



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOİD TİP ADENOKANSERLİ OLGULARDA
LAPAROSKOPIK YAKLAŞIM İLE LAPARATOMİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eralp ÇEVİKER
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mart, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOİD TİP ADENOKANSERLİ
OLGULARDA LAPAROSKOPIK YAKLAŞIM İLE
LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eralp ÇEVİKER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Gamze YETİM ERDEM (Başasistan)

İSTANBUL
Mart, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Eralp ÇEVİKER'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ENDOMETRİOİD TİP ADENOKANSERLİ OLGULARDA LAPAROSKOPIK YAKLAŞIM İLE LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Op. Dr. Gamze YETİM ERDEM (Başasistan)

İMZA

S.B.İstanbul Medeniyet Üniv.
Göztepe EĞİTİM Hast.
Op.Dr. Gamze YETİM ERDEM
Eğilim No: 3032
İntisap No: 58990-88203
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Üyeler:

Prof. Dr. Ali KARATEKE
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Başkani
Dip. Tes. No: 815-20003

T.C.S.B.
Şehit Prof. Dr. İsmail Hakkı Veerark Şençaklı E.A.H.
Doç. Dr. Niyazi TUĞ
Dip. Tes. No: 74137-58822
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Tez Savunma Tarihi: 13/03/2020

Yazar Bildirimi

“ENDOMETRİOİD TİP ADENOKANSERLİ OLGULARDA LAPAROSKOPİK YAKLAŞIM İLE LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Eralp ÇEVİKER,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2020

İmza:



- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Eralp ÇEVİKER



Bu tezin hazırlanmasında tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle sayın danışman hocam başasistanımız Op. Dr. Gamze YETİM ERDEM'e ve asistanlık eğitimim boyunca, eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık dönemimde eğitimimize büyük katkıları olan anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin hazırlanması aşamasında vakalarının çalışmaya dahil edilmesine izin veren ve sayısız yardımlarını esirgemeyen, sabırla tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş'a, Doç. Dr. Mehmet Baki Şentürk'e, Doç. Dr. Mesut Polat'a, Op. Dr. Oğuz Devrim Yardımcı'ya teşekkür ederim. Ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız tüm asistan, hemşire, sekreter teknisyen ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, hayat boyu yanımda olan eşim Op. Dr. Ayşe Çeviker'e ve aileme, abim Op. Dr. Kemal Sandal'a bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve desteklerinden dolayı minnettarım.

Dr. Eralp ÇEVİKER
eralpceviker@gmail.com

Özet

“ENDOMETRİİD TİP ADENOKANSERLİ OLGULARDA LAPAROSKOPİK YAKLAŞIM İLE LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI”

Bu çalışmada endometrioid tip adenokanserli olgularda laparoskopik yaklaşım ile laparatominin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2016 Mart –2019 Kasım tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde endometrium adenokanserli olgularda laparoskopik yaklaşım ve laparotomi ile operasyonu yapılan 206 hastanın retrospektif olarak arşivden dosya taramasıyla bilgilerine ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, preoperatif ve postoperatif kan CA-125 düzeyleri, hastalığın evreleri, tümör çapları, histolojik gradeleri, myometrial invazyon miktarları, toplanan lenf nodu sayıları, postoperatif yatış süreleri, postoperatif kemoterapi, radyoterapi, brakiterapi alıp almadıkları değerlendirilerek laparoskopik yaklaşımla ve laparotomik yaklaşımın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Evre 1A hastalarının %41,07’sine TAH %58,93’üne total laparoskopik histerektomi (TLH), evre 1B hastalarının %58,82’sine TAH %41,18’ine TLH, evre 2 hastalarının %76,47’sine TAH %23,53’üne TLH, evre 3 hastalarının %85,29’una TAH %14,71’ine TLH, evre 4 hastalarının tamamına TAH yapılmış olup iki grup arasında evreleme ve gradeleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,066, p:0,999). Çalışma sonucunda yaş, gravide, parite, grade, tümör çapı, paraaortik lenf nodu sayısı, preoperatif CA125, postoperatif CA125 değişkenleri ile istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Yaş p:0,496, gravide p:0,431, parite p:0,561, grade p:0,946, tumor çapı p:0,304, paraaortik lenf sayısı p:0,443, preop ca125 p:0,922, postop ca125 p:0,486). Laparoskopik yaklaşımla çıkarılan lenf nodu 35,72 iken laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 36,59’dur. Bu laparoskopik yaklaşımda laparotomiyle kıyaslandığında daha az lenf nodu toplandığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grupta da kanser nüksü açısından fark yoktur. TAH yapılan hastalarda taburculuk süresi 2-9 gün arasında olup ortalama

3,65 gün iken, TLH yapılan hastalarda taburculuk süresi 1-7 gün arasında olup ortalama 1,98 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (P=0,05).

Endometriyum kanserin evrelemesi ve tedavisi için yapılan laparoskopik cerrahi, laparotomik yaklaşıma kıyasla daha düşük oranda morbiditeye neden olmaktadır ve endometriyal kanserin yönetimi için güvenli ve etkili bir terapötik prosedür olduğu ve daha kısa postoperatif yatış süresi ile karakterize olduğu görülmektedir. Laparoskopik cerrahi ile hastalar hastanede kalış süresi kısa olmakta, analjezi ihtiyacı azalmakta ve normal aktivitelere erken dönmektedirler, böylece bu hastaların yaşam kalitesini daha hızlı iyileştirilmektedir

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, metastaz, total laparoskopik histerektomi, total abdominal histerektomi

Abstract

COMPARISON OF LAPAROSCOPIC APPROACH AND LAPAROTOMY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID TYPE ADENOCARCINOMA

In this study, it was aimed to compare laparoscopic approach and laparotomy in patients with endometrioid type adenocarcinoma.

Between March 2016 and November 2016, the information of 206 patients who had undergone laparoscopic approach and laparotomy operation in patients with endometrial adenocarcinoma at the Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, were accessed from the archive retrospectively. Patients' demographic features, comorbid diseases, preoperative and postoperative blood CA-125 levels, stages of the disease, tumor diameters, histological grades, myometrial invasion quantities, lymph node numbers collected, postoperative hospitalization periods, postoperative chemotherapy, radiotherapy, and laparoscopic approach were evaluated. TAH for 41.07% of stage 1A patients, total laparoscopic hysterectomy (TLH) for 58.93% of patients, TAH for 58.82% of stage 1B patients, TLH for 41.18%, TAH for stage 2 patients, 76% TL 23.53, TAH to 85.29% of stage 3 patients, TLH to 14.71%, TAH to all stage 4 patients and no statistically significant difference in staging and grading between the two groups (p:0.066, p:0.999). As a result of the test, it was observed that there was no statistically significant relationship with age, gravity, parity, grade, tumor diameter, paraaortic lymph node number, preoperative CA125, and postoperative CA125 variables (Age p:0.491, gravity p:0.431, parity p:0.561, grade p:0,946, tumor diameter p:0,304, paraaortic lymph number p:0,443, preop ca125 p:0,922, postop ca125 p:0,486). While the lymph node removed by laparoscopic approach is 35.72, the average number of lymph nodes removed by laparotomy is 36.59. In this laparoscopic approach, it was found statistically significant that fewer lymph nodes were collected compared to laparotomy. There was no difference in cancer recurrence in both groups. While the duration of discharge was between 2-9 days and an average of 3.65 days in patients with TAH, the duration of discharge was

between 1 and 7 days in patients with TLH, an average of 1.98, and there was a statistically significant difference between the two groups ($P = 0.05$).

Laparoscopic surgery for the staging and treatment of endometrium cancer causes a lower rate of morbidity compared to the laparotomic approach and appears to be a safe and effective therapeutic procedure for the management of endometrial cancer and is characterized by shorter postoperative hospitalization time. With laparoscopic surgery, patients stay short in hospital, their analgesia needs are reduced and they return to normal activities early, thus improving the quality of life of these patients faster.

Keywords: Endometrium cancer, metastasis, total laparoscopic hysterectomy, total abdominal hysterectomy

İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.2.1 Kronik Olarak Artmış Östrojen Seviyeleri Veya Östrojenik Aktivite.....	4
2.2.2 Obezite.....	4
2.2.3 Tamoksifen.....	5
2.2.4 Genetik faktörler.....	6
2.2.4.1 Lynch Sendromu.....	6
2.2.4.2 BRCA Gen Mutasyonu.....	7
2.2.4.3 Diğer Genetik Sendromlar.....	7
2.2.5 Fitoestrogenler.....	7
2.2.6 Endojen Östrojenler.....	8
2.2.7 Kronik Anovülasyon.....	8
2.2.8 Erken Menarş ve Geç Menopoz.....	8
2.2.9 Östrojen Üreten Tümörler.....	8
2.2.10 Yaş.....	9
2.2.11 Diyet Faktörleri.....	9
2.2.12 İlişkili Faktörler.....	9
2.2.12.1 Nulliparite ve İnfertilite.....	9
2.2.12.2 Diyabet ve Hipertansiyon.....	9
2.2.12.3 Meme Kanseri.....	9
2.3 HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ.....	10
2.3.1 Histopatoloji.....	10
2.3.1.1 Endometrioid Karsinom.....	11
2.3.1.2 Seröz ve Şeffaf Hücreli Endometrium Karsinomu.....	12
2.3.1.3 Mikst Endometrium Karsinomu.....	13
2.3.1.4 Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör) ...	13
2.3.1.5 Nadir Alt Tipler.....	13
2.3.2 Patogenez.....	13
2.3.2.1 Endometrioid Histoloji (Tip 1 Karsinom).....	13
2.3.2.2 Nonendometrioid Histoloji (Tip 2 Karsinom).....	14
2.3.2.3 Seröz Endometrium Karsinomu.....	14
2.3.2.4 Şeffaf Hücreli Endometrium Karsinomu.....	14
2.3.2.5 Genomik Alt Türler.....	15
2.4 TEDAVİ VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ BİOMARKERLER.....	16
2.4.1 ER ve PR Ekspresyonu.....	16

2.4.2	HER-2/neu Aşırı Ekspresyonu	16
2.4.3	EGFR Ekspresyonu	17
2.5	ENDOMETRİUM KANSERİ TARAMASI	17
2.5.1	Orta veya Yüksek Riskli Hastalar.....	17
2.5.2	Lynch Sendromlu Kadınlar	17
2.5.3	Diğer Genetik Sendromlar	18
2.6	SEMPATOMLAR	18
2.6.1	Anormal Uterin Kanama	18
2.6.1.1	Anormal Uterin Kanamalarda Yeni Sınıflama Sistemi: PALM-COEIN.....	18
2.6.2	Servikal Sitoloji Bulguları	20
2.6.3	Görüntülemeye Rastlantısal Bulgular.....	20
2.6.4	Histektomide Rastlantısal Bulgular	20
2.7	ENDOMETRİUM KANSERİNDE RİSK GRUBU	21
2.7.1	Düşük Risk Tanımı.....	21
2.7.2	Orta Risk Tanımı	21
2.7.3	Yüksek Risk Tanımı.....	21
2.8	TANI.....	22
2.8.1	Fizik Muayene	22
2.8.2	Laboratuvar Değerlendirme	22
2.8.3	Pelvik Ultrasonografi.....	22
2.8.4	Endometrial Örnekleme	23
2.8.5	Histeroskopi	24
2.9	ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOZİK FAKTÖRLER.....	24
2.9.1	Histolojik Tipi ve Evresi	24
2.9.2	Alt Uterin Segment Tutulumu.....	24
2.9.3	Pozitif Peritoneal Sitoloji	24
2.9.4	Yaş	25
2.10	YAYILIM	25
2.11	TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME.....	26
2.11.1	Tümör Markerları	26
2.11.2	Görüntüleme	26
2.12	EVRELEME VE PRİMER CERRAHİ TEDAVİ	27
2.12.1	Cerrahi Evrelemeye Genel Bakış	27
2.12.2	İntraoperatif İnceleme ve Frozen İnceleme	28
2.12.3	Lenf Nodu Değerlendirilmesi	29
2.12.3.1	Nodal Metastazın Prevalansı ve Risk Faktörleri	29
2.12.3.2	Lenf Nodu Değerlendirmesinde Tartışmalar	30
2.12.3.3	Paraaortik Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi.....	30
2.12.3.4	Lenf Nodu Örnekleme ve Lenfadenektomi Tartışması.....	30
2.12.3.5	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	31
2.13	TEDAVİ YAKLAŞIMI	32
2.13.1	Düşük Riskli Endometrium Kanserinin Tedavisi.....	32
2.13.2	Cerrahi	33
2.13.3	Postoperative Tedavinin Rolü	33
2.13.4	Radyoterapi	33
2.13.5	Progesteron Tedavisi	33
2.14	PROGNOZ.....	34
2.14.1	Orta Riskli Grupta Endometrium Kanserinin Tedavisi	34
2.14.1.1	Tedavi Yaklaşımı.....	34

2.14.2	Kombine Tedavi Modaliteleri	35
2.14.3	Yüksek Riskli Grupta Endometrium Kanserinin Tedavisi....	35
2.14.3.1	Tedavi Yaklaşımı.....	35
2.15	SERÖZ ENDOMETRİUM KANSERİ.....	36
2.15.1	Myometrial İnvazyonu Olmayan Evre IA Hastalar	36
2.15.2	Myometrial İnvazyonu Olan Evre IA veya IB Hastalar.....	36
2.15.3	Evre II Hastalar	36
2.15.4	Şeffaf Hücreli Endometrium Kanseri.....	36
2.15.5	Histolojiden Bağımsız Olarak Evre III Hastalar.....	37
2.15.6	Tercih Edilen Kemoterapi Protokolleri.....	37
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	38
3.1	ARAŞTIRMA POPÜLASYONU.....	38
3.2	ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KOŞULLARI.....	38
3.3	ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KOŞULLARI.....	38
3.4	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
4.	BULGULAR	40
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	44
5.1	TARTIŞMA.....	44
5.2	SONUÇ	46
	Kaynaklar	47
	Ek A. Etik Kurul Onay Formu	63

Şekil Listesi

2.1: PALM-COEIN Sınıflaması.....	19
----------------------------------	----



Tablo Listesi

2.1: 2005-2009 Yıllarında Yaşa Göre Endometrium Kanserinin Dağılımı ...	3
2.2: Endometrium Kanserinin Histolojik Subtipleri.....	10
2.3: Evre I-II Hastalara Yaşa Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranı.....	25
2.4: FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi	27
4.1: Hasta Özellikleri	41
4.2: Tümör Karakteri	42
4.3: Cerrahi Yaklaşımların Karşılaştırılması	43

ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
ACS	American Chemical Society
Ark	Arkadaşları
BMI.....	Body Mass İndex
BPALND.....	Bilateral Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
BPLND	Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
BPPALND.....	Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	Kanser Antijen- 125
D/C	Dilatasyon Küretaj
DM	Diabetes Mellitus
EBRT	Pelvik Eksternal Radyoterapi
EH	Endometrial Hiperplazi
EİC	Endometrial İnterapitelial Karsinomun
EİN	Endometrial İnterapitelial Neoplazi
E-kadherin	Epitelial Cadherin
ER	Östrojen Reseptör
FIGO.....	The İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics
FMDG.....	Menstrual Disorders Group
G	Gravida
GOG	Jinekolojik Onkoloji Grubu
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HT	Hipertansiyon
IMA.....	İnferior Mesenterik Arter
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
LN.....	Lenf Nodu
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
LNM.....	Lenf Nodu Metastazı
LVAİ.....	Lenfovasküler Alan İnvazyonu
Max	Maksimum
MI	Miyometrial İnvazyon
Min	Minimum
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSİ.....	Microsatellite İnstability

Kısaltmalar

N.....	Sayı
OR.....	Odss Ratio
Ort.....	Ortalama
p	P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
P53	Tümör Protein 53
PAP.....	Papanicolau
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLNM.....	Pelvik Lenf Nodu Metastazi
PR.....	Progesteron Reseptör
PTEN	Phosphatase and Tension Homolog
SEER.....	Surveillance Epidemiology and End Results
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modulatörü
SGO.....	Society of Gynecologic Oncology
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SS.....	Standart Sapma
TAH+BSO	Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingooferektomi
TLH.....	Total Laparoskopik Histerektomi
TM	Tümör
USG.....	Ultrasonografi
VBT	Vajinal Brakiterapi
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
WHO.....	World Health Organization

GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri yüksek gelirli ülkelerde en sık, düşük ve orta gelirli ülkelerde serviks kanserinden sonra en sık görülen jinekolojik kanserdir [1] Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda meme, akciğer / bronş ve kolon / rektum kanserinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir. Dünya çapında 2012 yılında yaklaşık 525600 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans %1-2 olarak saptanmıştır. Bir kadında yaşamı boyunca endometrium kanseri gelişme riski %2,6'dır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında evre 1'dir ve %96 oranında 5 yıllık yaşam şansına sahiptir. Rahim kanserlerinin yüzde 90'ından fazlası epitelden kaynaklanan endometriyaldir; geri kalanların çoğu miyometriyal kas veya daha az endometriyal stroma kaynaklı mezenkimaldir [2] Endometrium kanseri daha sık 60-70 yaş arasında pik yapar, ancak vakaların yüzde 2-5'i 40 yaşından önce ortaya çıkar [3]. Endometrium kanseri gelişen 50 yaşın altındaki kadınlar kronik anovülasyon ve / veya obezite nedeniyle sıklıkla risk altındadır [4].

Endometrium kanseri tedavisinde standart yaklaşım endometrial doku örnekleme ile histolojik tanının konulması, histolojik tipe, dereceye, metastaz varlığı yokluğuna göre klinik değerlendirme yapılmasıdır. Ardından yüksek metastaz riski olan patolojilerde lenf nodu diseksiyonu ile birlikte histerektomi, bilateral salpingooferektomi yapılmasıdır.

Endometrium kanserleri ışık mikroskopisindeki görüntüsü, epidemiyolojisi-ne ve klinik davranış şekillerine göre iki alt tipe ayrılmaktadır.

Tip 1: Tip 1 neoplazmalar, tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan düşük dereceli endometrioid endometrium kanserleridir. Tip 1 tümörler östrojene duyarlıdır, tipik olarak erken evrede bulunan atipik endometriyal hiperplazi (endometriyal intraepitelyal neoplazi olarak da adlandırılır) ve daha iyi bir prognoza sahiptir.

Tip 2: bu gruptaki neoplazmalar ise International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sınıflamasına göre grade 3 endometrioid kanserleri ve endometrioid dışı histolojideki endometrium kanserlerini kapsamaktadır. Endometrioid dışı endometrium kanserlerinde; seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli karsinom, mikst adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, indifferansiye hücreli karsinom bulunmaktadır. Bu grupta bulunan neoplazmalar östrojene duyarlı değildir, obezite ile ilişkili değildir ve sıklıkla atrofik endometriyum zemininde ortaya çıkar. Yüksek gradelidirler ve kötü bir prognoza sahiptirler. Karsinosarkomlar da bu gruba girer. Myometriyal invazyonu olmayan hastalar için bile, yaklaşık üçte biri tam cerrahi evrelemeye tabi tutulduğunda ekstrauterin hastalığa yakalanacaktır [4].

Operasyon öncesi değerlendirmede detaylı anamnez, fizik muayene, endometrial örnekleme yapılmalıdır. Tedavi planında hasta performansı, histolojik tip ve grade göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Abdominal ve pelvik görüntüleme nadiren tip 1 endometrium kanseri olan kadınlarda yapılır, ancak tip 2 endometrium kanserli olgularda metastazı dışlamak için sıklıkla kullanılır. Tip 2 kanserli kadınlarda preoperatif görüntülemenin amacı periton tutulumunu tespit etmek ve minimal invaziv bir yaklaşımdan yerine laparotomi ve sitoredüksiyon ihtiyacını tahmin etmektir. Endometrium kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır ancak komorbid hastalıkları nedeniyle opere edilemeyecek hastalarda ve fertilitte isteği olanlarda evreleme amaçlı görüntüleme istenebilir. Klinik evreleme için, kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), myometrial invazyonu, servikal tutulumu veya lenf nodu metastazlarını değerlendirmek için, ultrason veya bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında en iyi radyografik yöntem olarak görünmektedir [5].

Tümör markerlarının preoperatif bakılması operasyon sonrası takipler açısından anlamlı olmaktadır. Tip 2 endometrium kanserli olgularda,

grade 3 endometrium kanserli olgularda, metastaz düşündürecek durumlarda rutin bakılması önerilmektedir.

Günümüzde birçok merkezde endometriyum kanseri tedavisinde laparotomi kullanılmaktadır. Fakat bazı merkezlerde özellikle erken evre endometrium kanserlerinde laparoskopik cerrahi kullanılmaktadır. Birçok çalışma ve derlemede laparotomiye kıyasla laparoskopik yaklaşımın özellikle kan kaybı, perioperatif komplikasyon ve hastanede kalış gibi kısa dönem sonuçlarda daha avantajlı olduğunu ancak uzun dönem sonuçların benzer olduğu iddia edilmiştir, yüksek riskli hastalarda ise verilerin henüz yeterli olmadığı konusunda görüş birliğine varılmıştır

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde evreleme cerrahisi yapılan endometrioid tip endometrium kanseri hastalarda cerrahi yaklaşımda laparotomi ile laparotominin karşılaştırılması birbirlerine avantajlarının, dezavantajlarının ortaya konulması, postoperatif taburculuk sürelerinin, operasyondaki kan kayıplarının karşılaştırılması tezin amaçlarını oluşturmaktadır.

2016-2019 yılları arasında, endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle cerrahi yapılan (histerektomi, bilateral ooferektomi, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu) hastalar araştırma kapsamına alınmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında 2012 yılında yaklaşık 525600 kadın endometrium kanseri tanısı almıştır [1]. Endometrium kanserinin mortalite oranı her 100,000 kadında 1.7 ile 2.4 arasında değişmektedir. Yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %2,6'dır. Endometrium kanserinin ortalama görülme yaşı ise 61'dir. 2005 -2009 yıllarında yapılan bir çalışmaya göre yaşa göre endometrium kanserinin dağılımı Tablo 2.1 deki şekilde bulunmuştur [6].

Tablo 2.1: 2005-2009 Yıllarında Yaşa Göre Endometrium Kanserinin Dağılımı

Yaş (yıl)	Görülme sıklığı (%)
20 -34	%1,5
35- 44	%6,0
45- 54	%19,0
55- 64	%32,6
75-84	%22,6
85 ve üzeri	%13,5

Endometrium kanserinde görülen en yaygın semptom hastaların %75-90'ında görülen anormal uterin kanamadır. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında Evre 1'dir. Endometrium kanseri tanısı alan hastalar %20 oranında komşu organ ve lenf nodlarına yayılım ve %8 oranında uzak organ metastazı aşamasında başvurmaktadır [7].

2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1 Kronik Olarak Artmış Östrojen Seviyeleri Veya Östrojenik Aktivite

Tip 1 endometrium kanseri için birincil risk faktörü, bir progestin ile karşılanmamış ekzojen veya endojen bir kaynaktan artan östrojen seviyelerine uzun süreli maruziyettir.

Karşılanmamış östrojen tedavisi

Sistemik östrojen tedavisi progesteron ile karşılanmadığı takdirde endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini belirgin arttırır. Sadece östrojen içeren ilaçları kullanmaya başlayan hastalarda ilaca başladıktan 1 sene sonra %20-50 oranında endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir [8-10]. Yapılan çalışmaların birçoğunda karşılanmamış östrojen tedavisinin endometrium kanseri için relatif riski 1,1-15 kat artırdığı gösterilmiştir [12]. Bu risk aynı zamanda östrojen dozu ve maruziyet süresine de bağlıdır [13].

Östrojen-progesteron ile postmenopozal hormon tedavisi

Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riski kombine östrojen ve progesteronun birlikte kullanılması ile önemli ölçüde azaltılabilir [14]. Semptomatik vajinal atrofi düşük doz vajinal östrojen uygulamasıyla tedavi edilebilir. Bu ajanların sistemik absorpsiyonu minimal olsa da, karşılayıcı progesteron kullanılmasını öneren gruplar mevcuttur. Tek başına östrojen kullanımı sonucu endometrium kanseri riski artmaktadır. Kullanım dozuna ve süresine göre bağıl risk 1.5 ila 10 kat arasında artış göstermektedir [13-14].

2.2.2 Obezite

Obezite endometrium kanseri ile ilişkili majör risk faktörlerinden birisidir. 3 milyondan fazla hasta içeren 19 prospektif çalışmanın meta-analizinde vücut kitle endeksi (VKİ) değerinde her 5 kg/m² artışın endometrium kanseri gelişme olasılığını yaklaşık 1.5 kat arttırdığı gösterilmiştir [15]. Aynı zamanda genç yaşlarda (<45 yaş) ortaya çıkan endometrium kanseri ile

yüksek VKİ arasında da ilişkili bulunmuştur. Endometrium kanseri ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizmasında ekstragonadal yağ dokusundaki androjenlerin, endometrium kanseri için risk faktörü sayılan östrona dönüşmesi önemli bir yer almaktadır. Obezite aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle ilişkilidir [16]. Ciddi obezitesi (VKİ \geq 40 kg/m²) olan kadınlarda VKİ 30 kg/m² veya altı olan kadınlara kıyasla daha az agresif histolojik subtipde hastalık gelişmektedir. Ciddi obez hastalar genellikle hastalığın erken evresinde veya iyi diferansiyasyon ile prezente olmaktadır [17]. Fakat tüm bunlara rağmen endometrium kanseri olan hastalar arasında ciddi obezite beklenenin aksine artmış ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur [18]. VKİ $>$ 40 kg/m² olan hastalarda, VKİ $<$ 25 kg/m² olan hastalara göre ölüm riski 6,25 kat fazla saptanmıştır. Bu bulgunun patofizyolojisi tam açıklanamasa da, asıl faktörler obeziteyle ilişkili Diabetes Mellitus (DM), Koroner Arter Hastalığı (KAH) veya endojen östrojenle metastatik hücrelerin devamlı indüklenmesi düşünülmektedir [19]

2.2.3 Tamoksifen

Tamoksifen, hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum dokusu üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Postmenopozal kadınlarda (düşük östrojen seviyelerine sahip) kullanılan tamoksifen; agonist etki göstererek endometrium kanseri riskini arttığı gösterilmiştir [20]. Bu etki, doz ve süreye bağlıdır. Premenopozal dönemdeki kadınlarda (yüksek östrojen seviyelerine sahip) ise, tamoksifenin endometrium kanseri riskini artırdığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Araştırmacılar 5 yıl ve üzeri zaman kesiminde Tamoksifen kullanan yaklaşık 20.000 hasta içeren iki büyük randomize çalışmanın metaanalizinde aşağıdaki sonuca varmışlar. Plasebo ile karşılaştırıldığı zaman 50 yaş üzerindeki kadınlar için endometrium kanseri riski yaklaşık üç kat arttırdığı gösterilse de 50 yaş altındaki kadınlar için ise bu risk artmamıştır [20].

Postmenopozal kadınlarda eşzamanlı bir progestin uygulamasının tamoksifen üzerindeki endometrium kanseri riski üzerindeki etkisi iyi araştırılmamıştır. Bunun nedeni ise birçok kadının progesteron reseptörü

pozitif meme kanseri vardır ve bir progesterin kullanımı nüks riskini artırma ihtimalini artıracaktır. Levonorgestrelli rahim içi aracın tamoksifen kullanan meme kanseri olan kadınlarda benign endometriyal polip ve endometriyal hiperplazi insidansını azalttığına dair orta kalitede kanıtlar vardır, ancak endometrium kanseri oluşumu ile ilgili veriler yetersizdir [21].

Endometrium kanseri riski tamoksifen tedavisi kesildikten sonra da devam etmektedir. Tamoksifen kullanımının makul süresi genelde beş yıl kabul edilmektedir. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynaecologists) tamoksifen kullanan kadınların endometrial karsinom açısından rutin taranmasını tavsiye etmemektedir. Fakat hastaların tamoksifen kullanımının getirdiği riskler hakkında bilgilendirilmesini ve endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri semptomları açısından yakın takip edilmesini önermektedir [22].

2.2.4 Genetik faktörler

Endometrium kanseri hastasının birinci derece akrabalarında endometrium kanseri açısından genetik riskin artmış olduğu düşünülmektedir [23]. Birinci derece akrabasında endometrium kanseri olan 70 yaşında bir kadın hasta için, endometrium kanseri açısından kümülatif riskin %3,1 olduğu saptanmıştır (genel popülasyonda < %3).

