

ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONU VE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Emine KARABÜK¹, İpek Nur Balın DÜZGÜNER¹, Hilal İLGIN¹, Soner DÜZGÜNER², Özge YÜCEL¹, Ömer Faruk DEMİR³, Taner TURAN¹, Nurettin BORAN¹, Gökhan TULUNAY¹

¹ Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkolojik Cerrahi Kliniği, Ankara

² Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

³ Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, endometrium kanserinde (EK) lenfovasküler alan invazyonunu (LVAİ) belirleyen lokal cerrahi-patolojik faktörler ve LVAİ'nin tümörün lenf noduna yayılımı üzerindeki etkisi incelendi.

Gereç ve yöntemler: Ocak 1993 - Aralık 2012 yılları arasında sistematik lenfadenektomi yapılarak evrelendirme cerrahisi uygulanmış ve tanısı evre IA-IVB EK olan 355 olgu dahil edildi. Olgulara ait cerrahi-patolojik veriler nihai patoloji raporundan elde edildi. Evreleme 2009 FIGO kriterlerine göre yapıldı. Uterin sarkom tanısı olanlar, tümörde sarkom komponenti olanlar ve çift primerli tümörü olanlar çalışma dışı bırakıldı. LVAİ hematoksilen-eozin ile boyamada damar duvarına tutunmuş tümöral hücre veya hücre kümeleri olarak tanımlandı.

Bulgular: Hastaların yaşı ortalama 59 yıl, tümör boyutu ortalama 43.4mm'ydı. Tümör tipi 279 hastada endometrioid tip ve tümör 120 hastada grade 3 düzeyindeydi. LVAİ 147 hastada (%41.4) saptandı. Hastaların 20'sinde myometriyal invazyon yokken 11'inde tümörün serozaya kadar yayıldığı belirlendi. 78 hastada servikal tutulum saptandı ve bunların 68'inde stromal invazyon mevcuttu. Tümörün 77 (%21.7) hastada lenf noduna yayıldığı ve lenfatik yayılımın 49 hastada (%13.8) paraaortik bölgede ve 64 hastada (%18) pelvik bölgede olduğu görüldü. Grade, myometrial invazyon derinliği, uterin serozal tutulum, servikal invazyon ve tümör boyutu LVAİ varlığını arttırmaktaydı. Ancak tümör tipi ve yaş LVAİ ile ilgisizdi. LVAİ tümörün lenf noduna yayılımını belirlemekteydi. LVAİ olanların %38.8'inde, olmayanların %9.6'sında lenf nodu metastazı saptandı. Her iki bölge (paraaortik ve pelvik) ayrı olarak değerlendirildiğinde LVAİ tümör metastazı açısından anlamlıydı.

Sonuç: EK nedeniyle evrelendirici cerrahi uygulananların yaklaşık %40'unda LVAİ izlenmektedir ve bunların da yaklaşık %40'unda lenfatik yayılım mevcuttur. Bu parametrenin, EK'de cerrahi şeklinin ve adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynayacağı açıktır.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, lenf nodu metastazı, lenfovasküler alan invazyonu

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Cilt: 11, Sayı: 1, Sayfa: 29-34

THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOVASCULAR SPACE INVASION AND LYMPH NODE METASTASIS IN ENDOMETRIAL CANCER

SUMMARY

Objective: Local surgical pathological factors that determine lymphovascular space invasion (LVSI) and LVSI impact on lymph node spread of tumor were investigated in endometrial cancer(EC).

Material and methods: A total of 355 patients,systematic lymphadenectomy staging surgery performed between January 1993 and December 2012,diagnosed with stage IA-IVB EC were included.Pathological data was obtained from the final pathology report.Staging was made according to FIGO 2009 criteria. Patients who had diagnosis of

Yazışma adresi: Dr. İpek Nur Balın Düzgüner. Bağcı cad. no: 98/A 06010 Keçiören Ankara

Tel: (0505) 630 28 81

e-posta: ipernurbd@hotmail.com

Alındığı tarih: 27.05.2013, revizyon sonrası alınma: 18.10.2013, kabul tarihi: 18.10.2013, online yayın tarihi: 22.10.2013

uterine sarcoma, tumors with component of sarcoma and patients with two primary tumors were excluded. LVSI was described as tumor cells or cell clusters that attached to vessel wall on hematoxylin and eosin (H&E) stain.

