

Endometrium kanserinde metastatik lenf nodu bölgesine göre cerrahi patolojik faktörlerin değişimi

Taner Turan¹, Gökhan Açmaz², Sezin Ertürk¹, Burcu Gündoğdu¹, Nejat Özgül¹, Nurettin Boran¹, Gökhan Tulunay¹, Ö. Faruk Demir³, M. Faruk Köse¹

ÖZET:

Endometrium kanserinde metastatik lenf nodu bölgesine göre cerrahi patolojik faktörlerin değişimi

Amaç: Bu çalışmanın amacı endometrium kanserinde cerrahi ve patolojik risk faktörlerini incelemek ve iki endometrium kanserli grupta; sadece pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarla, para-aortik +/- pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların cerrahi ve patolojik risk faktörleri açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Hastalar FIGO 1988 kriterlerine göre evrelendirildi. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik lenfadenektomi+omentum biyopsisi şeklindedir. Bu çalışmada sol renal ven seviyesine kadar sistematik lenfadenektomi yapılmış olan ve evre IIIC-IVB endometrium kanseri tanısı almış olanların orijinal patolojileri tarandı. Toplam 46 hasta çalışmaya alındı

Bulgular: Hastaların yaşı ortalama 56.9 yılı. Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 61.7'idi. Para-aortik bölgeden ortalama 20.9 ve pelvik bölgeden ortalama 41.1 lenf nodu çıkarıldı. Hastaların 40'ında pelvik ve 27'sinde para-aortik lenf nodu metastazı (PALNM) mevcuttu. Bunların 19'unda sadece pelvik, altısında sadece para-aortik ve 21'inde pelvik ve PALNM mevcuttu. Sadece pelvik lenf nodu metastazı olanlarla, PALNM'si olanlar arasında lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) haricinde cerrahi-patolojik risk faktörleri benzerdi. Tümörün para-aortik bölge lenf nodlarına yayıldığı grubun %84.2'sinde, sadece pelvik bölge lenf noduna yayılan grubunsa %50'sinde LVSI'n olduğu saptandı (p=0.035). Bunun yanı sıra para-aortik bölgede tümörü olan hasta grubunun %25.9'unda tuba uterinaya metastaz ve peritoneal sitolojide tümöral hücreler mevcutken diğer grupta bu oran %10.5'ti (p=0.195). Yaş, tümör boyutu ve çıkarılan lenf nodu sayısı benzerdi.

Sonuç: Endometrium kanserinde hastalığın para-aortik bölgeye yayıldığı olgularda sadece pelvik lenf nodu metastazı olan hastalara göre prognozu etkileyecek cerrahi-patolojik faktörler LVSI haricinde değişmemektedir. LVSI, PALNM için en önemli cerrahi ve patolojik risk faktörüdür. LVSI varlığında, para-aortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Endometriyal tümör, lenfatik metastaz, risk faktörü

ABSTRACT:

The comparison of surgical pathologic factors according to metastatic lymph node region in endometrial cancer

Objective: Aim of this study was; investigation of surgical and pathological risk factors in endometrial cancer and comparison of two groups for surgical and pathological risk factors; endometrial cancer patients with isolated pelvic lymph node (LN) metastasis and endometrial cancer patients with para-aortic +/- pelvic LN metastasis.

Materials and Methods: The cases were staged according to the FIGO 1988 criteria. As standard procedure, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, systematic lymphadenectomy and omental biopsy were performed for surgical staging. In this study; we examined pathologic results of endometrial cancer patients at the stage of IIIC-IVB and we examined pathologic results of endometrial cancer cases with pelvic and para-aortic lymphadenectomy up to left renal vein. Forty-six patients were included.