2.2.4.1 Lynch Sendromu

Lynch sendromu DNA mismatch tamir geninde mutasyondan kaynaklanan ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Lynch sendromu olan kadınlarda endometrium kanseri riski yüksektir ve aynı zamanda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Lynch sendromlu kadınlarda AK tanılarında ortalama yaş 46-54 yıl, diğer kadınlarda ortalama 61 yaşdır. Lynch sendromu olan olgularda kolon ve over kanseri sıklığı da artmıştır. Lynch sendromlu endometrium kanseri vakaları tüm endometrium kanseri tanısı almış hastaların %2 ile %5'ni oluşturmaktadır [23-24]. Lynch sendromlu kadınlar için, yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %27-71'dir, fakat bu rakam genel popülasyonda %2,6 olarak kabul edilmektedir. Lynch sendromunda genel popülasyona benzer olarak

endometrium kanseri genelde erken evre ve endometrioid histolojide görülmektedir.

2.2.4.2 BRCA Gen Mutasyonu

BRCA gen mutasyonu taşıyan kadınlarda meme ve over kanseri riski yüksektir. BRCA mutasyonlarıyla endometrium kanser riskinde küçük bir artış olup olmadığı belirsizdir. Gözlemlenen artışın çoğu veya tamamı, meme kanserinin önlenmesi veya tedavisi için tamoksifen kullanımına atfedilebilir [25]. Mevcut durumda bu bilgi daha fazla araştırılması gereken bir konu olarak kalmaktadır. BRCA taşıyıcılarında endometriumun seröz karsinomunun daha sık görüldüğünü iddia eden raporlar da mevcuttur [26].

2.2.4.3 Diğer Genetik Sendromlar

Cowden sendromu PTEN (Phosphatase and tension homolog) tümör süpresör geninde bir mutasyonla karakterize, otozomal dominant hastalıktır. Cowden sendromu karakteristik mukokutanöz lezyonlarla prezente olan ve sıklıkla myoma uterin de eşlik ettiği bir hastalıktır. Cowden sendromlu hastalarda endometrium, meme, tiroid, kolorektal, renal hücreli kanser riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Bu nadir sendromla ilgili çok az veri bulunmakla birlikte, hastalarda yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %13-19 arasında değişmektedir [27-28].

2.2.5 Fitoestrojenler

Fitoestrojenlerin endometrium kanseri riski üzerindeki etkisi belirsizdir. Fitoöstrojenler, birçok bitki, meyve ve sebze doğal olarak bulunan ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik özelliklere sahip olan steroid olmayan bileşiklerdir. Çalışmalarda 6-12 aylık soya kullanımının endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski artırmadığı gösterilmiştir [29]. Soya isoflavonoidlerinin uzun süreli kullanılmasını inceleyen çalışmalarda ise farklı sonuçlara varılmıştır. Beş yıl boyunca 150 mg/gün soya izoflavonoidi kullanan veya plasebo grubundan oluşan 376 postmenopozal kadın değerlendirilmiştir. Endometrial biyopsi ile saptanan endometrial hiperplazi

oranı soya kullanan grupta önemli derecede yüksek bulunmuştur (%3,8 ve %10) [30].

2.2.6 Endojen Östrojenler

Aşırı endojen estrojenin en yaygın sebepleri kronik anovülasyon ve obezitedir [31]. Postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riski ile yüksek estrojen/androjen ve düşük SHBG seviyesi arasında korelasyon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [32, 33].

2.2.7 Kronik Anovülasyon

Kronik anovulatuvar kadınlar seks steroid hormonları üretmeye devam eder, ancak döngüsel olarak değildir. Kronik anovülasyon durumunda progesteronla karşılaşma olmadan kronik östrojen üretimi endometriumun devamlı proliferasyonuna sebep olmaktadır. Devamlı proliferasyon da endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskinin artmasına neden olur. Menarş ve premenopozal dönemde geçici anovülasyon görülmektedir. Polikistik Over Sendromu (PKOS), tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi anovülasyonla ilişkili en sık karşılaşılan durumlardır.

2.2.8 Erken Menarş ve Geç Menopoz

Menarşta erken yaş, bazı çalışmalarda endometrium kanseri için bir risk faktörüdür; geç menopoz, artmış hastalık riski ile daha az tutarlı bir şekilde ilişkilidir [33-34]. Altta yatan mekanizma, östrojen uyarımına uzun süre maruz kalma süresi olabilir..

2.2.9 Östrojen Üreten Tümörler

Yumurtalıktaki granüloza hücreli tümörler, endometriyal hiperplazi ve endometrium kanser ile ilişkili olması muhtemel tümör tipidir.

Granüloza hücreli tümörü olan hastalarda endometrial biyopsi ile %25-50 oranda endometrial hiperplazi ve %5-10 oranında endometrium kanseri saptanmaktadır [35]. Granüloza hücreli tümörle ilişkili olan endometrium kanseri genelde iyi diferansiye ve erken evre endometrioid adenokarsinomdur [36].

2.2.10 Yaş

Endometrium kanseri genelde postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Tanı anında ortalama yaş 61'dir. 50 yaş altında endometrium kanseri tanısı alan hastalarda sıklıkla obezite ve kronik anovülasyon gibi risk faktörleri bulunmaktadır [37].

2.2.11 Diyet Faktörleri

Endometrium kanseri riskini arttırabilen belirli bir yiyecek veya içecek yoktur [38, 39]. Yapılan bazı çalışmalar karbonhidrat içeriği yüksek olan besinlerle endometrium kanseri arasında ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Bu da yüksek olasılıkla obezite ile ilişkilidir [40].

2.2.12 İlişkili Faktörler

2.2.12.1 Nulliparite ve İnfertilite

Parite ile endometrium kanseri riski arasında ters ilişki mevcuttur [41]. Nulliparite ve infertilitenin endometrium kanseri riskinin artışı ile ilişkisi muhtemelen anovulatuvar siklusların fazla olması ile ilişkilidir. İnfertilite tedavileri ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkiyi gösteren kanıta dayalı veri yoktur [42].

2.2.12.2 Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet ve Hipertansiyonu olan hastalarda endometrium kanseri riski artmıştır [43]. Diyabetli kadınlarda, insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek serbest steroid hormon seviyeleri, ilişki için olası mekanizmalardır [44].

2.2.12.3 Meme Kanseri

Meme kanseri hikayesi olan hastalarda endometrium kanseri gelişme riski yüksektir. Aynı zamanda obezite ve nulliparite bu iki hastalık için ortak bir risk faktörleridir. Meme kanseri bulunan hastalarda seröz endometrium tümörleri riski de artmıştır. Vaka kontrollü çalışmalarda seröz histolojik tipe sahip olan hastalarda endometrioid histolojiye göre daha fazla oranda meme kanseri hikayesi mevcuttur (%3'e karşı %19) [45]. Meme kanserlerinin çoğu östrojen duyarlı olduğu halde seröz endometrium

kanseri östrojen duyarsız tümörlerdir. Dolayısıyla bu ilişkinin etyolojisi net bilinmemektedir.

2.3 HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ

2.3.1 Histopatoloji

Endometrium kanserinin en yaygın görülen tipi endometrioid adenokarsinomdur. Endometrioid tümörler sıklıkla iyi prognoza sahiptirler ve erken evrede tanı almaktadırlar.

Tablo 2.2: Endometrium Kanserinin Histolojik Subtipleri

Endometrioid adenokarsinom
• Skuamoz diferansiasyon gösteren adenokarsinom
1. • Silialı adenokarsinom
• Sekretuar adenokarsinom
• Villoglanduler adenokarsinom
2. Seröz adenokarsinom
3. Şeffaf hücreli karsinom
4. Mikst adenokarsinom
5. Musinöz adenokarsinom
6. Skuamöz hücreli karsinom
7. Transizyonel hücreli karsinom
8. Küçük hücreli karsinom
9. Karsinosarkom (malign mikst müllerian tümör)
10. İndiferansiye karsinom

Endometrium kanserleri ışık mikroskopisi görüntüsü, klinik davranış ve epidemiyolojisine göre iki majör tipe ayrılmaktadır.

Tip 1 tümörler: Grade 1 veya 2 endometrioid tip endometrium kanserleridir. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozlu, östrojen bağımlı ve EİN (Endometrial İntraepitelial Neoplazi) gibi prekürsörlere sahip olup tüm endometrium kanseri hastalarının %80'nini oluşturur. Tip 1 Endometrium kanserlerinde immunhistokimyasal marker olarak PTEN gen mutasyonu, B-catenin gen mutasyonu ve BAF250a ekspresyonu görülür.

Tip 2 tümörler: Tip 2 tümörler, endometrium kanserinin %10-20'ni oluştururlar. Bu gruba grade 3 endometrioid ve non-endometrioid histolojik tipler (seröz, şeffaf hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve indiferansiye) dahildir. Bu tümörler sıklıkla yüksek gradeli, kötü prognozlu ve östrojen bağımsızdır ve sıklıkla atrofik endometrium zemininde gelişirler. Tip 2 endometrium tümörlerinde P53 gen mutasyonu, p16 ve HNF-1beta aşırı ekspresyonu ve ER kaybı görülmektedir [46].

2.3.1.1 Endometrioid Karsinom

Endometrioid histoloji, vakaların yüzde 75-80'ini oluşturan en yaygın endometrium kanseri tipidir [47]. Bu tümörler östrojen tarafından uyarılır, tipik olarak erken evrede bulunan endometriyal hiperplazi (endometriyal intraepitelyal neoplazi [EIN] olarak da adlandırılır) gelişir ve iyi bir prognoza sahiptir. Endometrioid endometrium kanseri tümörün diferansiyasyonunun histopatolojik derecesine göre üç gruba ayrılmaktadır:

- Grade 1: Solid büyüme paterni %5 altındadır,
- Grade 2: Solid büyüme paterni %6-50 arasındadır,
- Grade 3: Solid büyüme paterni %50 üzerindedir.

Skuamöz diferansiyasyon endometrioid endometrium kanserinde yaygındır ve dereceyi belirlerken solid büyümenin değerlendirilmesine dahil edilmez.

Çoğu endometrioid endometrium kanseri, östrojen ve progesteron reseptör proteinlerini eksprese eder. Varsa myometriyal invazyon, reaktif stromal fibroz ve enflamatuar hücreler ("desmoplastik reaksiyon") ile infiltratif bir paterne veya daha ince bir itme paternine (büyük tümöral dokular stromal bir reaksiyon ortaya çıkmadan myometriuma uzanır) sahip olabilir. Grade 1 endometrioid endometrium kanserler ile görülen sıra dışı bir patern, mikrosistik uzamış ve parçalanmış patern (MELF), lenfovasküler invazyon ve nodal metastazlarla ilişkilidir [49-50].

Moleküler çalışmalar endometrioid karsinomun non-endometrioid karsinomlardan farklı genetik profile sahip olduklarını ortaya koymuştur [51].

Microsatellite instability (MSI) ve PTEN, K-ras, Beta-catenin genlerindeki spesifik mutasyonlar endometrioid karsinomlar için karakteristiktir. Endometrioid karsinomun dört alt tipi vardır [51].

- Skuamoz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Silialı adenokarsinom
- Sekretuar adenokarsinom
- Villoglanduler adenokarsinom

2.3.1.2 Seröz ve Şeffaf Hücreli Endometrium Karsinomu

Seröz endometrium karsinomu en sık ikinci endometrium kanseri tipidir ancak vakaların sadece %10'unu oluşturur. Şeffaf hücreli karsinom görülme sıklığı ise %5'ten azdır [47]. Seröz ve şeffaf hücreli endometrium karsinomları çok agresif tümörler olup genelde geç evrede tanı almaktadırlar. Bu tümörlerde myometriyal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) çok sık görülür. Her iki histolojik grup için yüksek grade ve kötü prognoz ortak özelliği geçerlidir [52]. Seröz endometrium kanseri overin veya tubanın seröz karsinomunu taklit edip batin içine ve peritona yayılım eğilimindedir. Endometriyuma (veya bir polip) sınırlı minimal miyometriyal invazyonla sınırlı olan ve cerrahi evrelemeden sonra uzak hastalık bulunmayan seröz karsinomun prognozu iyidir. Bazen seröz bir karsinom esas olarak bezlerden oluşur, ancak belirgin nükleer atipi, uygun tümör sınıflandırmasının anahtarıdır. Tümörün papiller yapıları mevcuttur. Olguların çoğunda psammom cisimcikleri görülmektedir. Şeffaf hücreli endometrium karsinomu tübülökistik, papiller ve solid paternlerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin sitoplazması bol glikojen varlığı nedeniyle berraktır. Myometrial invazyon bu olguların yaklaşık %80'inde görülmektedir [53]. Hücrelerde hyalinize saplı papillalar içine yerleşmiş hobnail yapıları (kabara çivisi) tipiktir.

Seröz karsinomlar genellikle mutant nükleer proteinin birikmesini yansıtan immünohistokimya ile p53 protein pozitifdir. p53-null seröz karsinom, mutasyon antikoru tarafından tespit edilmeyen bir proteinle sonuçlanırsa da görülebilir. Bu karsinomun yüksek proliferatif oranı Ki67 (MIB-1) immünohistokimyası ile doğrulanabilir.

2.3.1.3 Mikst Endometrium Karsinomu

Mikst karsinomlarda hem endometrioid hem de seröz büyüme paterni görülmektedir. İkinci bileşenin minimum miktarı yüzde 5 olarak belirlenmiştir, çünkü bu seröz bileşenin küçük bir miktarı bile daha kötü prognoza yol açmaktadır. Karsinom %50 veya daha fazla oranda seröz komponent içeriyorsa seröz endometrium karsinomu gibi kabul edilir [54].

2.3.1.4 Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör)

Karsinosarkomlar, hem malign epitelyal bileşen (karsinom) hem de malign stromal bileşen (sarkom) içeren nadir endometriyal karsinomlardır. Genellikle endometriyal boşluğu tamamen dolduran büyük bir polip oluştururlar. Sarkom bileşeni, düz kas ve endometriyal stroma (homolog tümörler) gibi genellikle rahimde görülen hücre tiplerinden veya kıkırdak, kemik ve iskelet kası (heterolog tümörler) gibi olağandışı dokulardan oluşabilir. Uterus karsinosarkomları başlangıçta sarkom olarak sınıflandırıldı, ancak şimdi klonalite çalışmalarına dayanan metaplastik karsinom olarak tanınmaktadır [55-56]. Bu histolojide, epitel bileşeni (karsinom) sarkom kalıpları oluşturan mezenkimal dönüşüm geçirmiştir. Epitel bileşeni sıklıkla seröz karsinomdur ve karsinosarkomlar yüksek dereceli tip 2 tümörler olarak kabul edilir.