Results: The average age of patients was 59 years and tumor size was 43.4mm. 279 patients had tumor with endometrioid type and 120 of them had grade 3 tumor. LVSI was detected in 147(41.4%) patients. 20 of patients didn't have myometrial invasion while the tumor spread through serosa was detected on 11 patients. Cervical invasion was detected in 78 patients and there was also stromal invasion in 68 of them. Tumor spread out lymph nodes in 77 (21.7%) patients. Lymphatic invasion was at para-aortic region in 49 (13.8%) patients and in pelvic region in 64 patients (18%). Grade, depth of myometrial invasion, involvement of uterine serosa, cervical invasion and tumor size increased the existence of LVSI. However tumor type and age had no relation with LVSI. LVSI has been defining the tumor spread to lymph nodes. Lymph node metastasis was found in 38.8% of the patients who had LVSI compared to 9.6% of those without LVSI. When both regions (para-aortic and pelvic) were evaluated separately, LVSI was significant in terms of tumor metastasis.

Conclusion: LVSI was observed in 40% of patients who were staged with diagnosis of EC and the spread of lymph node was present in 40% of these patients. It is clear that this parameter will play an important role in determining adjuvant therapy and surgery type.

Key words: endometrial cancer, llymph node metastasis, lymphovascular space invasion

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2014; Vol: 11, Issue: 1, Pages: 29-34

GİRİŞ

Endometrium kanseri 2010 yılı Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de over kanserinden sonra ikinci sıklıktaki genital kanser olup kadınlarda 7. sıklıktaki malignitedir. 2010 yılında 1364 yeni endometrium kanseri olgusunun tanımlandığı ve bu tümörden dolayı 726 kişinin kaybedildiği bilinmektedir⁽¹⁾.

Tümör tipi, grade düzeyi, evre, myometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) ve servikal tutulum endometrium kanseri için prognostik değeri olan cerrahi-patolojik faktörlerdir⁽²⁾. LVAİ özellikle vulva, over, serviks, meme ve rektum kanserinde prognoz açısından önemlidir⁽³⁾. FIGO evreleme sisteminde prognostik faktör olarak kabul edilmemekle beraber, çalışmalarda LVAİ'nin endometrium kanserinde de prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir^(4,5).

Yüksek grade ve derin myometriyal invazyon retroperitoneal lenf nodu metastaz riskini arttırmaktadır^(4,6). Tümörün lenfatik ve vasküler alana yayılması, hastalığın lenf nodlarına, yakın ve uzak organ metastazlarına eğilimli olduğunu göstermesi açısından, agresif seyredeceğinin diğer bir göstergesidir^(4,6-8).

Bu çalışmada, endometrium kanserinde LVAİ ile lokal cerrahi-patolojik faktörler (tümör tipi, boyutu, grade, myometriyal invazyon derinliği, uterin serozal tutulum, servikal invazyon) arasındaki ilişki ve LVAİ'nun tümörün lenf noduna yayılımı üzerindeki etkisi incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ocak 1993 - Aralık 2012 yılları arasında evrelendirme cerrahisi uygulanmış ve nihai tanısı evre IA-IVB endometrium kanseri olan 355 olgu dahil edildi. Olgulara ait cerrahi-patolojik veriler nihai patoloji raporundan elde edildi. Evreleme 2009 FIGO kriterlerine göre yapıldı. Sistemik lenfadenektomi yapılmayanlar, nihai patoloji raporuna ulaşılamamış olanlar, nihai patolojisinde LVAİ'ni raporlanmamış olan olgular, uterin sarkom tanısı olanlar, tümörde sarkom komponenti olanlar ve çift primerli tümörü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

LVAİ hematoksilen-eozin ile boyanan ve tümörle beraber çevre sağlam dokuyu içeren kesitlerde damar duvarına tutunmuş tümöral hücre veya hücre kümeleri olarak tanımlandı. Histerektomi materyali patolojik incelemede en az dört kesitle değerlendirildi.

