	SPECT/CT	Gama Prob	Mavi Boya
Olgu 1	Endometrioid	1	<1/2	Sol parailiak met	Sol eksternal iliak	Sol eksternal iliak (1), sağ obturator (1)	Sol eksternal iliak (1), sağ obturator (1)
Olgu 2	Berrak hücreli	3	<1/2	Sağ obturator ve sol paraaortik	Sağ obturator	* Sağ obturator (2), sağ dış iliak (1)	* Sağ obturator (2)
Olgu 3	Endometrioid + seröz papiller	3	yok	Sol internal iliak	Tutulum yok	* Sol internal iliak (1), * sağ eksternal iliak (2), * sağ obturator (1)	* Sol internal iliak (1), * sağ eksternal iliak (2), * sağ obturator (1)
Olgu 4	Endometrioid	1	yok	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak, Sol internal iliak	Sağ eksternal iliak (2), sol eksternal iliak (2), sol internal iliak (2)	Sağ eksternal iliak (2), sol internal iliak (2)
Olgu 5	Endometrioid	1	<1/2	Tutulum yok	Sol internal iliak	Sol internal iliak (1)	Sol internal iliak (1)
Olgu 6	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sağ obturator	Sağ obturator (1)	Sağ obturator (1), sağ eksternal iliak (1)
Olgu 7	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sol obturator	Sol obturator (1)	Sol obturator (1), sağ obturator (2)
Olgu 8	Endometrioid	2	>1/2	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak	Sağ eksternal iliak (1), sol internal iliak (1)	Tutulum yok
Olgu 9	Endometrioid	1	<1/2	Tutulum yok	Sağ internal iliak, sağ eksternal iliak	Sağ internal iliak (1), sağ eksternal iliak (1), sol internal iliak (2)	Sağ internal iliak (1), sol internal iliak (2)
Olgu 10	Endometrioid	1	<1/2	Tutulum yok	Sağ paraaortik, sol eksternal iliak	Sağ internal iliak (1), sağ paraaortik (1), sağ common iliak (1), sol eksternal iliak (1)	Tutulum yok
Olgu 11	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak	Sağ eksternal iliak (1), sol eksternal iliak (2)	Tutulum yok
Olgu 12	Endometrioid	1	<1/2	Tutulum yok	Sol common iliak	Sol common iliak (1)	Tutulum yok
Olgu 13	Endometrioid	3	<1/2	Tutulum yok	Sol internal iliak	Sol internal iliak (3), sağ internal iliak (1)	Sol internal iliak (3), sağ internal iliak (1)
Olgu 14	Endometrioid	1	yok	Tutulum yok	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak (2)	Sağ eksternal iliak (2)
Olgu 15	Berrak hücreli	3	yok	Tutulum yok	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak (1), sol eksternal iliak (1)	Sağ eksternal iliak (1), sol eksternal iliak (1)
Olgu 16	MMMT	3	>1/2	Tutulum yok	Sol eksternal iliak	Sol eksternal iliak (2)	Sol eksternal iliak (2)
Olgu 17	Endometrioid	2	>1/2	Tutulum yok	Sol internal iliak	Sol internal iliak (1), sağ eksternal iliak (1)	Tutulum yok
Olgu 18	Endometrioid	1	>1/2	Tutulum yok	Sağ obturator	Sağ obturator (2), sol internal iliak (3)	Sol internal iliak (3)
Olgu 19	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sol internal iliak	Sol internal iliak (1)	Sol internal iliak (1)
Olgu 20	Endometrioid	1	<1/2	Tutulum yok	Sağ internal iliak, sol internal iliak	Sağ internal iliak (2), sol internal iliak (1), sağ common iliak (3)	Sol internal iliak (1)
Olgu 21	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sağ obturator, sol eksternal iliak	Sağ obturator (2), sol eksternal iliak (1)	Sağ obturator (2)
Olgu 22	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sağ eksternal iliak	Sağ eksternal iliak (1)	Tutulum yok
Olgu 23	MMMT	3	>1/2	Tutulum yok	Sol internal iliak	Sol internal iliak (1), sağ eksternal iliak (1), sağ obturator (1)	Sol internal iliak (1), sağ eksternal iliak (1), sağ obturator (1)
Olgu 24	Endometrioid	2	<1/2	Tutulum yok	Sol obturator	Sol obturator (2)	Sol obturator (2)
* Olgu 2'de hem gama prob hem de metilen mavisiyle saptanan sağ obturator 2 sentinel lenf nodunda, olgu 3'te hem gama prob hem de metilen mavisiyle saptanan sol internal iliak 1, sağ eksternal iliak 1/2 ve sağ obturator 1 sentinel lenf nodunda karsinom metastazı saptanmıştır.							