Results: The mean age of patients was 59.6 years. The mean number of lymph node removed was 61.7. The harvested lymph node was 20.9 for para-aortic region and 41.1 for pelvic region. 40 had pelvic and 27 had para-aortic LN metastasis. 19 cases had only pelvic, six had only para-aortic and 21 had pelvic and para-aortic LN metastasis. The surgical risk factors were similar between the groups, except the presence of lymphovascular space invasion (LVSI). LVSI was detected in 84.2% of cases with para-aortic LN metastasis, but in only 50% of cases in which metastasis were isolated pelvic LN metastasis (p= 0.035). 25.9% of the patients with para-aortic LN metastasis had tubal metastasis and positive peritoneal cytology. This ratio was 10.5% in other group. Age, size of tumor and number of removed lymph nodes were similar between groups.

Conclusion: The surgical and pathologic factors affecting prognosis didn't differ, except for LVSI, in patients with para-aortic LN metastasis compared patients with isolated pelvic LN metastasis. LVSI is the most important surgical and pathologic risk factor for PALNM. In the presence of LVSI, para-aortic lymph node dissection should be performed.

Key words: Endometrial neoplasm, lymphatic metastasis, risk factors

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(3):75-79

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara-Türkiye

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri-Türkiye

³Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Gökhan Açmaz, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Kayseri-Türkiye

Telefon / Phone: +90-535-654-0703

E-posta / E-mail: gokhanacmaz@myynet.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
9 Nisan 2011 / April 9, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
2 Haziran 2011 / June 2, 2011

GİRİŞ

Endometrial kanser kadın genital kanserleri içinde en sık görülenidir. Yeni teşhis edilen kanserlerin %6'sının, kansere bağlı ölümlerin %3'ünün nedeninin endometrium kanseri olduğu bildirilmektedir (1). 1988 yılına kadar klinik olarak evrelendirilen endometrium kanseri, bu tarihten sonra cerrahi olarak evrelendirilmektedir (2). 2009 yılında FIGO cerrahi evrelendirmeyi revize etmiştir (3). Total histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve seçili olgularda pelvik ve para-aortik lenfadenektomi bugün uygulanan standart evrelendirme cerrahisi prosedürüdür (4).

Cerrahi ve patolojik faktörlerin, para-aortik lenf nodu metastazına (PALNM) olan etkisi konusunda görüş ayrılıkları vardır. Kimi yazarlar endometrial kanserde evre, myometrial invazyon, servikal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu (lymphovascular space invasion [LVSI]) ve özellikle ileri evrelerde histolojik tip gibi cerrahi ve patolojik faktörlerin PALNM için belirleyici olduğunu buna karşın grade'in ilişkisi bulunmadığını savunmaktadırlar (5). Buna karşın PALNM'de grade'in belirleyici ancak histolojik tip ile ilgisinin bulunmadığını bildiren araştırmacılar da vardır (6).

Özellikle ileri evre endometrium kanserinde, para-aortik bölge küratif cerrahinin tam uygulanabilmesi için önem taşımaktadır. Tedavi edilmiş olgularda ise nükslerin geliştiği bölge olması açısından önemli olabilmektedir (7). Ayrıca başlangıçta cerrahi ve/veya radyoterapi gibi hangi tedavinin uygulanacağını belirlenmesi konusunda cerrahi ve patolojik risk faktörlerinin bilinmesi önemlidir.

Bu çalışmanın amacı; endometrium kanserinde cerrahi ve patolojik risk faktörlerini inceleyerek, endometrium kanserli olgularda sadece pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların, para-aortik +/- pelvik lenf nodu metastazı olan hastalarla cerrahi ve patolojik risk faktörleri açısından karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar FIGO 1988 kriterlerine göre evrelendirildi. Kliniğimizde intraoperatif patoloji sonucu endometrioid adenokanser harici hücre tipi olan, grade