Kliniğimizde, frozen/section sonucuna göre mevcut kriterlerden en az biri olması halinde evrelendirme cerrahi uygulanmaktadır : (i) tümör tipi non-endometrioid adenokanser, (ii) tümör grade düzeyi ≥ 2 , (iii) myometriyal invazyon derinliği $\geq 1/2$, (iv) servikal invazyonu olan, (v) tümör boyutu > 2 cm. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + omental örnekleme (omentum biyopsisi / infrakolik omentektomi / total omentektomi) şeklindedir.

Bilateral pelvik lenfadenektomi common iliak,

eksternal iliak ve internal iliak damarların, obturator sinir gözlemlendikten sonra obturator çukuru lenfatik dokularının tamamı alınarak iskeletize haline getirilmesi şeklinde yapılmaktadır. Pelvik lenf nodları için cerrahi proksimal sınır aortik bifurkasyon ve distal cerrahi sınır derin sirkumfleks iliak vendir. Presakral bölgenin lenfatik dokusu pelvik lenf nodu bölgesi içinde tanımlanmakta ve ayrıca toplanmaktadır. Paraaortik lenfadenektomiye, üreterlerin proksimalinin izlenmesine ve over damarlarının (infundibulopelvik ligament) büyük kısmının görülmesine izin verecek şekilde, inen ve çıkan kolonun lateral kenarlarından parakolik peritondan girilerek lateral retroperitoneal alanların açılması ve inen-çıkan kolonunun mobilize edilmesiyle başlanır. Takiben çıkan kolon tarafındaki peritoneal insizyon üreter korunarak mediale ve proksimale doğru duodenuma kadar genişletilerek median retroperitoneal alan açılır. Bu alanların açılması, renal venlere kadar tüm retroperitonun gözlenmesine, aorta ve vena kava inferiorun optimal olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Sol renal vene kadar vena kava inferior ve aortanın lateral, anterior ve medial yüzlerinden lenfatik doku toplanarak aorta ve vena kava inferior iskeletize edilmektedir.

Tanımlayıcı istatistikler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanılarak yapıldı. Nominal değerler ve oranlar arasındaki farklılık Chi-Square and Anova Table Test ile değerlendirildi. Univariant analiz log rank testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ değeri anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların ortalama yaşı 59 yıldır ve 32 ile 83 yıl arasında değişmekteydi. 2009 FIGO evrelemesine göre çalışma grubunun %62.5'i evre I'deydi. Tümör boyutu ortalama 43.4mm saptandı. Tümör tipi 279 hastada (%78.6) endometrioid tipti ve 120 hastada (%33.8) grade düzeyi 3'tü. LVAİ 147 hastada (%41.4) saptandı. Hastaların 20'sinde (%5.6) myometrial invazyon yokken 11'inde (%3.1) tümörün serozaya kadar yayıldığı belirlendi. 78 hastada (%22) servikal tutulum izlendi ve bunların 68'inde stromal invazyon mevcuttu. Peritoneal sitolojide 30 hastada (%8.5) tümör hücresi görüldü. Adneksiyal tutulum 37 hastada (%10.4),

omental metastaz 22 hastada (%6.2) ve omentum, adneks ve sitoloji haricinde intraabdominal tümör yayılımı 10 hastada (%2.8) saptandı. Cerrahi-patolojik faktörlerle ilgili detaylı bilgi Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Karakteristik özellikler.

Parametre	n/Ortalama (Aralık)	% /Ortanca
Yaş	59	59 (32-83)
Tümör boyutu (mm)	43.4	40 (6-330)
2009 FIGO evre		
IA	126	35.5
IB	96	27
II	32	9
IIIA	18	5.1
IIIB	-	-
IIIC1	24	6.8
IIIC2	36	10.1
IVA	1	0.3
IVB	22	6.2
Tümör tipi		
Endometrioid	279	78.6
Berrak hücreli	18	5.1
Seröz	25	7
Adenoskuamöz	4	1.1
Müsinöz	1	0.3
Miks	19	5.4
Andiferansiye	9	2.5
Grade		
1	105	29.6
2	130	36.6
3	120	33.8
Myometrial invazyon derinliği		
İnvazyon yok	20	5.6
< 1/2	150	42.3
≥ 1/2 a	185	52.1
Uterin serozal tutulum		
Negatif	344	96.6
Pozitif	11	3.1
Servikal tutulum		
Negatif	277	78
Glandüler yayılım	10	2.8
Stromal invazyon	68	19.2
Lenfovasküler alan invazyonu		
Negatif	208	58.6
Pozitif	147	41.4
Çıkarılan lenf nodu sayısı		
Paraaortik	17.8	17 (1-55)
Pelvik	39.8	38 (4-92)
Lenf nodu metastazi		
Negatif	278	78.3
Pozitif	77	21.7
Metastatik lenf nodu yeri		
Sadece paraaortik bölge	13	3.7
Sadece pelvik bölge	28	7.9
Her iki bölge	36	10.1
Metastatik lenf nodu sayısı		
Paraaortik	5.7	2 (1-32)
Pelvik	4.9	3 (1-30)