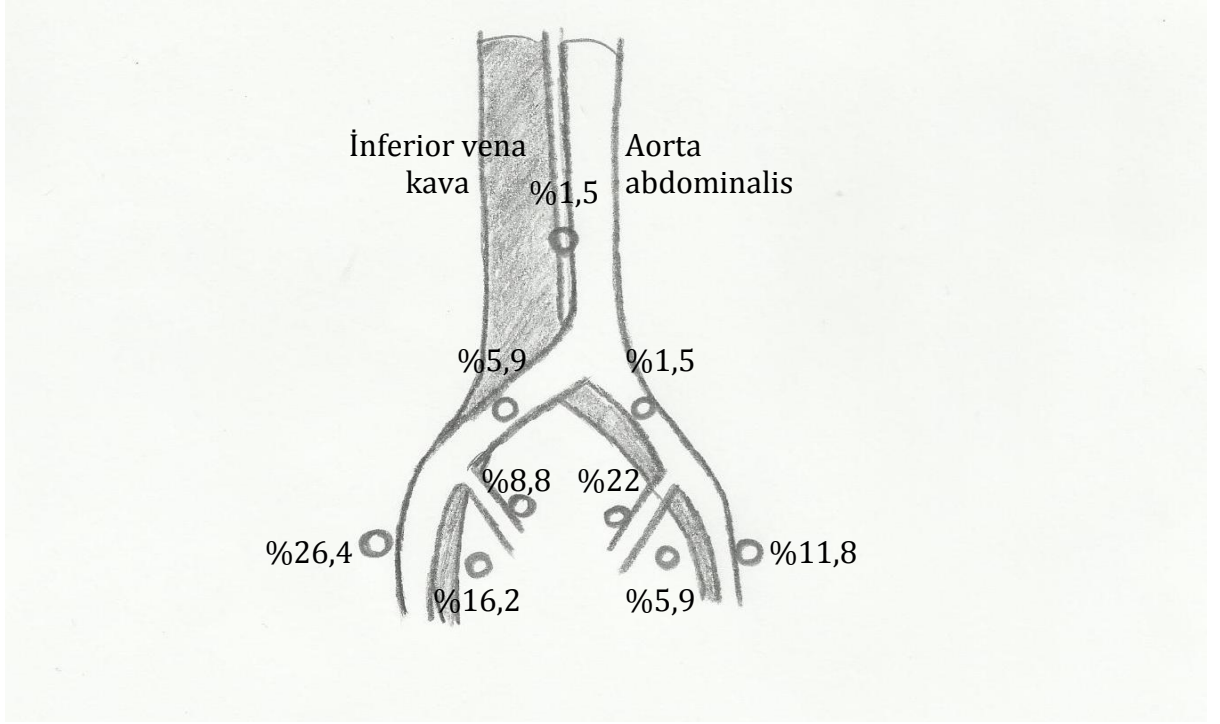
Gama probila saptanamayan 3 lenf nodu mavi boya yöntemiyle tespit edildi. 6 hastada ise metilen mavisi ile boyanma olmadı. Bu hastalardaki sentinel lenf nodları hem SPECT/CT hem de gama prob ile tespit edildi. 18/24 (%75) hastadaki toplam 40

(%58,8) sentinel lenf nodu hem metilen mavisiyle boyandı hem de gama prob sayımla tespit edildi. (Tablo 6)

Sentinel lenf nodları 5 (%20,8) hastada toplam 8 (8/68, %11,8) lenf nodu olmak üzere sadece sağ hemipelviste, 3 (%12,5) hastada toplam 5 (5/68, %7,4) lenf nodu olmak üzere sadece sol hemipelviste ve 16 (%66,7) hastada da toplam 55 (55/68, %80,8) sentinel lenf nodu olmak üzere çift taraflı olarak saptandı. Sentinel lenf nodlarının lokalizasyonları tablo 7 ve şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 7.
Sentinel lenf nodu lokalizasyonları

Lokalizasyon	Sentinel nod sayısı	%
Sağ eksternal iliak	18	26,4
Sol eksternal iliak	8	11,8
Sağ internal iliak	6	8,8
Sol internal iliak	15	22
Sağ obturator	11	16,2
Sol obturator	4	5,9
Sağ common iliak	4	5,9
Sol common iliak	1	1,5
Sağ paraaortik	1	1,5
Sol paraaortik	0	0
Toplam	68	100



Şekil 1.
Sentinel lenf nodu lokalizasyonlarının şematik gösterimi

Sentinel lenf nodu belirlenme işleminden sonra hastalara total pelvik +/- paraaortik lenfadenektomi yapıldı. Hastalarda pelvik bölgede ortalama 14 (3-24), toplamda 315 lenf nodu çıkarıldı. Ek olarak 2 hastaya paraaortik lenfadenektomi yapıldı. Bu 2 hasta yüksek risk grubunda idi (berrak hücreli karsinom ve MMMT). Ortalama 5,5 (5 ve 6), toplam 11 paraaortik non-sentinel lenf nodu daha çıkarıldı. Sentinel lenf nodlarının frozen section inceleme sonucunda 2 (%8,3) hastada metastaz saptandı. 22 (%90,7) hastada metastaz saptanmadı. Frozende metastaz saptanmayan 22 hastanın nihai patoloji sonucunda da metastaz yoktu.

Nihai patoloji sonuçlarında 24 hastanın 2'sinde toplam 6 lenf nodunda karsinom metastazı saptandı. Bu lenf nodlarından 5 tanesi sentinel lenf nodu idi.

Hasta no : 2, berrak hücreli karsinom idi. Hastada ise 3 sentinel lenf nodu saptandı. Bunlarda 2 tanesinde karsinom metastazı bulundu. Ayrıca paraaortik bölgedeki 1 non-sentinel lenf nodunda daha karsinom metastazı saptandı. 1 sentinel lenf nodu ve 5 non-sentinel lenf nodunda ise metastaz saptanmadı. Bu hastada myometrial invazyon histopatolojik olarak yüzeysel (0,1/1 cm) idi, ancak servikal stromal invazyonu mevcuttu. ¹⁸F-FDG PET/CT bu hastadaki 3 metastatik lenf nodunu da tespit etti.

Hasta no : 3. mikst tip endometrial karsinom (%90 endometrioid ve %10 seröz papiller karsinom) idi ve kanser polip üzerinde gelişmişti. Histopatolojik olarak myometrial invazyon saptanmayan hastada toplam 4 sentinel lenf nodu çıkarıldı. Bunlardan 3 tanesinde karsinom metastazı saptandı. Metastazlar seröz papiller karsinom metastazı idi. 1 sentinel nod ve 9 non-sentinel lenf nodunda ise metastaz saptanmadı. Aynı hastanın her iki tubasında da karsinom infiltrasyonu saptandı. Bu hastada ¹⁸F-FDG PET/CT’de metastaz vardı. Ancak ¹⁸F-FDG PET/CT 1 metastatik nodülü saptarken 2 metastatik nodülü görmedi. Nihai patoloji raporunda bu nodlardan biri 0,5 cm, diğeri 0,2 cm büyüklüğünde saptandı.