düzeyi 2 veya 3 olan, myometrial invazyonu $\geq 1/2$ olan ve tümör boyutu 2cm'den fazla olan hastalara evrelendirici cerrahi uygulanmaktadır. Ayrıca preoperatif dönemdeki patoloji sonucu grade 3 veya yüksek riskli hücre tipi tanısı ve intraoperatif olarak gross patolojisi olanlar doğrudan evrelendirilmektedir. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik lenfadenektomi + omentum biyopsisi şeklinde uygulandı. Servikal invazyon durumunda tip II radikal histerektomi yapıldı. İntraoperatif makroskopik patoloji varlığında sitoredüktif cerrahi teknikleri uygulandı. Çalışma, 2008 Helsinki insan hakları deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Bu çalışmada sol renal ven seviyesine kadar sistematik lenfadenektomi yapılmış olan ve evre IIIC-IVB endometrium kanseri tanısı almış olan hastaların orijinal patolojileri tarandı. Para-aortik bölgeden en az 10 ve pelvik bölgeden en az 15 lenf nodu çıkartılmış olan hastalar ve para-aortik bölgeden 10'un altında lenf nodu çıkartılmış ancak metastatik lenf nodu saptanmış toplam 46 çalışmaya alındı. Cerrahi olarak evrelendirilenler çalışmaya alındığından, çalışma grubunu lenf nodu metastazı açısından yüksek risk taşıyan hasta grubu oluşturmaktaydı.

İstatistiksel değerlendirmede Chi-square ve Anova Table Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin <0.05 olması kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubun yaş ortalaması 59.6 yıl (38-81, median: 59) ve tümör boyutu en geniş yerinde ortalama 45.6mm'ydı (10-80, median 50). Hastaların 40'ında pelvik ve 27'sinde PALNM mevcuttu. Bunların 19'unda sadece pelvik, altısında sadece para-aortik ve 21'inde pelvik ve PALNM mevcuttu. Hücre tipi hastaların 31'inde endometrioid karsinomdu. Grade düzeyi 14 hastada 1, 12 hastada 2 ve 20 hastada 3'tü. Hastaların birinde myometrial invazyon yokken dört hastada serozada tümör saptandı. Tümörün 22 hastada serviksi, 23 hastada lenfovasküler alanı invaze ettiği, 10 hastada overe, dokuz hastada tuba uterinaya ve dört hastada üst abdomene yayıldığı görüldü. Hastaların dokuzunda peritoneal sitoloji sonucu pozitif. Cerrahi patolojik faktörler Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Genel özellikler

Parametre		n	%
Hücre tipi	Endometrioid	31	67.4
	Berrak hücreli	5	10.9
	Seröz	9	19.6
	Mikst tip	1	2.2
Grade	1	14	30.4
	2	12	26.1
	3	20	43.5
Myometrial invazyon derinliği	Sadece endometrium	1	2.2
	< ½	10	21.7
	≥ ½	31	37.4
	Serozal infiltrasyon	4	8.7
Peritoneal sitoloji	Negatif	37	80.4
	Pozitif	9	19.6
Over metastazı	Negatif	36	78.3
	Pozitif	10	21.7
Tuba üterina metastazı	Negatif	37	80.4
	Pozitif	9	19.6
Servikal invazyon	Negatif	24	52.2
	Glandüler	4	8.7
	Stromal	18	39.1
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	10	21.7
	Pozitif	23	50
	Rapor edilmemiş	13	28.3
Üst abdominal metastaz	Negatif	42	91.3
	Pozitif	4	8.7
Lenf nodu metastazı	Sadece pelvik lenf nodu	19	41.3
	Sadece para-aortik lenf nodu	21	45.7
	Para-aortik + pelvik lenf nodu	6	13

Tablo 2: Servikal invazyonun, hücre tipinin ve grade'in gruplara göre dağılım oranları (%)

Lenf nodu metastazı	Servikal invazyon		Hücre tipi				Üst abdominal metastaz		Grade		
	-	+	End	BH	Seröz	Mikst	-	+	1	2	3
Sadece pelvik	47.4	52.6	57.9	15.8	26.3	-	89.5	10.5	21.1	31.6	47.4
Para-aortik +/- pelvik	55.6	44.4	74.1	7.4	14.8	3.7	92.6	7.4	37	22.3	40.7
p	0.584		0.455				0.712		0.491		

End: Endometrioid tip, BH: Berrak Hücreli

Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 61.7'ydi (35-119, median: 58). Para-aortik bölgeden ortalama 20.9 (5-41, median: 20) ve pelvik bölgeden ortalama 41.1 (23-78, median: 38) lenf nodu çıkarıldığı saptandı.