^a: Uterin serozal invazyon dahil

Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 57.6'ydı ve 4 ile 122 arasında değişmekteydi. Bu sayı paraaortik bölge için 17.8 (aralık: 1-55) ve pelvik bölge için 39.8'di (aralık: 4-92). Hastaların 77'sinde (%21.7) lenf nodunda metastaz mevcuttu. Tümörün 49 hastada (%13.8) paraaortik bölgeye ve 64 hastada (%18) pelvik

bölgeye yayıldığı görüldü. Çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı paraaortik bölgede 5.7 (aralık: 1-32) ve pelvik bölgede 4.9'du (aralık: 1-30) (Tablo I).

Lokal cerrahi prognostik faktörlerden grade, myometriyal invazyon derinliği, uterin serozal tutulum, servikal invazyon ve tümör boyutu LVAİ varlığı ile ilişkiliydi (Tablo II). Ancak tümör tipi ve yaş LVAİ ile ilişkili değildi.

LVAİ olanlarla olmayanlarda çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayıları benzerdi (Tablo III). Tümör LVAİ varlığında belirgin olarak lenfatik alana yayılmaktaydı. LVAİ olanların %38.8'inde, olmayanların %9.6'sında lenf nodu metastazı saptandı (p<0.0001). Her iki bölge (paraaortik ve pelvik) ayrı olarak değerlendirildiğinde, LVAİ tümör metastazı açısından anlam taşımaktaydı (Tablo III). LVAİ

Tablo II: Yaş ve lokal cerrahi-prognostik faktörler ile lenfovasküler alan invazyonu ilişkisi.

Parametre		Lenfovasküler alan invazyonu		p
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Yaş 1	< 60	108 (57.4)	80 (42.6)	0.642
	≥ 60	100 (59.9)	67 (40.1)	
Tümör tipi	Endometrioid	169 (60.6)	110 (39.4)	0.146
	Non-endometrioid	39 (51.3)	37 (48.7)	
Grade	1	74 (70.5)	31 (29.5)	<0.001
	2	80 (61.5)	50 (38.5)	
	3	54 (45)	66 (55)	
Myometrial invazyon derinliği	İnvazyon yok	20 (100)	-	<0.0001
	< 1/2	110 (73.3)	40 (26.7)	
	≥ 1/2	78 (42.2)	107 (57.8)	
Uterin serozal tutulum	Negatif	207 (60.2)	137 (39.8)	0.001
	Pozitif	1 (9.1)	10 (90.9)	
Servikal invazyon	Negatif	176 (63.5)	101 (36.5)	<0.001
	Pozitif	32 (41)	46 (59)	
Tümör boyutu (mm) ¹	< 41	126 (63.3)	73 (36.7)	0.041
	≥ 41	82 (52.6)	74 (47.4)	

¹ Ortanca değer

Tablo III: Lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı ilişkisi.