Histolojik olarak lenf nodu metastazı saptanan 2 hastada da ¹⁸F-FDG PET/CT’de lenf nodu metastazı tespit edilmişti. Bu 2 hastada toplamda 6 lenf nodu metastazı vardı. ¹⁸F-FDG PET/CT metastatik 6 lenf nodundan 4’ünü (%66,7) saptarken 2’sini (%33,3) saptayamadı. ¹⁸F-FDG PET/CT’de metastaz düşündürülen tutulumu olan üçüncü hastadan (yalancı pozitif) 2 sentinel ve 22 non-sentinel olmak üzere toplam 24 lenf nodu çıkarıldı, ancak bunlarda karsinom metastazı saptanmadı. Bu hastanın histolojisi endometrioid tip adenokarsinom, evresi de IA olarak saptandı.

Lenf nodu metastazı saptanmayan 22 hastanın 3’ünde tümör endometriumda sınırlı, 14’ünde myometriumun 1/2’sinden azını invaze etmiş ve 5’inde de myometriumun 1/2’sinden fazlasını invaze etmiş idi.

¹⁸F-FDG PET/CT sonuçları histopatolojik lenf nodu sonuçlarını karşılaştırıldı ve 4 gruba ayrıldı.

A-PET/CT ve lenf nodu negatif (gerçek negatif) olan 21 hasta

B- PET/CT negatif, lenf nodu pozitif (yalancı negatif). Bu gruptan hasta yok

C- PET/CT pozitif, lenf nodu pozitif (gerçek pozitif) olan 2 hasta

D- PET/CT pozitif, lenf nodu negatif (yalancı pozitif) olan 1 hasta

Bu sonuçlarla PET/CT’nin endometrial kanserde lenf nodu metastazını belirlemekteki sensitivitesi %100, spesifitesi %95,5, pozitif belirleyicilik değeri %66,7, negatif belirleyicilik değeri %100 ve testin tanısal değeri %95,8 olarak tespit edildi. (Tablo 8)

Sentinel lenf nodu belirleme sonuçlarında ise SLN’nin pozitif veya negatif olmasına bakıldı.

A-Sentinel lenf nodunun negatif olup non-sentinel lenf nodunun pozitif olduğu (yalancı negatif) hasta saptanmadı.

B-Sentinel lenf nodunun hem frozen section incelemede hem de nihai patoloji raporunda pozitif olduğu (gerçek pozitif) 2 hasta saptandı.

C-Sentinel lenf nodunun negatif olup non-sentinel lenf nodunun da negatif olduğu (gerçek negatif) 22 hasta saptandı.

Kombine yöntem kullanılarak tüm hastalarda sentinel lenf nodu tespit edildi (saptama oranı %100), Sentinel lenf nodu biyopsisinin endometrium kanserinde lenf nodu metastazını göstermedeki sensitivite, spesifite, negatif belirleyicilik değeri ve testin tanısal değeri %100 olarak saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8.
PET/CT ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi'nin tanısal değeri

	Sensitivite	Spesifite	PBD	NBD	Tanısal değeri
PET/CT					
Hasta sayısı	%100	%95,5	%66,7	%100	%95,8
(n=24)	2/2	21/22	2/3	21/21	23/24
SLN Biyopsisi (kombine yöntem)					
Hasta sayısı	%100	%100	-	%100	%100
(n=24)	2/2	22/22	-	22/22	24/24

PBD: pozitif belirleyicilik değeri

NBD: negative belirleyicilik değeri

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Tüm malign tümörlerde olduğu gibi endometrial karsinomda da lenf nodu metastazı olup olmadığının belirlenmesinde kullanılacak non-invaziv veya minimal invaziv bir yöntem morbiditeyi azaltacak, postoperatif dönemin daha rahat geçmesini sağlayacaktır.

Yakın zamanda, erken evre endometrium kanseri olan hastalarda sistemik lenfadenektominin rolünü değerlendiren bazı çalışmalar yapılmış, bu işlemin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı, buna rağmen morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. (10-13) Yine bazı çalışmalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektominin özellikle yaşlı, obez ve kardiovasküler hastalığı olan endometrium kanserli kadınlarda ciddi komplikasyonların nedeni olduğu gösterilmiştir. (14,15)

Chan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı endometrioid tip endometrial kanserli hastalarda lenfadenektominin 5 yıllık hastalık spesifik sağkalım üzerine etkisinin incelendiği çalışmasında lenfadenektominin cerrahi evre 1, grade 1 ve grade 2 hastalarda hastalık spesifik sağkalım üzerine herhangi bir katkısı olmadığı ($p=0,26$ ve $0,14$), ancak cerrahi evre 1 grade 3 ve daha ileri hastalıkta anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır. (evre 1 grade 3, evre II, III ve IV için $p<0,001$) (114)