2.3.1.5 Nadir Alt Tipler

Müsinöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli ve küçük hücreli karsinomlar tüm endometrium kanserinin %2'den azını oluşturmaktadır.

2.3.2 Patogenez

Endometrium kanserinin patogenezi tümörün histolojisine göre değişmektedir.

2.3.2.1 Endometrioid Histoloji (Tip 1 Karsinom)

Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi ve erken yaşta ortaya çıkan hastalıkla ilişkilidir. Bu neoplazmlarda *PTEN*, *KRAS*, *ARID1A*, *PIK3CA* ve *CTNNB1* mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) dahil olmak üzere birçok farklı genetik ile DNA mismatch

onarım defektleri tanımlanmıştır. (*PTEN* inaktivasyonu karsinogeneizde erken bir olay gibi görünmektedir ve endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak bilinen erken klonal premalign lezyonlarda veya atipik endometriyal hiperplazi olarak tespit edilebilir). MSİ aynı zamanda HNPCC (Hereditary non-polyposis colorectal cancer) olgularında da saptanmıştır [57]. p53 mutasyonları endometrioid endometrial kanserlerde nadirdir ve sadece Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) derece 3 endometrioid karsinomlarında görülür [58].

2.3.2.2 Nonendometrioid Histoloji (Tip 2 Karsinom)

Nonendometrioid histoloji ise endometrioid olmayan endometrial kanserler seröz ve berrak hücreli karsinomları ve karsinosarkomları içerir. Tip 1 tümörlerin aksine sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir. Tip 2 karsinomlarda anormal p53 proteini ve yüksek Ki-67 birikimi görülmektedir [59]. Tip 2 neoplazmların diğer bir özelliği ise non-diploid karyotipe ve HER2/neu (cerb-2) aşırı ekspresyonuna sahip olmasıdır [60].

2.3.2.3 Seröz Endometrium Karsinomu

Seröz karsinom için endometriyal intraepitelyal karsinom (EIC) adı verilen öncü bir lezyon tanımlanmıştır [61]. Bu intraepitelyal neoplazm, endometriyal boşluğun veya bir polipin yüzeyini kaplayan tek bir yüksek derecede atipik (neoplastik) hücre tabakası ile karakterizedir. EIC, seröz karsinoma benzer şekilde p53 mutasyonları içerir, bunun seröz karsinogeneizde erken bir olay olduğunu gösterir. Seröz karsinomlar yüksek seviyelerde anöploidi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonu ve p16 değişiklikleri gösterir.

2.3.2.4 Şeffaf Hücreli Endometrium Karsinomu

Berrak hücreli karsinomlar seröz karsinom kadar iyi çalışılmamasına rağmen, berrak hücreli intraepitelyal neoplazm / karsinom bu neoplazma için öncü lezyon olarak tanımlanmıştır [62-63]. Bu tümörler östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese etmezler. Bu karsinomların mutasyon analizi, endometrioid endometrial kanserlerde görülen *POLE*, *PTEN* ve *CTNNB1*'de bir değişiklik olmadığını ve seröz karsinomlarda sıklıkla görülen birkaç mutasyonun varlığını gösterdi, ancak nadiren p53 mutasyonları

gösterdi [64]. Karsinoarkomların patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Bu malign neoplazmalar muhtemelen epitelyal ile mezenkimal transformasyona sahip yüksek dereceli bir karsinomdan kaynaklanır.

2.3.2.5 Genomik Alt Türler

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından yapılan çalışmalar, 373 endometrium kanserlerini dört ana genomik alt türe ayırmıştır [58].

- *POLE (DNA polimeraz ult) ultramutasyona uğramış grup* - Bunlar, *POLE* eksonükleaz alanında spontan mutasyon oranlarını artıran ve tümör oluşumuna yol açan çok sayıda mutasyona sahip endometrioid tümörlerdir [65].
- *Hipermutasyone / mikrosatellit kararsız (MSI) grubu* - Bu tümörler düşük düzeylerde somatik kopya sayısı değişikliklerine (genom segmentlerinin kopyaları) sahiptir, ancak RTK / RAS / beta-katenin yolunda değişikliklerle 21 gende mutasyonlara sahiptir [yüzde 69.5]) ve PIK3CA / PIK3R1-PTEN yolağının (yüzde 95) yanı sıra sık MLH1 promotör metilasyonu ve azaltılmış *MLH1* gen ekspresyonu izlenir. Bu grup TCGA çalışmasında düşük gradeli endometrioid endometrium kanserlerinin yüzde 28,6'sını ve yüksek gradeli endometrioid endometrium kanserlerinin yüzde 54,3'ünü oluşturmuştur [66].
- *Kopya sayısı düşük / mikrosatellit kararlı grup* - Bu grup, 16 farklı gende PI3K yolunda sık değişikliklerle (tümörlerin yüzde 92'si), RTK / RAS / beta-katenin yolunda değişiklikler (yüzde 83) ve somatik mutasyonlar geçirmiştir. Bu grupta düşük gradeli endometrioid endometrial kanserler (yüzde 60), yüksek gradeli endometrioid endometrial kanserler (yüzde 8,7), seröz karsinomlar (yüzde 2,3) ve karışık histoloji karsinomları (yüzde 25) bulunur.
- *Kopya sayısı yüksek (seröz benzeri) grup* - Bu grup seröz karsinomların yüzde 97,7'sini, karışık histoloji karsinomlarının yüzde 75'ini, düşük gradeli endometrioid EC'lerin yüzde 5'ini ve TCGA kohortundaki grade 3 endometrioid endometrial kanserlerin yüzde 19,6'sını içeriyordu. Bu tümörler, sık sık *p53* mutasyonları (yüzde 90) ile yüksek derecede

somatik kopya sayısı değişikliklerine (genom segmentlerinin kopyaları) ve *MYC* ve *ERBB2* onkogenlerinin amplifikasyonlarına sahiptir.

2.4 TEDAVİ VE PROGNOZLA İLİŞKİLİ BİOMARKERLER

Endometrium kanseri için kabul edilen bir dizi moleküler faktör rutin cerrahi ve histolojik özelliklerin prognostik değerini belirlemek için umut vermektedir. Bunlar arasında p53 ve p16 aşırı ekspresyonu, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) mutasyonları, proliferasyon belirteçleri, mikrosatellit instabilitesi, östrojen (ER) ve / veya progesteron (PR) reseptörleri veya fosfoinositid 3-kinaz (PI3K'da yer alan proteinler bulunur) / protein kinaz B (AKT) / rapamisin (mTOR) yolunun mekanik hedefi sayılabilir [67].

2.4.1 ER ve PR Ekspresyonu

ER ve PR ekspresyonu tipik olarak birlikte görülür. Endometrioid karsinomlarda her iki reseptör vakaların %92 oranında görülmektedir. Yüksek gradeli tümörlerde her iki reseptörün ekspresyonu azalmaktadır. PR ekspresyonunun olmaması, bazı raporlarda lenf nodu metastazı ve alt sağkalım ile korelasyon göstermiştir [68]. Seröz karsinomlarda ER olguların %31'inde, PR ise %12'sinde ekspresyon kaybı görülmektedir. Şeffaf hücreli karsinomlarda her iki proteinin ekspresyonu nadirdir [69].

2.4.2 HER-2/neu Aşırı Ekspresyonu

HER-2 / neu aşırı ekspresyonu non-endometrioid histoloji, yüksek grade, ileri yaş ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir fakat prognoz ile direkt olarak bağımlı değildir [70].

Herceptin (Trastuzumab) humanize monoklonal antikor olup, HER2/neu (erbB2) reseptörü üzerinden aktive olmaktadır. Asıl kullanım alanı HER2/neu reseptörü pozitif olan meme kanserli olgulardır. HER2/neu reseptörü %20-30 oranında erken evre meme kanseri olgularında pozitif bulunmaktadır. Endometrium kanserinde rekurrens veya metastatik hastalık için kullanılabilen Herceptinin başarısı sadece birkaç vaka raporunda gösterilmiş olsa da günümüzde standart uygulama değildir [71].

2.4.3 EGFR Ekspresyonu

EGFR ekspresyonu endometrioid tip dışındaki histolojik tipler ve metastastatik aşamada tanı almış hastalıklar ile ilişkilidir. Endometrioid histolojiye sahip hastalarda EGFR ekspresyonu sağkalımda %89'den %69'a kadar azalmayı öngörmektedir. Seröz ve şeffaf hücreli histolojiye sahip hastalarda ise EGFR ekspresyonu sağkalımda %86'dan %27'ye kadar bir oranda azalmayı öngörmektedir [72].

2.5 ENDOMETRİUM KANSERİ TARAMASI

Endometrium kanseri için rutin bir tarama programı önerilmemektedir.

2.5.1 Orta veya Yüksek Riskli Hastalar

Hastalar orta veya yüksek risk grup olarak değerlendirilmiş olsalar bile asemptomatik olmaları durumunda rutin tarama tavsiye edilmemektedir. Rutin taramanın endometrium kanserine bağlı mortaliteyi azalttığını destekleyen kanıta dayalı veri yoktur. Bazı hastalar servikal sitolojideki anormal bulguların olması üzerine tanı almaktadır. Sıvı bazlı Pap smear testi endometrium karsinomlu hastalarının %60-65'ini saptayabilir [73]. Endometrial biyopsi invaziv bir işlem olmasına rağmen, sensitif ve spesifik bir testtir. Transvajinal ultrasonografide endometrium kalınlığı postmenopozal kadınlarda sensitif test sayılabilir, fakat asemptomatik hastalarda sensitivitesi (%20 olmakla) düşmektedir. Yalnız pozitiflik oranı yüksek olduğu için spesifitesi de düşüktür. Bu nedenlerle hastalarda nihai olarak endometrial biyopsiye gerek duyulmaktadır. Lynch sendromu olan hastalar dışında Amerikan Kanser Derneğinin tüm kadınlar için ana tavsiyesi endometrium kanserine yakalanma riskleri ve beklenmedik anormal kanama hakkında bilgi sahibi olmalarıdır.

2.5.2 Lynch Sendromlu Kadınlar

Lynch sendromlu kadınlar için yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski %27-71'dir, oysa ki bu rakam genel popülasyonda %3 olarak kabul edilmektedir. Bu hastalar için tarama ve profilaksi stratejisi endometrial örnekleme ve risk-azaltıcı histerektomidir [74].

2.5.3 Diğer Genetik Sendromlar

Bu hastalar için de Lynch sendromuna benzer şekilde olası tarama ve profilaksi stratejisi endometrial örnekleme ve risk-azaltıcı histerektomidir [74].

2.6 SEMPTOMLAR

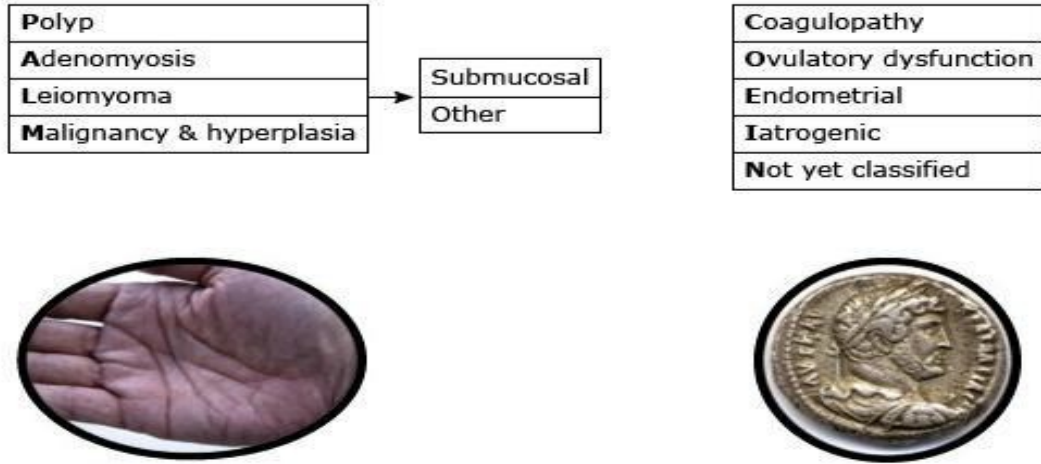
Endometrium kanserinin vakaları %75-90 oranında anormal uterin kanama ile kendini gösterir [75]. Anormal uterin kanamanın miktarı kanser riski ile ilişkili değildir. Bununla birlikte yaş ve risk faktörlerinin varlığı kanser riskini etkiler. Bazı hastalar ise anormal kanama olmadan sadece servikal sitoloji anormalliği ile tanı alabilir. Bu bulgular endometriyal hücreleri (40 yaş ve üzerindeki kadınlarda sonuçlar bildirilmiştir), atipik glandüler hücreleri veya adenokarsinomu (endoservikal veya endometrial olabilir) içerebilir [76].

2.6.1 Anormal Uterin Kanama

2.6.1.1 Anormal Uterin Kanamalarda Yeni Sınıflama Sistemi: PALM-COEIN

2011 yılında 6 kıta ve 17'nin üzerinde ülkeden araştırmacıların desteği ile International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Menstrual Disorders Group (FMDG) tarafından reproduktif çağda, gebe olmayan kadınlarda anormal uterin kanamalarda kullanılan terminolojiyi standardize etmek amacıyla PALM-COEIN sınıflaması (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometriyal, iatrogenic, not yet classified) oluşturulmuştur (Şekil 2.1).

Endometrial neoplazi şüphesi ortaya çıkan semptomlara, hastanın yaşına ve mevcut risk faktörlerine bağlıdır. Kanser riski kanama miktarı ile korele değildir. Anormal uterin kanaması olan her hastanın endometrium değerlendirilmesi gerekmektedir.



Şekil 2.1: PALM-COEIN Sınıflaması [76]

45 yaş altı kadınlar: progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyeti (obezite, kronik anovülasyon) medikal tedavide başarısızlık hikayesi ve Lynch sendromu gibi risk faktörleri bulunan hastalarda persiste eden anormal uterin kanama mevcutsa ileri değerlendirme gerekmektedir. 45 yaş ve üzerinde yaşla birlikte endometrium kanseri riski arttığı için ACOG tarafından 45 yaş endometrium kanseri için sınır yaşı kabul edilmiştir [77].