Parametre		Lenfovasküler alan invazyonu		p
		Negatif Ortalama (ortanca, aralık)	Pozitif Ortalama (ortanca, aralık)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı	Paraaortik	18 (16, 1-55)	17.5 (17, 1-46)	0.643
	Pelvik	40.2 (38, 4-85)	39.2 (38, 4-92)	
Metastatik lenf nodu sayısı	Paraaortik	3.6 (2, 1-17)	6.1 (2.5, 1-32)	0.408
	Pelvik	3.1 (2, 1-13)	5.5 (3, 1-30)	
Lenf nodu metastazı (total)	Negatif	188 (90.4)	90 (61.2)	<0.001
	Pozitif	20 (9.6)	57 (38.8)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Negatif	199 (95.7)	107 (72.8)	<0.001
	Pozitif	9 (4.3)	40 (27.2)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Negatif	191 (91.8)	100 (68)	<0.001
	Pozitif	17 (8.2)	47 (32)	
Metastatik lenf nodu bölgesi	Sadece paraaortik	3 (15)	10 (17.5)	0.119
	Sadece pelvik	11 (55)	17 (29.8)	
	Her iki bölge	6 (30)	30 (52.6)	

Tablo IV: Lenfovasküler alan invazyonu ile 2009 FIGO'ya göre tümör evre ilişkisi.

Lenfo vasküler alan invazyonu	2009 FIGO Evre							
	IA	IB	II	IIIA	IIIC1	IIIC2	IVA	IVB
Yok	98 (47.1%)	57 (27.4%)	24 (11.5%)	7 (3.4%)	9 (4.3%)	7 (3.4%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)
Var	28 (19%)	39 (26.5%)	8 (5.4%)	11 (7.5%)	15 (10.2%)	29 (19.7%)	-	17 (11.6%)
p	<0.001							

olmayanlarda paraaortik bölgede metastaz oranı %4.3, pelvik bölgede %8.2'di. İstatistiksek olarak anlam taşımamakla beraber LVAİ varlığında her iki bölgede birden lenf nodu metastazının olma olasılığı lenf nodu metastazı olanlarda %30'dan (n:6/20) %52.6'ya (n:30/57) çıkmaktaydı (p= 0.119) (Tablo III).

LVAİ varlığında tümörün ileri evre olma olasılığı artmaktaydı (Tablo IV). LVAİ yokluğunda hastaların %14'ü (n=29/208) evre IIIA ve üzerindeyken bu oran LVAİ olanlarda %49'du.

TARTIŞMA

Endometrium kanserinde LVAİ varlığı %4-36 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir^(5,8-12). Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısının paraaortik bölge için 17.8 ve pelvik bölge için 39.8 olduğu bu çalışmada LVAİ %41.4 hastada saptandı. LVAİ olanlarda ve olmayanlarda çıkarılan lenf nodu sayısının benzer olduğu sunulan çalışmada, lenf nodu metastazı tümörün lenfovasküler alana yayıldığı olguların %38.8'inde, yayılmayanların da %9.6'sında belirlendi. Guntupalli ve ark. ise pelvik ve paraaortik bölge için çıkarılan ortalama lenf nodu sayısını sırasıyla 18 ve 5 olarak verdikleri çalışmada LVAİ olmayanların %5'inde tümörün lenf noduna yayıldığını saptamışlardır⁽¹³⁾. Sunulan çalışmada bu oranın daha yüksek olmasının nedenini çıkarılan lenf nodu sayısının daha fazla olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Endometrium kanserinde LVAİ diğer prognostik faktörlerle beraber tümörün lenf noduna yayılımında belirleyici özelliğe sahiptir^(3,4,6,9-11,14,15). LVAİ olanlarda lenf nodu metastazı %33-37 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir^(11,13,16). Ayrıca LVAİ lenf nodu metastaz riskinde artışın yanı sıra kötü klinik sonuçlar ile de ilişkilidir^(5,8-12,17). Bu çalışmada LVAİ varlığında tümörün ileri evrede olma olasılığının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Kötü klinik sonuç sadece tümörün lenf noduna yayılımıyla açıklanamamaktadır. Şöyle ki, tümör hücreleri öncelikle lokal yayılım kapasitesi geliştirir, sonrasında endotelial hücreler arası bağlantılardan lenfatik ve vasküler alana yayılır. Bir kez bu alana yayılım gerçekleşince, tümör hücreleri diğer bölgelere yayılım kapasitesi yani metastaz yapma yetisi kazanır⁽¹⁸⁾. Dolayısıyla LVAİ lenfatik metastazın yanında uzak hematojen yayılım ve ekstrapelvik metastaz için prognostik değere sahiptir^(8,18). Bu

nedenle, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım ile olan ilişkisi LVAİ'nin sağ kalım üzerindeki olumsuz sonuçlarını açıklayacak mekanizmadır. Watari ve ark.'nın çalışmasında LVAİ düşük sağ kalım için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır⁽⁵⁾. Tümörün lenfovasküler alana yayılmasının sağ kalım üzerine olumsuz etkisi, Watari ve ark.'nın sonucunu destekler şekilde diğer çalışmalarda gösterilmiştir (11,13,19).