Lenf nodunda metastaz olup olmadığının belirlenmesinin non-invaziv veya minimal invaziv bir yolunu bulmak için birçok çalışma yapılmış ve bunlar arasından preoperatif PET/CT çekilmesi veya sentinel lenf nodu belirleme işlemi uygulanması ön plana çıkmıştır. Biz çalışmamızda 24 endometrial kanser hastasında lenf nodu metastazını taramada ^{18}F -FDG PET/CT görüntüleme ile SPECT/CT-sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğini karşılaştırdık. Bu çalışma literatürde endometrium kanserinde bu 2 yöntemi karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Çalışmamızda 24 hastanın tamamında gama prob sayımla sentinel lenf nodu tespit edilebilirken SPECT/CT’de 3 hastada sentinel lenf nodu saptanamadı. Bu hastalardan 2’sinde SPECT/CT operasyon sabahı, 1’inde ise bir gün önce çekilmişti. SPECT/CT’de tespit edilemeyen sentinel lenf nodlarının intraoperatif gama probla saptanabilmesinin olası nedeni SPECT/CT’nin radyokolloid maddenin sentinel lenf

noduna ulaşmasından önce çekilmiş olması olabilir. Nitekim 3 hastanın ortak yönü SPECT/CT ile geç görüntüler alınmamasıydı.

Histolojik olarak 6 lenf nodunda metastaz saptanmış olan 2 hastada da ¹⁸F-FDG PET/CT’de patolojik tutulum tespit edildi. Metastaz saptanan lenf nodlarının büyüklüklerine baktığımızda ¹⁸F-FDG PET/CT’nin saptadığı lokalizasyonlardaki 4 metastatik lenf nodlarının 1cm’den büyük olduğu (1,2 cm, 1,5 cm, 1,7 cm ve non-sentinel olan 2,5 cm) görüldü. Hastalardan birinde sağ obturator bölgedeki 0,2 cm ve sağ dış iliak bölgedeki 0,5 cm’lik 2 adet metastatik lenf nodunun ise ¹⁸F-FDG PET/CT’de lokalize edilemediği görüldü. ¹⁸F-FDG PET/CT’nin hasta bazlı sensitivitesi %100, metastatik lenf nodu sayısını belirlemedeki sensitivitesi %66,7 (4/6) olarak tespit edildi. Ancak çalışmamızdaki primer amaç lenf nodu metastazı olan hastaları tespit etmektir. ¹⁸F-FDG PET/CT’nin 0,5 cm’nin altındaki lenf nodu metastazlarını göstermede başarısız olduğunu belirten çalışmalar vardır. (16,87,88) Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bunu desteklemektedir. PET/CT’de 4-6 mm aralığında kesitler alındığından lezyonlar bu kesitlerde görülemeyebilir. Endometrium kanserli hastalarda PET/CT’nin lenf nodu metastazını belirlemedeki rolü ile ilgili literatürdeki 5 çalışmada sensitivite %50-100, spesifite %87-100, tanısal değer %78-100 olarak saptanmıştır. (16,87,88,115,116) Biz de çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. PET-CT yöntemin pozitif belirleyicilik değeri %66,7 saptandı. Bu sonuç gerçekte metastaz olmayan hastalara gereksiz lenfadenektomi yapılmasına neden olmaktadır. PET/CT incelemesinde lenf nodu metastazı saptanmayan 21 hastaya baktığımızda, bu hastaların 2 tanesinde tümörün endometriumda sınırlı olduğu, 14 tanesinde myometrial invazyonun < 1/2 olduğu ve 5 tanesinde de > 1/2 olduğu saptanmıştır.

2012’de yayınlanan ve literatürde 1996-2009 yılları arasında endometrial kanserli hastalarda sentinel lenf nodu belirenmesi için mavi boya (blue dye) ve radyokolloid maddeyi kombine kullanan 8 çalışmayı değerlendiren derlemede, sentinel lenf nodu saptama oranı %45-100 arasında saptanmıştır. (117)

Kang ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı ve servikal veya histeroskopik peritümoral veya subseröz uygulama yöntemlerinden birinin kullanıldığı 26 çalışmayı içeren toplamda 1101 hastayı kapsayan bir meta-analizde ortalama sentinel lenf nodu saptama oranı %78 (73-84), sensitivite %93 (85-100) bulunmuştur. Ortalama 2,6 (1-4,7) sentinel lenf nodu çıkarılmış, hastaların %61’inde sentinel lenf nodu pelviste çift taraflı saptanmıştır. Çalışmanın üzerinde durduğu esas noktalar; tekniklerin sentinel lenf

nodunu saptama oranları ve sensitiviteyi olmuştur. Periservikal enjeksiyon tekniği kullanımının sentinel lenf nodu saptama oranını__ anlamlı derecede arttırdığı (p=0,031), histeroskopik enjeksiyon tekniği kullanımının ise sentinel lenf nodu saptama oranını azalttığı bulunmuştur (p=0,045). Subserozal enjeksiyon tekniğinin ise sensitiviteyi sınırdan anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir (p=0,049). Ancak meta-analizde tekniklerin ayrı ayrı sentinel lenf nodunu saptama oranları, sensitiviteyi verilmemiş, yanlış negatiflik oranları açısından karşılaştırma yapılmamıştır. Yine her 3 yöntemin para-aortik bölgede sentinel lenf nodu saptama oranları verilmemiş ve yorum yapılmamıştır. (118)