Sadece pelvik lenf nodu metastazı olanlarla,

PALNM'si olanlar arasında LVSI haricinde cerrahi-patolojik risk faktörleri benzerdi (Tablo 2 ve Tablo 3). Tümörün para-aortik bölge lenf nodlarına yayıldığı grubun %84.2'sinde sadece pelvik bölge lenf noduna yayılan grubunsa %50'sinde LVSI'n olduğu saptandı (p=0.035). Bunun yanı sıra para-aortik bölgede tümö-

Tablo 3: Myometrial invazyon derinliğinin, over ve tuba uterina metastazının, lenfovasküler alan invazyonunun ve peritoneal sitoloji pozitifliğinin gruplara dağılım oranı (%)

Lenf nodu metastazı	Myometrial invazyon derinliği				Over metastazı		Tuba uterina metastazı		Lenfovasküler alan invazyonu		Peritoneal sitoloji	
	Endom.	<1/2	≥1/2	Serosal invazyon	-	+	-	+	-	+	-	+
Sadece pelvik	-	26.3	73.7	-	84.2	15.8	89.5	10.5	50	50	89.5	10.5
Para-aortik +/- pelvik	3.7	18.5	6.3	14.8	74.1	25.9	74.1	25.9	15.8	84.2	74.1	25.9
p		0.259			0.412		0.195		0.035		0.195	

Endom: Endometrium

Tablo 4: Yaşın, tümör boyutunun ve çıkartılan lenf nodu sayısının gruplar arası dağılımı

Lenf nodu metastazı	Yaş, ortalama (aralık)	Tümör boyutu (mm) ortalama (aralık)	Çıkarılan lenf nodu sayısı, ortalama (aralık)	
			Pelvik	Para-aortik
Sadece pelvik	57.3 (38-76, median:56)	41.9 (10-70, median:40)	39.4 (24-78, median:38)	20.4 (9-41, median:19)
Para-aortik +/- pelvik	61.1 (47-81, median:59)	48.4 (15-80, median:50)	42.3 (23-76, median:39)	21.2 (5-41, median:21)
p	0.197	0.258	0.503	0.760

rü olan hasta grubunun %25.9'unda tuba uterinaya metastaz ve peritoneal sitolojide tümöral hücreler mevcutken diğer grupta bu oran %10.5'ti. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0.195) (Tablo 3). Yaş, tümör boyutu ve çıkartılan lenf nodu sayısı benzerdi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Literatürde endometrium kanseri ile cerrahi ve patolojik risk faktörlerinin ilişkisi pek çok defa incelenmiştir. Bu faktörler şimdiye kadar tartışma konusu olmuş, çalışma tasarımlarının farklılıklarına bağlı olarak değişik sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada sadece ileri evrede bulunan endometriyum kanserli olguların, lenf nodu metastazı varlığında cerrahi ve patolojik risk faktörleri ele alınmıştır. Bu faktörlerin önemi bilhassa ileri evrede bulunan hastalarda, sağ kalım ile ilişkisi incelenerek açıklanmaya çalışılmıştır. Watari ve arkadaşları ileri evre endometriyum kanserli olgularda beş yıllık sağ kalımın; para-aortik bölge lenf nodu tutulumu saptanmayan veya bir metastatik nod saptanan ve minimal LVSI varlığında % 93.3'e ve orta derecede LVSI varlığında % 62,6'ya düştüğü buna karşın iki veya daha fazla lenf nodu

metastazı ve ciddi LVSI varlığında %20'ye gerilediği bildirilmiştir (8). Nomura ve arkadaşlarının yaptığı (n=841) ve endometrium kanserinde PALNM'yi belirleyebilecek cerrahi-patolojik risk faktörlerinin incelendiği çalışmada, tümör grade düzeyinin, myometrial invazyon derinliğinin, servikal invazyonun, adneksiyal metastazın ve LVSI'un etkili olduğu, buna karşın peritoneal metastazın, yaşın ve hücre tipinin önemli olmadığı gösterildi (9).