Perimenopoz kadınlar: Ovulasyonun devam ettiği yaş grubunda olan kadınlarda menstrüel sikluslar arası kanama, sık adet (iki adet arası 24 günden az), aşırı kanama (total volümü 80 ml üstünde) ve uzamış adet (7 günden daha fazla) gibi anormal kanama paternlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca anovülasyonlu hastalarda 6 ay veya üzeri periyotta amenore mevcutsa endometrial hiperplazi şüphesi oluşmalıdır. Endometrial kanseri olguları arasında hastalığın %19 oranında 45-54 yaş aralığında ve %6 oranında 35-44 yaş aralığında ortaya çıktığı görülmüştür.

Postmenopozal kadınlar: Menopoz sonrası kadınlarda ise lekelenme tarzında olsa bile postmenopozal kanaması olan olgularda mutlaka ileri değerlendirilme yapılmalıdır. Postmenopozal kanaması olan olguların ileri değerlendirilme zamanı hastaların %3-20 oranında endometrium kanseri, %5-15 oranında endometrial hiperplaziye sahip oldukları ortaya çıkmıştır [78].

2.6.2 Servikal Sitoloji Bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplaziyle ilişkilidir.

Adenokarsinom: Bazı durumlarda örneklenen servikal sitolojide adenokarsinomla uyumlu bulgular görülmektedir. Böyle durumlarda adenokarsinomun kaynaklandığını yeri ortaya koymak önemlidir. Bu nedenle servikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

Atipik glandüler hücreler: Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler tespit edildiğinde adenokarsinoma benzer şekilde bu hücrelerin nereden kaynaklandığını ortaya koymak için endoservikal ve endometrial biyopsi yapılması gereklidir.

Endometrial hücreler: 40 yaş üzerinde kadınların servikal sitolojisinde bazen endometrial hücreler görülmektedir. Asemptomatik premenopozal kadınlarda bu durum bir patolojiye nadiren eşlik ettiği için detaylı incelemeye gerek duyulmamaktadır [79]. Semptomatik veya yüksek risk taşıyan hastaların uygun değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.6.3 Görüntülemeye Rastlantısal Bulgular

Farklı endikasyonlarla uygulanan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonda rastlantısal olarak endometrium kalın saptanabilir. Bu durumlarda hastanın yaşı, menopozal durumu göz önünde bulundurularak, endometrial hastalık açısından ileri değerlendirme endikedir.

2.6.4 Histerektomide Rastlantısal Bulgular

Benign hastalık sebebiyle uygulanan histerektomi materyalinde bazen endometrium kanseri veya endometrial hiperplazi tespit edilebilmektedir. Tüm anormal uterin kanaması olan hastalara cerrahinin planını yapmak amacıyla preoperatif endometrial örnekleme yapılmalıdır ve sonuçlar operasyon öncesi hazır bulunmalıdır. Benign endikasyonlar için histerektomi uygulanan yaklaşık 230.000 kadını içeren bir veritabanı çalışmasında, yüzde 0.96'sında (%95 CI 0.92-1.00), yüzde 75'i endometriyal kanser ve yüzde 22'si sarkom olan uterin kanser saptanmıştır [80].

İntraoperatif metastatik hastalıkla karşılaşma durumunda jinekolog-onkologlara konsültasyon yapılmalıdır. Evreleme cerrahisinin jinekolog onkolog tarafından yapılmasının hastanın sağkalımı üzerine olumlu etkileri mevcuttur [81]. Eğer operasyon gerçekleşen hastanede jinekolojik onkolog mevcut değilse ve cerrah kanserin operatif yönetimi konusunda deneyimli değilse (lenfadenektomi gibi), operasyona son verip ikinci bir operasyon için jinekolojik onkoloji uzmanı ile irtibata geçip tedaviyi düzenlemelidir. Endometrium kanseri veya endometrial hiperplazi patolojide benign sebeple yapılmış ameliyat spesmeninde karşılaşırsa uygun tedavisi jinekolog onkolog tarafından düzenlenmelidir.

2.7 ENDOMETRİUM KANSERİNDE RİSK GRUBU

2.7.1 Düşük Risk Tanımı

Endometrioid histoloji, grade 1 veya 2 olgular, hastalığı endometriuma sınırlı olgular (evre IA hastalık, yüzeysel invazyon) düşük risk grubundadır.

2.7.2 Orta Risk Tanımı

Yüksek riskli histolojik tipler hariç, myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta nüks riski, düşük riskli gruba kıyasla belirgin artmıştır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) orta riskli grubu yüksek orta ve düşük orta olmak üzere iki alt başlıkta değerlendiren kriterler belirlemiştir [82].

2.7.3 Yüksek Risk Tanımı

Hangi evrede olmasından bağımsız olarak, seröz, şeffaf hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Seröz veya şeffaf hücreli endometrium kanserleri oldukça agresif seyreden tümörlerdir

2.8 TANI

2.8.1 Fizik Muayene

Endometrium kanseri tanısının fizik muayene ile konulması çok zordur. Fizik muayene sırasında hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülmektedir. Endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi şüphesi olan hastalarda uterusun boyutu, mobilitesi ve aksı pelvik muayene ile değerlendirilmelidir. Pelvik muayene sayesinde bu bilgilerin edinilmesi ile endometrial örnekleme zamanı uterin perforasyon gibi olası komplikasyonlardan da kaçınılmış olur. Endometrial hiperplazi veya erken evre endometrium kanserinde tipik olarak çok büyük uterus olmasa da fizik muayene ile pelvik kitleler de tesbit edilebilir. Daha ilerlemiş hastalıkta uterus büyüyebilir ve / veya fikse hale gelebilir. Büyük, fikse uterus, uterin leiomyoma veya pelvik malignite ile ilişkili olabileceğinden ileri değerlendirme gerekmektedir. İlâveten pelvik muayene kanamanın kaynağını doğrulamakta yardımcıdır. Eğer hastaya cerrahi tedavi uygulanacaksa yapılan pelvik muayene laparoskopik, vajinal veya abdominal yolun seçiminde önemli bilgiler verecektir.

2.8.2 Laboratuvar Değerlendirme

Reproduktif yaşta endometrial hiperplazi veya endometrial kanser şüphesi olan hastalarda beta-HCG testi yapılarak gebelik tanısı dışlanmalıdır. Beta-HCG testi bakılmadan endometrial örnekleme yapılırsa gebelik durumunda gestasyonel kese ciddi hasar görebilir. Uterin kanaması ciddi boyutlarda olan olgularda anemi ve koagülopati şüphesi varsa hemogram ve koagülasyon testlerine de bakılması gereklidir.

2.8.3 Pelvik Ultrasonografi

Anormal uterin kanama ile başvuran endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri şüphesi olan tüm hastalarda ilk tercih görüntüleme yöntemi genelde pelvik ultrasonografidir. Postmenopozal kadınlarda transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlığın değerlendirilmesi önerilmektedir. Asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık <4mm ise endometrial örnekleme yapılmasına gerek yoktur. Ancak endometrial kalınlık 20mm'ye yaklaştıkça malignite riski artmıştır [83]. Bu

da bir çalışmada endometriyal kanseri olan 759 kadında ortalama endometriyal kalınlıktır [84].

Endometrial neoplazi değerlendirmesi için altın standart endometrial örnekleme kabul edilsede, bu hasta grubunda pelvik ultrasonografi endometrial örneklemeye alternatif kabul edilmektedir. Premenopozal hastalarda ise pelvik ultrasonografi endometrial örneklemeye alternatif sayılmamaktadır [83]. Ancak postmenopozal dönemde vajinal kanama olduğu takdirde endometrial kalınlık <4mm olsa dahi endometrial örnekleme yapılmalıdır [83].

2.8.4 Endometrial Örnekleme

Endometrial biyopsi ayaktan uygulanabilen ve genel anestezi gerektirmeyen invaziv bir prosedürdür. Ofis koşullarında uygulanan pipelle endometrial biyopsi, endometrial neoplazi tanısı için çok efektif bir yöntemdir. Endometrial biopsi sonucu negatif gelen semptomatik hastalara D/C (dilatasyon ve küretaj) uygulanması gerekmektedir [85]. 7914 hasta içeren 39 çalışmanın meta-analizinde endometrial örneklemenin sonucu, D/C veya histerektomi materyalinin histopatolojik sonucu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak pipelle yöntemi, çok sensitif bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Atipili hiperplazi tanısı için sensitivitesi %81 olarak bulunmuştur. Postmenopozal hastalarda endometrium kanseri tanısı için sensitivitesi %99,6, premenopozal hastalarda ise %91 olmuştur. Hastaların %5'den küçük oranında ise yetersiz materyal veya örnek yok şeklinde değerlendirilmiştir. Yöntemin spesifitesi %98-%100 olarak bulunmuştur [86].

Bazı olgular için cerrah başlangıç yöntem olarak D/C'yi tercih edebilir [71]. Bunlar:

- Ofis biyopsiyi tolere edemeyen olgular
- Laparoskopi gibi eşlik eden operasyonel bir prosedür gerekli görüldüğünde
- Aşırı vajinal kanamalı hastalar (tanısal ve tedavi yönünden)
- Endometrium kanser riski yüksek olanlar (Lynch sendromu vb.)

- Servikal stenozu olan hastalardır.

2.8.5 Histeroskopi

Histeroskopi endometrial kavitenin direk görüntülemesini sağlamakla eksiz edilecek veya biyopsi alınacak lezyonun belirlenmesini kolaylaştırır. Bazı cerrahlar D/C ile birlikte, fokal lezyonları belirlemek için histeroskopiye de kullanmaktadır. Ancak maliyetinin yüksek olması, invazif işlem olması ve tecrübe gerektirmesi histeroskopinin dezavantajlarıdır. Society of Gynecologic Oncology (SGO) histeroskopi uygulandığı zaman biyopsi yapılmasını önermektedir [87].

2.9 ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.9.1 Histolojik Tipi ve Evresi

Endometrium kanseri hastaları histolojik tipine ve evresine göre farklı prognoza sahiptirler. Grade I veya II endometrioid endometrium kanseleri tipik olarak iyi prognozlu tümörlerdir. Grade III endometrioid ve non-endometrioid histolojik tipler (seröz, şeffaf hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve indiferansiye) sıklıkla yüksek gradeli ve kötü prognozlu tümörlerdir.

2.9.2 Alt Uterin Segment Tutulumu

Düşük riskli grupta sağkalımı kötü yönde etkileyen alt uterin segment tutulumunun nodal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir [88, 89].

2.9.3 Pozitif Peritoneal Sitoloji

Cerrahi evreleme yapılmış hastalarda yaklaşık %11 oranında pozitif peritoneal sitoloji saptanmaktadır ve bu hastalar genelde ekstrauterin hastalığa sahiptirler [90]. Ekstrauterin hastalığı olmayan olgularda pozitif peritoneal sitolojinin prognostik değeri tartışmalıdır. 2012 yılında 14704 hasta içeren çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin tümörün histolojik tipi ile ilişkisiz olarak evre 1 veya evre 2 hastalarda prognostik değeri gösterilmiştir [91].

- Pozitif peritoneal sitoloji varlığı tümörün histolojik tipi ve grade'den bağımsız olarak kötü sağkalıma işaret etmektedir.
- Ölüm riski peritoneal sitolojisi negatif olan hastalara oranla yüksek bulunmuştur [91].

2.9.4 Yaş

Endometrium kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognoza sahiptir. İleri yaş hastalarda genelleme yapılamamakla birlikte çoğunda sağkalımı kötü etkilemektedir [92]. İlaveten ileri yaşlı hastalarda grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık görülmesi beklenmektedir. Yaşın bağımsız prognostik faktör olması konusu tartışmalıdır. Jinekolojik onkoloji grubu evre 1 ve evre 2 hastalarda yaşa göre için 5 yıllık sağkalım oranını vermiştir:

Tablo 2.3: Evre I-II Hastalara Yaşa Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranı

Yaş (yıl)	Sağkalım(%)
≤40 yaş altı	%96
41 - 50 yaş	%94
51 - 60 yaş	%87
61 - 70 yaş	%78
71 -80 yaş	%71
≥80 yaş	%54

65 yaş üstü hastalar sıklıkla derin myometrial invazyona, yüksek tümör grade'ine ve ileri evre hastalığa sahiptirler [93].

2.10 YAYILIM

Tip 1 endometrial tümörlerin yayılım yolları şunlardır.

1. Komşu organlara direk yayılım
2. Lenfatik yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Transtubal yolla periton boşluğuna yayılım
5. Port yeri metastazı

Seröz ve şeffaf hücreli tümörlerin yayılım paterni epiteliyal over kanser gibidir.

2.11 TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

2.11.1 Tümör Markerları

Endometrium kanserinde serum CA-125 değeri ekstrauterin yayılımı predikte etmek amacıyla kullanılabilir. 141 hasta içeren retrospektif bir çalışmada lenf nodu metastazı için 40 u/mL üzerindeki CA-125 değeri için %78 sensitivite ve %81 spesifite oranları bulunmuştur [94]. Bu sonuçlar başka çalışmalarda da doğrulanmıştır, fakat optimal sınır değer (>20,>35,>40) belirlenememiştir [95]. Bu çalışmalarda premenopozal ve postmenopozal hastalar için CA-125 değerleri arasında kayda değer fark bulunmamıştır. Fakat ortalama CA-125 değeri premenopozal hastalarda kısmen yüksek bulunmuştur. CA-125 ayrıca tedavi öncesi yüksek değere sahip hastaların başlangıç tedavisinden sonraki takiplerinde de kullanılabilir. Özellikle ileri evre hastalıkta, cerrahi sonrası kemoterapi alacak hastalarda CA-125 takibi anlamlıdır.

2.11.2 Görüntüleme

Akciğer metastazlarını dışlamak için ilk değerlendirmenin bir parçası olarak bir göğüs radyografisi yapılmalıdır.

Cerrahi evreleme planlanan hastalara servikal veya myometrial tutulumu değerlendirmeye yönelik pelvik veya abdominal görüntüleme gerekli değildir. Kontrastlı MRI yöntemi myometrial invazyonu yaklaşık %57-100 servikal tutulumu ise %56-100 sensitivite ile tespit edebilmektedir [96]. Buna göre de MRI ile değerlendirmede tutulum olmasa dahi bu hastalara da tam evreleme cerrahisi yapılması gereklidir. Kontrastlı MR lenf nodu metastazını saptamada BT veya PET-BT'den daha üstündür [97]. Fakat preoperatif bu amaçla kullanılması gerekli değildir. Endometrium kanseri olan tüm hastalarda cerrahi sırasında pelvik ve paraaortik lenf nodları palpasyonla değerlendirilmelidir.