Biz çalışmamızda teknesyum 99m radyokolloid madde ile birlikte metilen mavisini servikse enjekte ettik. Vakaların tamamında sentinel lenf nodunu tespit ettik. (saptama oranı %100). Çalışmamızda yanlış negatif sonuç görülmedi. Bu yöntemin metastaz olan tüm hastaları minimal invaziv yöntemle saptadığını görmekteyiz. Testin sensitivite, spesifite, negatif belirleyicilik değeri ve tanısal gücü %100 saptanmıştır. Böylece gereksiz yapılan sistemik lenfadenektominin önüne geçilebilir. Bu sonuçlar bize endometrial kanserde sentinel lenf nodunu belirlemede en uygun yöntemin, radyokolloid madde ve mavi boyayı kombine olarak servikal enjeksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Fransa'da 9 merkezde yapılan ve 2011 yılında yayınlanan SENTI-ENDO çalışmasında endometrial kanserli hastalarda servikse radyokolloid ve mavi boya enjekte edilerek 125 hastanın 111 tanesinde (%89) sentinel lenf nodu bulunmuş, sensitivite %84 ve yanlış negatiflik oranı %3 olarak saptanmıştır. Bu 111 hastanın 34'ünde (%31) sentinel lenf nodları tek taraflı, 77'sinde (%69) çift taraflı saptanmıştır. 5 hastada (%5) para-aortik bölgede sentinel nod saptanmış, izole para-aortik sentinel nod saptanmamıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisinin erken evre, düşük ve orta riskli endometrial kanserlerde lenfadenektomiye alternatif olabileceği belirtilmiştir. Yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda pelvisin her iki tarafında da ayrı ayrı sentinel lenf nodu belirlenemiyor ise total pelvik lenfadenektomi yapılması önerilmiştir. (106)

Khoury-Collado ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial kanserli 266 hastaya yine servikal enjeksiyonla teknesyum 99m radyokolloid ve mavi boya kombine verilmiş. Mavi boya serviksin saat 3 ve 9 hizalarına, 1 cm³ derine (1-2 cm) ve 1cm³ yüzeyele (2-3 mm) olmak üzere toplam 4 cm³ verilmiş. Verilen teknesyum 99m sulfur kolloid miktarı ise çalışmada belirtilmemiş.

Sentinel lenf nodu 223 hastada (%84) saptanmıştır. Bu hastaların 74'ünün (%33) tek taraflı (41 sağ / 33 sol), 149'unun (%67) çift taraflı olduğu görülmüştür. 13 (%6) periaortik sentinel lenf nodundan 2 (%1) tanesinin izole olduğu (pelvik bölgede sentinel lenf nodu olmadan sadece para-aortik bölgede saptanan) saptanmıştır. Sentinel lenf nodunda non-sentinel lenf noduna oranla 3 kat daha fazla metastaz saptanmış. Bu sonucun endometrial kanserli hastalarda lenfatik yayılımı belirlemede kullanılabileceği ileri sürülmüştür. (107)

Bizim çalışmamızda da yukarıda verilen her 2 çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde SLN hastaların %66,7 oranında pelvisin her iki tarafında , %33,3 oranında tek tarafında saptanmıştır. Paraaortik bölge yerleşimli SLN sadece 1 hastada %4,1 oranında belirlenebilmiştir.

Niikura ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada histeroskopik yöntemle radyokolloid ve mavi boya peritümöral endometriuma kombine verilmiş, 28 hastanın 23'ünde (%82) toplam 71 sentinel lenf nodu saptanmıştır. 5 (%22) hastada sentinel lenf nodu yalnızca pelvik bölgede, 3 (%13) hastada yalnızca paraaortik bölgede ve 15 (%65) hastada pelvik ve paraaortik bölgede saptanmıştır. Toplam 18 (%78) hastada para-aortik bölgede sentinel lenf nodu saptanmıştır. Bu hastalardan 12 tanesinde inferior mezenterik arterin üzerinde bulunmuştur. Sentinel lenf nodu en fazla sol dış iliak bölgede (12/71, %17) saptanmıştır. Erken evre endometrium kanserli hastalarda sentinel lenf nodunu belirlemede bu yöntemin yararlı olduğu belirtilmiştir. Lenf nodu metastazını saptamadaki sensitivite ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. Bu yöntemin periaortik SLN'nu belirleme oranı daha fazla bulunmuştur. Yanlış negatif sonuç bulunmamıştır. İntraoperatif subserozal enjeksiyon tekniğiyle sentinel lenf nodu belirleme işlemi yapan Burke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da para-aortik bölgede fazla sayıda (12/31, %38,7) sentinel lenf nodu tespit edilmiştir. (104) Niikura ve arkadaşları bunun nedenini, verilen maddenin endometriuma ulaşarak buradan kanser hücreleri gibi doğal lenfatik yolları kullanarak lenf nodlarına ulaşması olarak açıklamaktadır. (113)

Perrone ve arkadaşlarının 2008 yılında teknesyum 99m radyokolloid kullanarak yaptığı bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış. İlk gruba radyokolloid madde servikse enjekte edilmiş. İkinci grupta ise histeroskopik yöntemle tümör etrafına enjekte edilmiş. İlk yöntemle hastaların %70'inde ikinci yöntemle %65'inde sentinel nod tespit edilmiştir. Servikal enjeksiyon grubunda para-aortik bölgede sentinel lenf nodu tespit

edilemezken histeroskopi grubunda 2 (%18,2) hastada tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak histeroskopik enjeksiyonun uterus korpusunun drenajını tam olarak taramaya izin vermesi olduğu yorumu yapılmıştır. (119)

SENTİ-ENDO çalışmasında servikal enjeksiyonla %5, Khoury-Collado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikal enjeksiyonla %6, Niikura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histeroskopik submukozal enjeksiyonla %78 ve Perrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikal enjeksiyonla %0, histeroskopik submukozal enjeksiyonla %18,2 para-aortik sentinel lenf nodu saptanmıştır. Biz çalışmamızda servikal enjeksiyon tekniğiyle 24 hastadan sadece 1'inde (%4,2) para-aortik sentinel lenf nodu tespit ettik. Servikal yol ile paraaortik yerleşimli SLN belirleme ne yazık ki yetersiz kalmaktadır.