Hanson ve ark. LVAİ ile yaş, myometriyal invazyon derinliği ve grade arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır⁽¹⁸⁾. Bu faktörlerin varlığında LVAİ olasılığının arttığı gösterilmiştir. Benzer sonuç Hachisuga ve ark.'nın çalışmasında da gözlenmiştir (15). Hachisuga ve ark. yaptıkları çalışmada, LVAİ'nin grade, myometriyal invazyon derinliği, servikal invazyon ve ovaryan yayılım ile ilişkisi gösterilmiştir (15). Sunulan çalışmada, diğer çalışmaları destekler şekilde LVAİ myometriyal invazyon derinliği, uterin serozal tutulum, servikal invazyon, grade ve tümör boyutu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak LVAİ yaş ve tümör tipinden bağımsızdır.

Bu çalışmanın retrospektif doğası ve patoloji preparatlarının LVAİ için tekrar değerlendirilmiş olması çalışmanın zayıf noktalarıdır. Ek olarak LVAİ tanımı patologların üzerinde henüz tam fikir birliğine varamadığı bir problemdir. Ancak tek merkezden oldukça geniş bir hasta grubuyla yapılmış olması bu çalışmanın sonuçlarını güçlendirmektedir. Bu çalışmada, LVAİ olanların yaklaşık %40'ında tümörün lenf noduna yayıldığı saptandı. Ancak, LVAİ olmayanlarda bu oranın %10'a düştüğü görüldü. Elde edilen sonuç, bu prognostik faktörün frozen/section ile belirlenmesi halinde, frozen/sectionun güvenilirliğini arttıracak ve evreleme kriterleri ile ilgili belirsizliği gidereceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, bu faktörün varlığının nonlenfatik metastaz ve nonlenfatik rekürrens nedeniyle adjuvan kemoterapi açısından değer taşıdığı görülmektedir. Bu durum açıklığa kavuşturulacak olursa özellikle erken evre endometrium kanserlerindeki tedavi belirsizliğinin üstesinden önemli ölçüde gelinmiş olunacaktır. Bu nedenle LVAİ'nin sağ kalımdaki yerini ve bu faktörün varlığı nedeniyle verilecek olan kemoterapinin etkinliğini gösterecek prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Eser SY, Karakılıç H. Cancer incidence in Turkey. Chapter 1.6 page: 35-51, In: Cancer Control in Turkey. Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E and Gültekin M (eds). Ministry Publication Number: 776, Ankara, 2010.
2. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35(6):649-62.
3. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG* 2009;116(7):991-4.
4. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):55-65.
5. 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.
6. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
7. Ambros RA, Kurman RJ. Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992;69(6):1424-31.
8. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, DI Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(5):1715-20.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84(3):437-42.
10. Tsuruchi N, Kaku T, Kamura T, Tsukamoto N, Tsuneyoshi M, Akazawa K et al. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in endometrial cancer when conventional hemotoxylin and eosin staining is compared to immunohistochemical staining. *Gynecol Oncol* 1995;57(3): 307-12.
11. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim SM, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;87(3):243-6.
12. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):799-804.
13. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124(1):31-5.
14. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):825-32.
15. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer* 1999;86(10):2090-7.
16. Cheewakriangkrai C, Panggid K, Siriaungkul S, Khunamompong S, Suprasert P, Srisomboon J. Lymphovascular space invasion as a prognostic determinant in uterine cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8(3):363-6.
17. Kwon JS, Carey MS, Cook EF, Qiu F, Paszat L. Patterns of practice and outcomes in intermediate- and high-risk stage I and II endometrial cancer: A population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):433-40.
18. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55(8):1753-7.
19. Gemer O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: Results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(5):644-7.