Nadiren görüntüleme klinik evreleme amacıyla yapılır (standart endometrium kanseri evrelemesi cerrahi olmasına rağmen). Bu durum;

ameliyat planlanmadığında meydana gelir. Hasta cerrahiye tolere edemeyecek komorbid hastalıklara sahip ise veya fertilitenin korunması istenen durumlarda görüntülemeyle evreleme amaçlı yararlanılabilir.

2.12 EVRELEME VE PRİMER CERRAHİ TEDAVİ

Endometrium kanseri cerrahi olarak 2009 yılında revize edilen FIGO kalsifikasyonuna göre evrelenir (2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics) [98].

Tablo 2.4: FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

Evre I	Tümör uterusu sınırlı,uterin serozaya uzanım yok
1A	Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyon %50'yi geçmemiş
1B	Tümörün myometriyal invazyonu %50 veya daha fazla
Evre II	Servikal stromal tutulum vardır,ancak uterus dışında hastalık yoktur
Evre III	Tümör uterus dışında, pelvik yayılım mevcut
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut
IIIB	Vajinal metastaz ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu, pozitif pelvik lenf nodu ile beraber veya değil
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu mevcut
IVB	İntraabdominal ve/veya ekstra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil) mevcut

2.12.1 Cerrahi Evrelemeye Genel Bakış

Endometrium kanserinde standart evreleme cerrahisi olarak Total Ekstrafasiyal Histerektomi+Bilateral Salpingooforektomi+Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu kabul edilmektedir [99]. Abdominal histerektominin dışında vajinal, laparoskopik veya robotik cerrahi seçenekleri de mümkündür. Diğer intraabdominal jinekolojik malignitelere benzer olarak endometrium kanserinde de komplet evreleme sırasında

metastaz açısından şüpheli alanlardan biyopsi yapılmaktadır. Pelvik sitoloji artık cerrahi evreleme için gerekli değildir; ancak periton boşluğunda kanser hücrelerinin varlığı kötü bir prognostik faktördür [100]. Seröz ve şeffaf hücreli histolojik tipe sahip hastalarda omentektomi sıklıkla yapılmaktadır.

Lenf nodu diseksiyonu açısından önemli tartışmalar mevcuttur. Endometrium kanserli hastaların çoğunda metastaz olmadığı için araştırmacılar daha sonra lenfadenektomi için terapötik bir değer olup olmadığını belirlemeye başladılar. Rutin tam pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu paradigması, iki randomize çalışmanın yayınlanmasıyla mücadele edilmiştir. Bu çalışmalar sistemik lenf nodu diseksiyonunun endometrium kanserli kadınlarda sağkalım avantajı sağlamadığını göstermiştir [101,102]. Pelvik ve paraaortik lenf nodları selektif şekilde örneklenmelidir. Pelvik ve paraaortik lenf nodları palpasyonla değerlendirilmeli, büyümüş veya şüpheli olanları çıkarılmalıdır [103].

Lenf nodu diseksiyonunun terapötik bir yararı olduğuna dair kanıt eksikliğine ek olarak, olası alternatifler olarak daha az invaziv teknikler ortaya çıkmıştır. Endometrium kanserinde lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu diseksiyonu tekniği rafine edilmiştir. Prospektif çalışmalar bu tekniğin fizibilitesini göstermiştir ve pozitif lenf nodlarının tespiti için düşük yanlış negatif oranı bulmuştur [104] ve bu da birçok cerrahın tam lenfadenektomi yerine sentinel lenf nodu diseksiyonu kullanmasına yol açmıştır.

2.12.2 İntraoperatif İnspeksiyon ve Frozen İnceleme

Operasyon odasında çıkarılmış olan uterus açılarak invazyon derinliği açısından değerlendirilmelidir. 2567 hasta içeren 16 çalışmanın meta-analizinde intraoperative inspeksiyon myometrial invazyonu belirlemede %75 sensitivite ve %92 spesifite göstermiştir [105]. Frozen incelemede ise myometrial invazyon derinliği açısından ek bilgi sağlamaktadır. Bazen frozen inceleme özellikle erken evre ve düşük gradeli hastalıkta nihai patoloji ile uyum göstermeyebilir [106]. Speysmenin jinekolojik patolog veya genel patolog tarafından değerlendirilmesinin de inceleme sonucunu etkilediği gösterilmiştir [107].

2.12.3 Lenf Nodu Değerlendirilmesi

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri özellikle pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını içeren ekstrasuterin hastalığın varlığıdır. Lenf nodu değerlendirilmesine yaklaşım özellikle erken evre endometrium kanserine sahip hastalarda tartışmalıdır.

2.12.3.1 Nodal Metastazın Prevalansı ve Risk Faktörleri

Nodal yayılım oranı tümörün evre ve grade'ine göre değişmektedir. İyi diferansiasyon ve yüzeysel invazyona sahip olgularda bu risk %3-5 iken, kötü diferansiasyon ve derin invazyona sahip olgularda ise bu risk %20 gibi yüksek bulunmuştur [108].

Aşağıdaki özelliklere sahip olgularda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir:

- Grade 3 endometrioid tip endometrium kanserleri
- Myometrial invazyon > %50
- Serviks tutulumu
- Over tutulumu
- Seröz, şeffaf hücreli, veya yüksek gradeli histoloji
- Operasyon öncesi veya sırasında tümör çapının 2 cm'den büyük olarak saptanmış olması

Gros olarak uterusu sınırlı hastalığa sahip seröz endometrium kanseri olgularında yapılan bir çalışmada %19 oranında nodal metastaz gösterilmiştir [109]. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Eksternal iliak lenf nodlarının sirkumfleks iliak ven distalinde kalan kısmı çıkarılırsa lenf ödem riski artmaktadır [110]. Paraaortik lenfadenektomi çoğu cerrah tarafından renal ven seviyesine kadar uygulanmaktadır [111]. Bu seviyelerde laparoskopik veya robotik cerrahi yapabilmek için ileri düzeyde beceri ve teknikler gereklidir.

2.12.3.2 Lenf Nodu Değerlendirmesinde Tartışmalar

Endometrium kanserinde pelvik ve paraaortik lenf nodları için örnekleme veya tam lenfadenektomi uygulanması arasında tartışma devam etmektedir [112]. Pelvik ve paraaortik lenf nodları tüm hastalarda intraoperatif olarak FİGO cerrahi ve patoloji evreleme sistemine göre değerlendirilmelidir [113].

2.12.3.3 Paraaortik Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Bazı vakalarda pelvik lenf nodları negatif olduğu durumlarda da paraaortik lenf nodları pozitif olabilir [114]. Orta ve yüksek riske sahip hasta gruplarında uygulanan paraaortik lenf adenektominin sağkalım artışı ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur. Endometrium kanserinin tüm evrelerini içeren, pelvik LND veya kombine pelvik ve paraaortik LND uygulanmış 671 hastadan oluşan bir retrospektif kohort çalışmanın verileri aşağıda gösterilmiştir. Her iki grup için takip süresi yaklaşık 7,5 yıl olmuştur [115]. Sekiz yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları sadece pelvik LND yapılan gruba göre kombine pelvik ve paraaortik LND yapılan grupta önemli oranda yüksek bulunmuştur (%69'a karşın %84). Paraaortik LND özellikle yüksek gradeli tümörlerde sağkalımı pozitif yönde etkilemektedir. Endometrioid tip endometrium kanserli büyük hasta serilerinde, paraaortik rekürrens grade 3 tümöre sahip olgularda yüksek sıklıkta ortaya çıktığı gösterilmiştir [116].

2.12.3.4 Lenf Nodu Örnekleme ve Lenfadenektomi Tartışması

Endometrium kanserinde lenf nodu örneklemesinin amacı biyopsi ile nodal hastalığın gösterilmesidir. Lenfadenektomi ile tüm lenf nodları yatakları anatomik dağılım boyunca çıkarılmaktadır. Lenf nodu örnekleme sırasında daha kesin prognostik bilgi sağladığından multiple alandan biyopsi alınması önerilmektedir [117]. Endometrium kanserinde grade I veya II hastaların evre IA veya evre IB olduğu düşünülerek bu hastalar için TAH+BSO ve Palpasyonda büyümüş lenf nodlarının örnekleme ile sınırlı cerrahinin yeterli olduğunu savunan uzmanlar vardır [118]. Bu hastalarda sadece TAH+BSO ameliyatını takiben %90 beş yıllık sağkalım oranı gösterilmiştir [119].

Bazı uzmanlar tarafından ise endometrial karsinomu nedenli opere edilen tüm hastalarda şüpheli lenf nodu olup olmamasına bakılmaksızın rutin lenf nodu örneklemesinin yapılması kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Özellikle nodal hastalık ihtimali zayıf olan hastalarda (düşük riskli evre I hastalar) komplet pelvik ve paraaortik lenfadenektominin morbiditesinin, faydasından fazla olduğuna inanan uzmanlar da vardır. Alt ekstremiteler lenfödem ve ona bağlı selülit pelvik ve paraaortik LND ile ilişkili durumlardır. Lenf ödem riski %5 -%38 arasında değişmektedir [115]. Lenf ödem riski çıkarılan lenf nodu sayısı ve adjuvan radyoterapi ile de ilişkilidir. Alt ekstremiteler lenfödem gelişimi ile çıkarılan lenf nodu sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır [120].

2.12.3.5 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Endometrium kanserinde lenf nodu diseksiyonu ile ilgili tartışmalar arasında sentinel lenf nodu biyopsisi araştırma aşamasındadır [104]. 1101 endometrium kanseri tanılı hasta içeren 26 çalışmanın metaanalizinde lenf nodu metastazını saptamada sentinel lenf nodu prosedürü %93 sensitivite göstermiştir [121]. Sentinel lenf nodu hipotezine göre tümör hücreleri diğer lenf nodlarına yayılmadan önce primer tümörden sonra ilk olarak bekçi olarak tanımlanan bir veya birkaç lenf noduna yayılım göstermektedir. Çoğu hastada boya veya izleyici maddenin tümör etrafına enjekte edilmesi ile sentinel lenf nodları belirlenmektedir. Endometrium kanserinde boyanın enjeksiyon yeri de tartışmalıdır [122]. Servikal, subserozal ve histeroskopi aracılığı ile endometrial enjeksiyon alanları çalışmalarda değerlendirilmiştir [123]. 26 çalışmanın metaanalizinde sentinel lenf nodlarını saptamada en sensitive olan periservikal, en az sensitivite gösteren ise histeroskopik enjeksiyon olmuştur [121]. Bir diğer çalışmada ise fundal enjeksiyon veya histeroskopik enjeksiyon gibi diğer lenfatik haritalama tekniklerinin, sentinel lenf nodlarının saptanması için kolaylık veya duyarlılığa sahip olduğu gösterilmemiştir [124].

2.13 TEDAVİ YAKLAŞIMI

2.13.1 Düşük Riskli Endometrium Kanserinin Tedavisi

Cerrahi tedavi düşük riskli endometrium kanseri için standart tedavidir ve genelde prognoz çok iyidir. Adjuvan tedavi sıklıkla önerilmemektedir.

Düşük risk tanımı:

- Endometrioid histoloji, grade 1 veya 2 olgular
- Hastalığı endometriuma sınırlı olgular (evre 1A hastalık, yüzeysel invazyon)

Erken evre hastalarda da eğer laparotomi yapılacaksa insizyon olarak göbek altı median kesi önerilmektedir. Frozen sonucu ile lenf nodu diseksiyonu gerekebileceği için cerrahın konforunu arttıracaktır. Primer cerrahi sırasında evrenmemiş düşük riskli hastalarda nodal tutulum ihtimali %5'in altında olduğu için yeniden evreleme önerilmemektedir. Düşük riskli grupta alt uterin segment tutulumu çoğu zaman dışlanamamaktadır. Sağkalımı kötü yönde etkileyen alt uterin segment tutulumunun nodal tutulumla ilişkili olduğu düşünülmektedir [125, 126]. Alt uterin segment tutulumu olan hastalar sıklıkla düşük risk grubunda değerlendirilmektedir [127]. Cerrahi evreleme uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 11'inde, en sık ilerlemiş (ekstrauterin) hastalık durumunda pozitif periton sitolojisi vardır [90]. Ancak, endometriyal karsinomun tümör (T) evresini ataması için evreleme sisteminde pozitif peritoneal sitoloji artık dikkate alınmamaktadır. Yaşın bağımsız bir prognostik faktörü temsil edip etmediği tartışmalıdır. 65 yaş üstü kadınlar daha sık derin myometriyal invazyona, yüksek gradeli tümör ve ileri evre tümöre sahiptir. Ayrıca, daha az agresif tedavi yaşlı hastalarda görülen bazı kötü sonuçlara da neden olabilir [128]. Yukarıda belirtildiği gibi yaş, orta riskli kadınları, tedavi kararlarını etkileyebilecek yüksek veya düşük bir orta risk grubuna ayırmak için kullanılır. Bununla birlikte tek tip bir şekilde tedavi edildiğinde bile, yaşlı kadınlar genç kadınlara kıyasla daha yüksek nüks oranlarına ve daha düşük hayatta kalmaya sahip gibi görünmektedir.

2.13.2 Cerrahi

Görünüşte rezektabl endometriyal kanseri olan tüm kadınlar, eğer uygun hasta ise, özellikle hastalığın metastatik olduğundan şüphelenilmiyorsa, cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Total ekstrasfasiyal histerektomi+bilateral salpingooforektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodlarının palpasyonla değerlendirilmesi düşük risk grubu için standart yaklaşım sayılmaktadır.

2.13.3 Postoperative Tedavinin Rolü

Düşük risk grubunda cerrahi tedaviyi vajinal cuffta gelişen lokal rekkürenstir [128]. Bunun için çoğu merkez tarafından gerek duymadan takip önerilmektedir. Takiben beklenen primer risk Bu risk %5'in altındadır postoperatif adjuvan tedaviye

2.13.4 Radyoterapi

Radyoterapi lokal nüksü azaltsa da genel sağkalımı iyileştirmemektedir. Pelvik eksternal radyoterapi (EBRT) uygulanan hastalarda sekonder kanser riski ve radyoterapiye bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir. Vajinal brakiterapi (VBT) pelvik eksternal radyoterapiden daha az toksiteye sahiptir. Uterusa sınırlı hastalığa sahip 560 olgu içeren çalışmanın analizinde pelvik eksternal radyoterapinin sağkalımı uzatmadığı, sekonder malignite riskini artırdığı ve ciddi komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir [129]. Benzer verilerde de düşük risk grubu için radyoterapinin faydasından çok risklerinin olduğu gösterilmiştir. Neticede düşük risk grubu için adjuvan tedavi önerilmemektedir.