Ancak, Abu-Rustum ve arkadaşlarının 2009 yılında endometrial kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada 8 veya daha fazla pelvik lenf nodu çıkarılan 640 hastadan sadece 7 (%1) tanesinde pelvik lenf nodlarında metastaz olmaksızın izole para-aortik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu 7 hastanın 3'ü grade 3, 2'si grade 2 ve 2'si grade 1 saptanmıştır. Pelvik lenf nodu metastazı saptanan 113 hastanın ise 61'inde (%54) para-aortik lenf nodu metastazı da saptanmıştır. (120) Boronow ve arkadaşları da erken evre ve düşük grade'li olgularda pelvik lenf nod metastazını %3-5 oranında bulmuşlardır. (3)

Mariani ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada 612 endometrial kanser hastasında pelvik lenf nodu metastazı yokken izole para-aortik lenf nodu metastazı %2 iken pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda bu oran %47 olarak saptanmıştır. (121) Görüleceği gibi, izole paraaortik lenf metastaz oranı düşüktür. Pelvik lenf metastazı saptanan hastaların yaklaşık yarısında da paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttur.

Yine Abu-Rustum ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı, 42 grade 1 endometrial kanserli hastada SLN belirlenmesi için yaptığı çalışmada radyokolloid madde ve mavi boya servikse verilmiştir. Teknesyum 99m sulfur kolloid saat 3 ve 9 hizasına servikal stroma 0,1-0,5 mci ve mavi boya yine aynı bölgeye birer cc olmak üzere toplam 2 cc stroma içerisine enjekte edilmiştir. Kombine yöntemle 36 (%86) hastada 145 sentinel lenf nodunu tespit edilmiş, ortalama 3 (1-14) sentinel ve 14,5 (4-55) non-sentinel lenf nodu çıkarılmıştır. Sentinel lenf nodlarının en fazla tespit edildiği lokalizasyonlar; sağ obturator (30, %21), sol internal iliak (27, %19), sağ internal iliak

(25, %17) ve sağ eksternal iliak (22, %15) bölgelerdir. Sentinel lenf nodlarının 58 (%40) tanesi sağ hemipelviste, 55 (%38) tanesi sol hemipelviste, 4 (%3) sağ paraaortik ve 1 (%0,7) tanesi sol paraaortik bölgede saptanmıştır. SLN tespit edilen 36 hastanın 4 (%11) tanesinde sentinel lenf nodunda metastaz tespit edilmiştir. Bu 4 hastanın 3'ünde non-sentinel lenf nodlarında metastaz yokken 1'inde 1 non-sentinel lenf nodunda daha metastaz saptanmıştır. Yanlış negatif vaka (SLN metastaz yokken, non-sentinel lenf nodunda metastaz) saptanmamıştır. Bu yöntemin grade 1 endometrial kanserli hastalarda uygulanabilir ve makul bir yöntem olduğunu, sentinel lenf nodu belirlenemeyen yaklaşık %15'lik grup için ise regional lenfadenektominin altın standart olarak kalacağını belirtmiştir. (122)

Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodları 5 (%20,8) hastada toplam 8 (8/68, %11,8) lenf nodu olmak üzere sadece sağ hemipelviste, 3 (%12,5) hastada toplam 5 (5/68, %7,4) lenf nodu olmak üzere sadece sol hemipelviste ve 16 (%66,7) hastada da toplam 55 (55/68, %80,9) sentinel lenf nodu olmak üzere çift taraflı olarak saptandı. Lokalizasyon olarak en fazla sağ eksternal iliak (%26,4), sol internal iliak (%22) ve sağ obturator (%16,8) bölgelerde saptandı. İzole para-aortik sentinel lenf nodu saptanmayıp, hastaların birinde pelvik bölgeyle beraber 1 tane para-aortik sentinel lenf nodu saptandı (%1,5). Bu sonuçlar literatürdeki hemen hemen aynı yöntemi kullanan benzer çalışmalardan farklı değildir. (122)

Mais ve arkadaşları 2010 yılında 34 hastayla yaptıkları bir çalışmada servikal patent blue enjeksiyonuyla sentinel lenf nodu belirlemede laparoskopik cerrahiyle laparatomiyi karşılaştırmış, laparoskopik yöntemde sentinel lenf nodunun tespitini anlamlı olarak daha fazla (%82 ve %41) bulmuştur. Bu durumu mavi boyanın servikal enjeksiyonuyla sentinel lenf nodunun intraoperatif değerlendirilmesi arasında geçen sürenin laparoskopide daha kısa olmasına ve sentinel lenf nodunun mavi boyalı kaldığı süre içerisinde yakalanmasına bağlamıştır. Mais ve arkadaşları, Levenback ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları, servikal enjeksiyondan 5-16 dakika sonra intraoperatif mavi boyalı sentinel lenf nodlarının görülebildiği ve 9-30 dakika mavi boyalı olarak kaldığını bildiren çalışmanın (123) bu hipotezi desteklediğini iddia etmişlerdir. Çalışmada metastaz saptanan 6 hastanın sadece 3 tanesinde sentinel lenf nodu doğru olarak bulunurken 3 hastada ise sentinel lenf nodu bulunamamıştır. Lenf nodu metastazı olan ve sentinel lenf nodu tespit edilen 3 hastanın 2 tanesi laparoskopi, 1 tanesi laparotomi ile tespit edilirken lenf nodu metastazı olan ve sentinel lenf nodu

belirlenemeyen 3 hastanın 2 tanesine laparoskopi, 1 tanesine laparotomi ile sentinel lenf nodu belirlenmesi işlemi uygulanmıştır. (124) Biz çalışmamızda laparoskopi ve laparotomide mavi boya ile boyanma oranları açısından anlamlı fark saptamadık.