Fotopoulou ve arkadaşlarının orta ve yüksek riskli 62 endometrial kanser olgusunda LVSI varlığının, tümör grade derecesinin, seröz hücre tipinin ve inkomplet rezeksiyonun lenf nodlarına tümörün yayılımını belirlediğini gösterdi. Ancak bu araştırmada sadece 13 hastada lenf nodu pozitif olup, yeterli cerrahi yapılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Ayrıca olguların %56.3'ünü evre I hastalar oluşturmaktadır (6). Mariani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 566 olgunun 342'sinde pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Yapılan univaryant analizde; para-aortik tutulum servikal invazyon, adneksal yayılım, grade, pozitif peritoneal sitoloji, myometrial invazyon, tümör büyüklüğü, endometrioid olmayan hücre tipi, pozitif pelvik lenf nodu ve LVSI ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan analizinde, özellikle iki bağımsız faktörün; LVSI ve pelvik lenf nodu tutulumunun, para-aortik lenf nodu pozitifliğinin tahmin edilmesinde önemli olduğunu vurgulanmıştır (10). Bu çalışmada grade 1 ve 2 olan hastaların %13'ü grade 3 olan hastaların %27'si hem pelvik hem para-aortik lenf nodu için pozitif olarak bildirilmiştir. Bu çalışma hastaların yarısından fazlasında LN metastazı olması ve sonuçları itibari ile bizim çalışmamızla korelasyon göstermektedir. Bizim çalışmamızda para-aortik lenf nodu tutulumu varlığında; servikal invazyon, adneksal tutulum, grade, pozitif peritoneal sitoloji, tümör büyüklüğü ve LVSI'nın arttığını saptandı ancak bunlardan sadece LVSI'da istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu.

Sonuç olarak; bu çalışma sadece hastalığın pelvik lenf nodlarına olmasıyla para-aortik lenf nodlarına yayılması durumunda cerrahi-patolojik risk faktörleri açısından fark olup olmadığını araştırmak üzerine dizayn edildi ve her iki grup arasında LVSI haricinde fark yoktu. Bu yüzden LVSI özellikle para-aortik LN metastazına işaret eden en önemli cerrahi ve patolojik risk faktörü olarak belirlenmiştir. İleri evre endometrial kanser vakalarında zaten para-aortik bölgeyi içine alan rutin bir değerlendirme yapılmalıdır. Dolaşımı ile erken evre endometrial kanser vakalarında veya endometrial kanser olgularında para-aortik lenf nodu diseksiyonunu gereksiz gören klinikler için, LVSI varlığı para-aortik lenf nodu diseksiyonunu düşündürmesi gereken önemli bir faktördür.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58 (2): 71-96.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Corpus cancer staging. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:190
3. Zaino, Richard J. FIGO Staging of Endometrial Adenocarcinoma: A Critical Review and Proposal. *International Journal of Gynecological Pathology*; 2009;28 (1): 1-10.
4. Barnes MN, Kilgore LC. Complete surgical staging of early endometrial adenocarcinoma: optimizing patient outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2000;10(1):3-7.
5. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65(2):82-7.
6. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(2):199-203.
7. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(2): 229-33.
8. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):651-7.
9. Nomura H, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Suzuki A, Tamada Y, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):799-804.
10. A. Mariani, Gary L. Keeney, Giacomo Aletti, Maurice J. Webb, Michael G. Haddock, and Karl C. Podratz Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination *Gynecologic Oncology* 92 (2004) 833-838.