2.13.5 Progesteron Tedavisi

Endometrium kanseri patogeneğinde aşırı östrojen üretimi olduğundan adjuvan tedavi olarak progesteron kullanılabilir. Dört çalışmanın meta-analizinde progesteron tedavisi alan grupla almayan grubun kıyaslanması sonucunda beş yıllık sağkalım açısından fark bulunmamıştır [130].

2.14 PROGNOZ

Endometrium kanserinde düşük risk grubunda nüks riski düşüktür ve prognoz genelde çok iyidir.

Beş yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir [131].

2.14.1 Orta Riskli Grupta Endometrium Kanserinin Tedavisi

Yüksek riskli histolojik tipler hariç, myometrial invazyonu (evre IA veya IB) veya servikal stromal invazyonu olan (evre II) hastalar orta riskli olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta nüks riski, düşük riskli gruba kıyasla belirgin artmıştır. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) orta riskli grubu yüksek orta ve düşük orta olmak üzere iki farklı bölümde değerlendiren kriterler belirlemiştir [82].

Yüksek orta riskli grup yaş ve üç patolojik faktöre (derin myometrial invazyon, grade II veya III histoloji ve LVAI olması) göre belirlenmektedir. Yaş>70 ise bir risk faktörü, yaş 50-69 arası ise iki risk faktörü, yaştan bağımsız her üç risk faktörü mevcut hastalar yüksek orta riskli gruba dahil edilmektedir [82].

Düşük orta riskli grup yüksek orta riskli grup kriterlerine uymayan hastalar oluşturur.

2.14.1.1 Tedavi Yaklaşımı

Orta riskli grupta adjuvan olarak gözlem veya radyoterapi kullanılabilir. Düşük orta riskli grup genelde iyi prognoza sahiptir. Bu hastalarda adjuvan radyoterapinin riskleri faydasından fazla olduğu için uygun bir seçenektir [82].

Yüksek orta riskli grup için adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Bu hastalarda lokal nüks riski arttığından adjuvan radyoterapi vermekle bu risk önemli oranda azaltılır [132]. Ancak adjuvan radyoterapinin genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Adjuvan kemoterapinin yüksek orta riskli grupta etkinliğini gösteren kanıtı dayalı yeterli veri yoktur. Fakat bazı uzmanlar derin invazyonu olan, grade 3 ve LVAI'ü olan yüksek orta riskli grupta kullanılmasını tercih etmektedir.

2.14.2 Kombine Tedavi Modaliteleri

Radyoterapi lokal nükslerde etkin olsa da uzak nükslerde etkisizdir. Buna göre de kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanılmasını öneren merkezler vardır. Fakat bu seçeneğin faydasını ve risklerini tam inceleyen yeterli veri yoktur [133]. Yapılan bazı çalışmalarda derin invazyon gösteren, grade 3 olan veya LVAI'ü olan yüksek orta riskli grupta kombine modalitenin uzak ve/veya lokal nüksü azaltarak sonuçları iyileştirdiği gösterildiğinden adjuvan kemoradyasyon kullanılabilir [134]. Önerilen modalite 3-4 kür karboplatin ve paklitaksel + vajinal brakiterapidir.

2.14.3 Yüksek Riskli Grupta Endometrium Kanserinin Tedavisi

Hastalık evresinden bağımsız olarak, seröz, şeffaf hücreli adenokarsinomlar ve evre II-IV hastalığı olan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmelidir. Seröz veya şeffaf hücreli endometrium kanserleri oldukça agresif seyreden tümörlerdir. Histolojik tipe göre sınıflandırılan beş yıllık sağkalım oranı seröz, berrak hücre ve endometrioid adenokarsinomlar için sırasıyla yüzde 45, 65 ve 91 idi. Daha çağdaş çalışmalar, berrak hücreli karsinomun farklı sonuçlara sahip heterojen bir tümör grubu olduğunu göstermektedir [135]. Endometrioid kanserli hastalar arasındaki sonuçlar grade ile farklılık göstermektedir. Evre III hastalığı olan kadınlar arasında grade 1 endometrioid adenokarsinomu olanlarda beş yıllık sağkalım oranı daha yüksektir (grade 2 veya 3 tümörü olan kadınlar için sırasıyla yüzde 68 ve yüzde 48). [135].

2.14.3.1 Tedavi Yaklaşımı

Hastalığın klinik heterojenliği ve önerileri yönlendirmeye yardımcı olacak yüksek kaliteli verilerin bulunmaması nedeniyle, yüksek riskli endometriyal kanseri olan kadınların tedavisinde tek tip bir yaklaşım yoktur. Evre III cerrahi tedaviye aday olmayan hastalar rekürren veya metastatik endometrium kanseri gibi tedavi edilmelidir.

2.15 SERÖZ ENDOMETRİUM KANSERİ

2.15.1 Myometrial İnvazyonu Olmayan Evre IA Hastalar

Bu hastalara adjuvant kemoterapi vermeden sadece vajinal brakiterapi verilmesi önerilmektedir [136].

2.15.2 Myometrial İnvazyonu Olan Evre IA veya IB Hastalar

Bu hastalara adjuvant kemoterapi+radyoterapi uygulanması önerilmektedir [137]. Karboplatin ve paklitaksel tercih edilen ajanlardır. Kemoterapi ile birlikte vajinal brakiterapi de verilebilir.

2.15.3 Evre II Hastalar

Bu hastalara adjuvan kemoterapi+radyoterapi önerilmektedir. Evre II endometrium kanseri hastalarına adjuvan kemoterapi verilmesinin faydası çok sayıda çalışmada gösterilmiştir [138]. Bu çalışmada radyoterapiden bağımsız olarak adjuvan kemoterapinin aşağıdaki faydaları gösterilmiştir [138].

- Nüks oranını kemoterapi almayan hastalara kıyasla önemli oranda azaltır (%50'a karşın %10)
- Beş yıllık progresyonsuz sağkalımı önemli oranda iyileştirir (%41'a karşın %86)
- Genel sağkalımı iyileştirir (%64'a karşın %88)

2.15.4 Şeffaf Hücreli Endometrium Kanseri

Evre I veya evre II şeffaf hücreli endometrium kanserinde optimal yönetim kılavuzunu ortaya koyan prospektif veri yoktur. Pelvik radyoterapi alsın yada almasın bu hastalara vajinal brakiterapi önerilmektedir. Adjuvan kemoterapi de bazı merkezler tarafından önerilmesine rağmen etkisini gösteren kanıta dayalı veri bulunmamaktadır [139].

Pelvik radyoterapi almayan evre I veya evre II şeffaf hücreli endometrium kanseri hasta grubunda vajinal brakiterapi progresyonsuz sağkalımı etkilememekle birlikte genel sağkalımı önemli oranda iyileştirmektedir (50

aya karşın 140 ay). Tek başına veya vajinal brakiterapi ile verilen adjuvan kemoterapi progresyonsuz ve genel sağkalımı etkilememiştir [139].

2.15.5 Histolojiden Bağımsız Olarak Evre III Hastalar

Evre III (veya rezektabl evre IV) endometriyal kanseri olan çoğu hasta için pelvik RT yerine VBT olan veya olmayan adjuvan kemoterapi önerilir. Kemoterapi uygularken tipik olarak daha az değil altı kür uygulanır. Adjuvan kemoterapi gören kadınlar için bazen lokal rekürrensi kontrol etmeye yardımcı olmak için VBT verilebilir (örn. derin invazyon veya büyük lenfadenopatisi olanlar için). Hangi nedenle olursa olsun kemoterapiye aday olmayan hastalar için pelvik RT kullanılır. Platin bazlı adjuvan kemoterapi bu hastalarda radyoterapiden bağımsız olarak hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı önemli oranda iyileştirmektedir [140].

2.15.6 Tercih Edilen Kemoterapi Protokolleri

Yüksek riskli enometrial kanseri olan hasta grupunda karboplatin ve paklitaksel önerilmektedir [141].

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA POPÜLASYONU

2016 Mart –2019 Kasım tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde endometrium adenokanserli olgularda laparoskopik yaklaşım ve laparotomi ile operasyonu yapılan 206 hastanın retrospektif olarak arşivden dosya taramasıyla bilgilerine ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, preoperatif ve postoperatif kan CA-125 düzeyleri, hastalığın evreleri, tümör çapları, histolojik gradeleri, myometrial invazyon miktarları, toplanan lenf nodu sayıları, postoperatif yatış süreleri, postoperatif kemoterapi, radyoterapi, brakiterapi alıp almadıkları değerlendirilerek laparoskopik yaklaşımla ve laparotomik yaklaşımın karşılaştırılması amaçlanmıştır. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bilimsel ve etik açılarından onayı alınarak çalışma planlandı (Ek 1).

3.2 ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KOŞULLARI

- Endometrioid tip adenokanser olması,
- Operasyon öncesi kemoterapi, radyoterapi, brakiterapi almamış olması

3.3 ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KOŞULLARI

- Endometrioid tip adenokanser olmayanlar,
- Endometrium dışında malignitesi olanlar,
- Operasyon öncesi kemoterapi, radyoterapi, brakiterapi almış olması

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede değişkenler arasındaki tahminler için Ki kare, Mann Whitney, Wilcoxon İşaretli Sıra ve, Lojistik regresyon analizleri SPSS 15.0 paket programından yararlanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kesikli değişkenler arasında ilişki olup olmadığını test etmek amacıyla Ki Kare testinden yararlanılmıştır. Ki kare testi sonucunda ortaya çıkan ilişki durumunun yönünü belirleyebilmek için ise Lojistik regresyonun sonuçları dikkate alınmıştır. Elde edilen tahminler %95 güven aralığında oluşturulmuştur. Retroperitoneal LNM ve Paraaortik LNM varlığı üzerinde etkili olabilecek olası risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi, bağımsız belirteçler ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile saptandı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu endometroid tip adenokanser tanılı laparoskopik yaklaşım ve laparotomi ile operasyonu yapılan 207 hastadır. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 28-82 yıl arasında olup ortalama yaş $61,26 \pm 10,409$ yıl idi. Çalışmaya alınan 206 hastanın graviditesi 0-13 aralığında olup ortalaması $4,05 \pm 2,567$ iken 207 hastanın paritesi 0-10 aralığında olup ortalaması $2,98 \pm 1,929$ idi. 206 hastanın tümör çapı 0-18 aralığında olup ortalama çapı $3,96 \pm 2,824$. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 135 hastadan toplanan lenf nodu sayısı 1-60 aralığında olup ortalama $24,96 \pm 12,408$ idi. Paraortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 95 hastadan toplanan lenf nodu sayısı 0-74 arasında olup ortalaması $11,99 \pm 11,403$ idi. Preoperatif 192 hastanın CA125 düzeylerine bakılmış olup CA125 değerleri 2-9688 arasında olup ortalaması $154,32 \pm 997,712$ iken postoperatif CA125 değerine 173 hastada bakılmış olup CA125 değerleri 1-2988 arasında olup ortalaması $51,33 \pm 255,880$ idi. 205 hastanın taburculuk süresi kaydedilmiş olup 1-28 gün arasında olup ortalaması $3,41 \pm 2,845$ gün idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta Özellikleri

	N	Ort. ±SS	Aralık
Yaş	207	61,26 ± 10,409	(28-82)
Gravide	206	4,05 ± 2,567	(0-13)
Parite	207	2,98±1,929	(0-10)
Tümör Çapı	206	3,96 ± 2,824	(0-18)
Pelvik LN Sayısı	135	24,96 ± 12,408	(1-60)
Paraaortik LN Sayısı	95	11,99 ± 11,403	(0-74)
CA125 Preop	192	154,32 ± 997,712	(2-9688)
CA125 Postop	173	51,33 ± 255,880	(1-2988)
Taburculuk Süresi	205	3,41 ± 2,845	(1-28)

Çalışmaya alınan 207 hastanın 117 sine laparotomik yaklaşım ile cerrahi yapılırken 90 hastaya laporoskopik yaklaşım ile cerrahi yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %8,21'ine TAH+BSO, %2,42'sine TAH+BSO bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu (BPLND), %28,50'sine TAH+BSO+BPLND omentektomi, %3,38'sine TAH+BSO+ BPLND omentektomİ apendektomi, %0,48 TAH+BSO+BPLND omentektomi low anterior rezeksiyon, %3,38 TAH+BSO+BPLND omentum örneklemesi, %0,48'ine TAH+BSO+BPALND omentektomi, tümör implant eksizyonu, %0,48'ine TAH+BSO+ BPALND parsiyel omentektomi, %0,48'ine TAH+BSO+BPALND parsiyel omentektomi kolon yüzeyi implant eksizyonu %0,48'ine TAH+BSO+BPALND periton örneklemesi, %1,45'ine TAH+BSO omentektomi, %0,48'ine TAH+BSO omentektomi appendektomi diafragma periton kc mesane barsak üzeri implant eksizyonu, %0,48'ine TAH+BSO omentektomi periton örneklemesi, %0,48'ine TAH+BSO periton biyopsisi, %0,48'ine TAH+BSO BPLND, %21,26 TLH BSO, %15,94 TLH BSO BPLND, %2,41'ine TLH BSO BPALND omentum örneklemesi, %0,48 TLH BSO BPALND parsiyel omentektomi, %1,44 TLH BSO pelvik lenf nodu örneklemesi yapıldı.

Hastaların %40,19 (83)'ü grade 1, %35,29 (75)'ü grade 2, %24,52'si grade 3 şeklindedir. Hastaların %34,15'inde miyometrial invazyon >1/2, %62,44 miyometrial invazyon 1/2'ye sınırlı, %1,95 miyometrial invazyon

Bulgular

endometriuma sınırlı %1,46'sında tam kat miyometrial invazyon görülmüştür.

Evre 1A hastalarının %41,07'sine TAH %58,93'üne total laparoskopik histerektomi (TLH), evre 1B hastalarının %58,82 sine TAH %41,18'ine TLH, evre 2 hastalarının %76,47'sine TAH %23,53 üne TLH, evre 3 hastalarının %85,29'una TAH %14,71'ine TLH, evre 4 hastalarının tamamına TAH yapılmış olup iki grup arasında evreleme ve gradeleme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,066, p:0,999).