Sonuç olarak; klinik evre I, düşük grade'li endometrial kanserli hastalarda ¹⁸F-FDG PET/CT'de metastaz saptanmayan ve radyokolloid madde ve mavi boyanın servikal enjeksiyonu tekniğiyle uygulanan kombine sentinel lenf nodu belirleme işleminde, sentinel lenf nodu/nodlarının frozen incelemesinde metastaz saptanmayan hastalarda sistemik lenfadenektomi yapılmayabilir. Ancak, servikal enjeksiyon ile paraaortik SLN belirleme oranının düşük olması nedeni ile izole paraaortik lenf nod metastazlarını atlama olasılığı unutulmamalıdır. Ancak erken evre ve düşük grade'li olgularda pelvik lenf nodu metastazı zaten düşük olduğundan ve dolayısı ile bu olgularda paraaortik lenf metastaz oranı da oransal olarak çok daha az olacağından, servikal enjeksiyon ile SLN belirlemesi işlemi düşük risk grubu hastalar için çok daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90
- 2- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300
- 3- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1984;63:825-32,
- 4- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(suppl):2035-2041.
- 5- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Nov* 2006;95(Suppl. 1): S105–43.
- 6- ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Aug* 2005;106(2):413–25.
- 7- Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum N, et al. Uterine neoplasms. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw May* 2009;7(5):498–531.
- 8- Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *BR J Obstet Gynaecol.* 1989;96:889-892.
- 9- Pecorelli S, Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009 May;105(2):103-4.
- 10- Walsh CS, Karlan BY. Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *J Natl Cancer Inst Dec 3* 2008;100(23):1660–1.
- 11- Jeong NH, Lee JM, Lee SK. Current status in the management of uterine corpus cancer in Korea. *J Gynecol Oncol Sep* 2010;21(3):151–62.
- 12- Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 (Jan. 10);373(9658):125–36.
- 13- Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage

endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 (Dec. 3);100 (23):1707–16.

14- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(9):640-9.

15- Kodama J, Seki N, Ojima Y. Risk factors for early and late postoperative complications of patient with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(2):222-6.

16- Signorelli M, Guerra L, Buda A, et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: Detection of pelvic nodal metastases. *Gynecologic Oncology* 2009;115:231–235.

17- Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:546-51.

18- Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.

19- Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the concensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22,2001, Philedelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94(10):2542-51.

20- Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):100-3.

21- Delpech Y, Coutant C, Morel O, et al. Value of sentinel lymph node procedure in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(7-8):618-24.

22- Delpech Y, Cortez A, Coutant C, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Surg Oncol* 2007;18(11):1799-803.

23- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.

24- Colombo N, Preti E, Landoni F. Endometrial cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi35-9.

25- Cancer Research UK CancerStats:corpus uteri cancer. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/> (accessed Aug 5, 2008)

26- Boyle P, Leon ME, Maissonneuve P, Autier P. Cancer control in women. Update 2003. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83(suppl 1):179-202.

- 27- Cancer facts and figures 2008. American Cancer Society; Atlanta: 2006. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/resuts_single/sect_01_table.01.pdf (accessed Aug 5, 2008).
- 28- Sant M, Aareleid T, Berrino F. EUROCare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94- result and commentary. *Ann Oncol.* 2003;14(suppl 5):v61-118.
- 29- Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer control.* 2009;16:14-22.
- 30- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1127-35.
- 31- Kaaks R, Lukanova A, Kurser MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
- 32- Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366:491-505.
- 33- Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579-91.
- 34- Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:23-9.
- 35- Uccella S, Mariani A, Wang AH, Vierkant RA, Robien K, Anderson KE, Cerhan JR. Dietary and supplemental intake of one-carbon nutrients and the risk of type 1 and type 2 endometrial cancer: a prospective cohort study. *Ann Oncol.* 2011 Feb 15.
- 36- Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden) *Cancer Causes Control* 11:185-92 2000.
- 37- MacMahon B, Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129.
- 38- Sorosky JJ. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008;111:436-47.
- 39- Uccella S, Mariani A, Wang AH, et al. Dietary and supplemental intake of one-carbon nutrients and the risk of type 1 and type 2 endometrial cancer: a prospective cohort study. *Ann Oncol.* 2011 Feb 15.
- 40- Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:427-33.

- 41- Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, et al. Progestins suppress estrogen-induced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) subtypes in uterine endometrial cancer cells. *Cancer Letters* 1999;141:63-71.
- 42- Salmi A, Carpen O, Rutanen E. The association between c-fos and c-jun expression and estradiol and progesterone receptors is lost in human endometrial cancer. *Tumour Biology* 1999;20:202-11.
- 43- Fujimoto J, Hori M, Ichigo S, Morishita S, Tamaya T. Estrogen induces expression of c-jun and c-fos via activation of protein kinase C in an endometrial cancer cell line and fibroblast derived from human uterine endometrium. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:109-18.
- 44- Crowe DL, Brown TN, Kim R, Smith SM, Lee MK. A c-fos/Estrogen receptor fusion protein promotes cell cycle progression and proliferation of human cancer cell lines. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000;3:243-8.
- 45- Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Human Pathology* 2002;33:386-91.
- 46- Heinonen PK, Isola J, Kuoppala T. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors and DNA flow cytometry in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:169-73.
- 47- Sakamoto T, Eguchi H, Omoto Y, et al. Estrogen receptor-mediated effects of tamoxifen on human endometrial cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002;192:93-104.
- 48- Kuwashima Y, Kurosaki M, Kobayashi Y, et al. Tamoxifen mediated human endometrial carcinogenesis may not involve estrogenic pathways: a preliminary note. *Anticancer Research* 1996;16:2993-6.
- 49- Berchuck A, Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer* 1995;76:2034-40.
- 50- Esteller M, Xercavins J, Reventos J. Advances in the molecular genetics of endometrial cancer (review). *Oncology Reports*. 1999;6:1377-82.
- 51- Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, et al. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998 Jun 5;280(5369):1614-7.

- 52- Gu J, Tamura M, Yamada KM. Tumor supressor PTEN inhibits integrinand growth factor-mediated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling pathways. *J Cell Biol.* 1998 Nov 30;143(5):1375-83.
- 53- Matsushima-Nishiu M, Unoki M, Ono K, et al. Growth and gene expression profile analysis of endometrial cancer cells exprssing exogenous PTEN. *Cancer Research* 2001;61:3741-9.
- 54- Zhu X, Kwon CH, Schlosshauer PW, et al. PTEN induces G(1) cell cycle arrest and decreas cyclin D3 levels in endometrial carcinoma cells. *Cancer Researc* 2001;61:4569-75.
- 55- Salvesen HB, Stefansson I, Kalvenes MB, et al. Loss of PTEN expression is associated with metastatic disease in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002;94:2185-91.
- 56- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In:Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Germany: IARCPress :217-257, 2003.
- 57- Zaino RJ, Kurman RJ. Squamous differantiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:154-71.
- 58- Zaino RJ, Kurman RJ, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293-2302.
- 59- Sutton GP, Brill L, Michael H, et al. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27:294-304.
- 60- Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:328-35.
- 61- Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J SurgPathol* 1982;6:93-108.
- 62- Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):287-90.
- 63- Silva EG, Jenkins R. Serous carcinoma in endometrial polyps. *Mod Pathol* 1990;3:120-8.
- 64- Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600-610

- 65- Christophenson WM, Alberhasky RC, Connely PJ. Carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511-23
- 66- Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990;36:321-6
- 67- Levi F, Franceschi S, Negri E, et al. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:3575-81.
- 68- Dove-Edvin I, Box D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1708-12.
- 69- Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:74-80.
- 70- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-72.
- 71- Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, et al. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1259-64.
- 72- Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long term use of postmenopausal estragen and progestin hormones therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(139):e1-7.
- 73- Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, et al. Endometrial cancer in postmenopausal women using estrogen-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1197-204.
- 74- Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. Predictors of vaginal relapse in stage 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:820-7.
- 75- Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95:120-6.
- 76- Willson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-26.
- 77- Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989;32:288-91).

- 78- Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factor associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-9.
- 79- Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:979-82.
- 80- Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:9-32.
- 81- Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-4.
- 82- Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:188-96.
- 83- Connor JP, Andrews JI, Anderson B, et al. Computed tomography in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:692-6.
- 84- Amid A, Secehing J, et al. PET/CT in gynecologic cancer: present applications and future prospects- a clinicians perspective. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38:1-21.
- 85- Patel CN, Goldstone AR, Chowdhury FU, et al. FDG PET/CT in oncology: 'raising the bar'. *Clin Radiol* 2010;65:522-35.
- 86- Von Sculthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET /CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006;238:405-22.
- 87- Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1529-36.
- 88- Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterin cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone. *Ann Nucl Med* 2011;25:511-9.
- 89- Suzuki R, Miyagi E, Takahashi N, et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evalution of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(4):890-6.
- 90- Picchio M, Mangili G, Samanes Gajate AM, et al. High-grade endometrial cancer: value of [¹⁸F]FDG PET/CT in preoperative staging. *Nucl Med Commun* 2010;31:506-12.

- 91- Nakamura K, Hongo A, Kodama J, et al. The measurement of SUVmax of the primary tumor is predictive of prognosis for patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:82-7.
- 92- Cabanas RM. An approach for the treatment of the penil carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 93- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
- 94- Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-92.
- 95- Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:482-6.
- 96- Maruyama K, Sasako M, Kinosita K, et al. Can sentinel node biopsy indicate rational extend of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:149-57.
- 97- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
- 98- Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002;43(6):811-27.
- 99- Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42(8):1198-1215.
- 100- Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J.* 2001 May-Jun;7(3):181-3.
- 101- Giladi AM, Kasten SJ. Anaphylactic-like reaction to methylene blue: case report and review of perioperative hypersensitivity reactions. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jul;130(1):98e-105e.
- 102- Reyes F, Noelck M, Valentino C, et al. Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature. *J Cancer.* 2010 Dec 8;2:20-5.
- 103- Gasper HR. (2012) Surgical anatomy in pelvic gynecologic oncology. Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P. (eds) *Textbook of Gynaecological Oncology*, Güneş Publishing, Ankara, 505-516.

- 104: Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996 Aug;62(2):169-73.
- 105- Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, et al. Single photon emission tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010;117:59-64.
- 106- Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicenter study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
- 107- Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel Lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251-4.
- 108- Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 873–878.
- 109- Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-23.
- 110- Maggi R, Lissoni A, Spina A et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266–271.
- 111- Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.
- 112- Pelosi E, Arena V, Baudino B et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nuclear Medicine Communications*, 2003, 24, 971-75.
- 113- Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:669-74.
- 114- Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):282-8.

- 115- Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patient with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):486-92.
- 116- Nayot D, Kwon JS, Carey MS, et al. Does preoperative positron emission tomography with computed tomography predict nodal status in endometrial cancer? A pilot study. *Curr Oncol*. 2008;15(3):123-5.
- 117- Van Oostrum NHM, Makar APH, Van Der Broecke R. Sentinel node procedures in gynecologic cancers: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Feb;91(2):174-81.
- 118- Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-27.
- 119- Perrone AM, Casadio P, Formelli G, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:62-7.
- 120- Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph node. *Gynecol Oncol* 2009;115:236-8.
- 121- Mariani A, Keeney GL, Aletti G, et al. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):833-8.
- 122- Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Tascar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163-9.
- 123- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):688-93.
- 124- Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, et al. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:408-12.