Tablo 4.2: Tümör Karakteri

		Laparotomi N=117	Laparoskopi N=90	P değeri
Evre	IA	41,07%	58,93%	0,066
	IB	58,82%	41,18%	
	II	76,47%	23,53%	
	III	85,29%	14,71%	
	IV	100,00%	0,00%	
Grade	1	39,02%	60,98%	0,999
	2	54,93%	45,07%	
	3	86,00%	14,00%	

Cerrahi prosedürün belirtilen değişkenler ile ilişkisinin araştırılması için Lojistik Regresyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmesi tablo 2 de gösterilmektedir. Test sonucunda yaş, gravide, parite, grade, tümör çapı, paraaortik lenf nodu sayısı, preoperatif CA125, postoperatif CA125 değişkenleri ile istatistiksel anlamda anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (Yaş p:0,496, gravide p:0,431, parite p:0,561, grade p:0,946, tumor çapı p:0,304, paraaortik lenf sayısı p:0,443, preop ca125 p:0,922, postop ca125 p:0,486). Ancak diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. TLH yapılan hastalarda çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı sayısı 3-60 aralığında olup ortalaması 23,67 iken TLH yapılan hastalarda çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı 1-59 aralığında olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p=0,02). TAH yapılan hastalarda taburculuk süresi 2-9 gün arasında olup ortalama 3,65 gün iken, TLH yapılan hastalarda taburculuk süresi 1-7 gün arasında olup

ortalama 1,98 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (P=0,05).

Tablo 4.3: Cerrahi Yaklaşımların Karşılaştırılması

	N	Laparotomi N=117	Laparoskopi N=90	P değeri
Yaş	207	62,71(28-82)	59,37(37-80)	0,496
Gravide	206	3,94(0-13)	4,2(0-12)	0,431
Parite	207	2,82(0-10)	3,18(0-10)	0,561
Grade	204	2,1(1-3)	1,52(1-3)	0,946
Tumor Çapı	206	4,31(0,5-16)	2,91(0,5-5,5)	0,304
Pelvik LN Sayısı	135	23,67(3-60)	27,72(1-59)	0,02
Paraaortik LN Sayısı	95	12,92(0-74)	8(0-27)	0,443
CA125 Preop	192	321,35(4,7-9688)	19,13(3,5-88,1)	0,922
CA125 Postop	173	94,63(1-2988)	11,76(4,1-36)	0,486
Taburculuk Süresi	205	3,65(2-9)	1,98(1-7)	0,05

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Genital kanser tiplerinde endometriyum kanseri sık görülmekte birlikte mortalite riski mevcuttur. Ülkemizde jinekolojik kanserler içinde endometriyum kanser oranı %42-55 olarak belirtilmiştir [118].

Endometrium kanserlerinde cerrahi evreleme tedavinin en önemli basamağıdır. Endometrium adenokanseri tanısı alıp uterusu sınırlı olduğu düşünülen vakaların %20'sinde ekstrauterin hastalık tanımlanmış olup, 1988'de FİGO tarafından endometrium kanseri evrelemede klinik evreleme yerine cerrahi evreleme yapılması önerilmiştir. Önerilen klasik yaklaşım peritoneal sıvı örnekleme, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve retroperitoneal lenfadenektomidir [119]. Erken endometriyal kanserin laparoskopik cerrahi evrelemesini açıklayan ilk rapordan bu yana, laparoskopik cerrahi, son on yılda erken endometriyal kanser için laparotominin yerini almıştır. İki boyutlu bir görünüm, asistans becerisine bağımlı olması, azalmış hareket aralığı ve aletlerin serbestlik derecesi ve cerrahın ergonomik kısıtlamaları laparoskopinin dezavantajlarıdır. Bu geçici dezavantajlara rağmen, uygun eğitim ile cerrahlar bu cerrahi yönetime uyum sağlayabilirler.

2009 yılında, GOG endometriyal kanserde şimdiye kadar yapılmış en büyük randomize çalışma olan LAP2 çalışmasının sonuçlarını rapor etmiştir. Laparoskopik cerrahide daha az postoperatif yan etki, daha kısa hastanede yatış, daha uzun ameliyat süresi, ve normal günlük aktivitelere daha hızlı geri dönüş beklenmektedir. Yaşam kalitesi analizlerinin iki grup arasında önemli farklılıklar göstermediği bildirilmektedir [121].

Endometrium kanseri en sık 50-70 yaş arası görülür. Çalışmamızda her iki grubun yaş ortalaması sırasıyla 62,71 ve 59,37 'dir ve literatür bilgisi ile uyumludur.

Literatürde kontrol edilemeyen kanama nedeniyle laparotomiye dönme oranları %0.5-5 arasındadır [120]. Childers ve ark.ları en sık laparotomiye dönme nedenini ektrauterin hastalık olduğunu belirtmişlerdir [122].

D.-Y. Kim ve ark.larının yaptığı çalışmada [123] laparotomi grubunda 1 hastada intraabdominal abse ve 1 hastada ise insizyonel herni oluşumu gözlenmiş. İnsizyonel herniasyon operatif laparoskopide ciddi bir komplikasyondur. Laparotomi grubunda 10 mm'lik trokar delikleri periton ve fasya ile beraber daha sonra cilt sırasıyla kapatıldı, 5 mm'lik deliklere sadece cilt sütürü konuldu ve laparoskopik vakalarımızın hiçbirinin postoperatif takiplerinde bu komplikasyona rastlamadık. Sobiczewski ve ark.ları [124] çalışmalarında laparotomi grubunda total komplikasyon oranını %23, laparotomi grubunda total komplikasyon oranını ise %17 olarak bulmuşlar. Kuoppala ve ark.larının [125] yaptıkları çalışmada laparotomi ve laparotomi gruplarında sırasıyla %37.5 ve %55 oranında postoperatif komplikasyon gözlenmiş. Aynı çalışmada, laparotomi grubunda en sık vaginal kaf sellülit, laparotomi grubunda ise en sık yara yeri enfeksiyonu gözlenmiş.

Bazı çalışmalarda erken evre endometriyal kanserde laparoskopik cerrahinin açık cerrahi ile karşılaştırıldığında daha güvenilir olduğunu raporlasalarda, endometriyal kanser için laparoskopik tedavinin hasta mortalitesi ve morbiditesi üzerinde yeterli data olmaması sebebiyle laparotomi ile karşılaştırılmayacağını savunmaktadırlar [126]. Bazı çalışmalarda operasyon süreleri karşılaştırılmıştır. laparotomi ile karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahide operasyon süreleri daha uzun bulunmuş olup bunun laparoskopik deneyimle sürenin kısalabileceği öngörülmüştür [127,128]. Bizim çalışmamız retrospektif olduğu için operasyon süreleri verileri tam olarak değerlendirilemedi.

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi (post-operatif) laparotomi grubu için 1-7 gün arasında olup ortalama 1,98 gün, laparotomi için ise 2-9 gün arasında olup ortalama 3,65 gün olarak hesaplandı. Laparotomi

grubunda hastanede kalış süresinin laparotomiye göre az olmasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Birkaç çalışmada da [129,130,131] belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da laparoskopik olarak çıkarılan lenf nodu sayısı laparotomiyle karşılaştırıldığında daha az toplandığı görülmüştür. Laparoskopik yaklaşımla çıkarılan lenf nodu 35,72 iken laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 36,59 dur. Bu laparoskopik yaklaşımda laparotomiyle kıyaslandığında daha az lenf nodu toplandığı istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur.her iki grupta da kanser nüksü açısından fark yoktur.

Bizim çalışmamızda hastaların preoperatif komorbid durumları hakkında bilgilerin eksik olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Çünkü durum cerrahi yöntemin seçimini etkileyebilir. Daha önce abdominal cerrahi geçirmiş ve intakt hymeni olan hastalar için adezyonların giderilmesi için laparotomi daha uygun bir yaklaşım olabilir. Ek olarak retrospektif bir çalışma olmasında bizim çalışmamızı sınırlandırmaktadır. Çoğu retrospektif çalışmadaki gibi verilerde eksiklik ve yetersizlik olmuştur.

5.2 SONUÇ

Özetle, endometriyum kanserin evrelemesi ve tedavisi için yapılan laparoskopik cerrahi, laparotomik yaklaşıma kıyasla daha düşük oranda morbiditeye neden olmaktadır ve endometriyal kanserin yönetimi için güvenli ve etkili bir terapötik prosedür olduğu ve daha kısa postoperatif yatış süresi ile karakterize olduğu görülmektedir. Laparoskopik cerrahi ile hastalar hastanede kalış süresi kısa olmakta, analjezi ihtiyacı azalmakta ve normal aktivitelere erken dönmektedirler, böylece bu hastaların yaşam kalitesini daha hızlı iyileştirilmektedir. Daha iyi bir değerlendirme daha uzun süreli takiplerin olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
2. Kitchener, H., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 125-36.
3. Frumovitz, M. and C.F. Levenback, Is lymphatic mapping in uterine cancer feasible? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(7): p. 1815-7.
4. Kang, S., et al., Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: metaanalysis of 26 studies. *Gynecol Oncol*, 2011. 123(3): p. 522-7.
5. Yaegashi, N., K. Ito, and H. Niikura, Lymphadenectomy for endometrial cancer: is paraaortic lymphadenectomy necessary? *Int J Clin Oncol*, 2007. 12(3): p. 176-80.
6. Abu-Rustum, N.R., et al., The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(2): p. 236-8.
7. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. 66(1): p. 7-30.
8. Altay, A., et al., Analysis of Metastatic Regional Lymph Node Locations and Predictors of Para-aortic Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer Patients at Risk for Lymphatic Dissemination. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. 25(4): p. 657-64.
9. Woodruff, J.D. and J.H. Pickar, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1994. 170(5 Pt 1): p. 1213-23.

10. Schiff, I., et al., Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril*, 1982. 37(1): p. 79-82.
11. Furness, S., et al., Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. Cd000402.
12. Henderson, B.E., The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(6 Pt 2): p. 1859-64. 62
13. Beral, V., D. Bull, and G. Reeves, Endometrial cancer and hormonereplacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2005. 365(9470): p. 1543-51.
14. Voigt, L.F., et al., Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet*, 1991. 338(8762): p. 274-7.
15. Pellerin, G.P. and M.A. Finan, Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 193(5): p. 1640-4.
16. Lindemann, K., et al., Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*, 2008. 98(9): p. 1582-5.
17. Everett, E., et al., The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2003. 90(1): p. 150-7.
18. Fader, A.N., et al., Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*, 2009. 114(1): p. 121-7.
19. Abu-Abid, S., A. Szold, and J. Klausner, Obesity and cancer. *J Med*, 2002. 33(1-4): p. 73-86.
20. Iqbal, J., et al., Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2012. 38(4): p. 318-28.

21. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(6): p. 1475-8.
22. Lucenteforte, E., et al., Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2009. 18(2): p. 95-9.
23. Kwon, J.S., et al., Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2011. 29(16): p. 2247-52.
24. Thompson, D. and D.F. Easton, Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(18): p. 1358-65.
25. Beiner, M.E., et al., The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(1): p. 7-10. 63
26. Biron-Shental, T., et al., High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2006. 32(10): p. 1097- 100.
27. Heald, B., et al., Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*, 2010. 139(6): p. 1927-33.
28. Ollberding, N.J., et al., Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(1): p. 67-76.
29. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*, 2011. 18(7): p. 732- 53.
30. Unfer, V., et al., Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*, 2004. 82(1): p. 145-8, quiz 265.
31. Siiteri, P.K., Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*, 1987. 45(1 Suppl): p. 277-82.
32. Lukanova, A., et al., Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 2004. 108(3): p. 425-32.

33. Zeleniuch-Jacquotte, A., et al., Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*, 2001. 84(7): p. 975-81.
34. Karageorgi, S., et al., Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*, 2010. 126(1): p. 208-16.
35. Zanagnolo, V., B. Pasinetti, and E. Sartori, Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2004. 25(4): p. 431-8.
36. Evans, A.T., 3rd, et al., Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol*, 1980. 55(2): p. 231-8. 64
37. Soliman, P.T., et al., Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 575-80.
38. Bandera, E.V., et al., Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(9): p. 967-88.
39. Yang, T.O., et al., Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2015. 101(3): p. 570-8.
40. Mulholland, H.G., et al., Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2008. 99(3): p. 434-41.
41. Parazzini, F., et al., Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*, 1998. 76(6): p. 784-6.
42. Parazzini, F., et al., Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*, 2010. 19(6): p. 428-30.

43. Noto, H., et al., Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*, 2010. 24(5): p. 345-53.
44. Giovannucci, E., Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res*, 2003. 35(11-12): p. 694-704.
45. Liang, S.X., et al., Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer*, 2011. 128(4): p. 763-70.
46. Chiang, S. and R.A. Soslow, Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Semin Diagn Pathol*, 2014. 31(3): p. 205-15.
47. Hecht, J.L. and G.L. Mutter, Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*, 2006. 24(29): p. 4783-91.
48. Zaino, R.J., et al., Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(11): p. 1379-85.
49. Boruta, D.M., 2nd, et al., Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer*, 2004. 101(10): p. 2214- 21. 65
50. Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*, 1982. 49(8): p. 1511-23.
51. Sherman, M.E., Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*, 2000. 13(3): p. 295-308.
52. Lax, S.F., Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*, 2004. 444(3): p. 213-23.
53. Amant, F., et al., Endometrial cancer. *Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.

54. Fadare, O., et al., Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(12): p. 1519-30.
55. Zorn, K.K., et al., Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(18): p. 6422-30.
56. Khalifa, M.A., et al., Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*, 1994. 53(1): p. 84-92.
57. Peiro, G., et al., Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol*, 2004. 17(3): p. 227-87.
58. Grushko, T.A., et al., An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2008. 108(1): p. 3-9.
59. Kounelis, S., et al., Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol*, 2000. 13(4): p. 379-88.
60. Schorge, J.O., et al., ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*, 2002. 96(6): p. 338-43. 66
61. Lu, K.H. and M. Daniels, Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Familial Cancer*, 2013. 12(2): p. 273-277.
62. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113:3. Illustration used with the permission of Elsevier Inc.
63. Ronghe, R. and M. Gaudoin, Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int*, 2010. 16(1): p. 9-11.

64. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(1): p. 197-206.
65. Wright, T.C., Jr., et al., 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis*, 2007. 11(4): p. 201-22.
66. Vernooij, F., et al., The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 801-12.
67. Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(3): p. 744-51.
68. Smith-Bindman, R., et al., Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*, 1998. 280(17): p. 1510-7.
69. Torres, M.L., et al., Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 998-1004.
70. Dijkhuizen, F.P., et al., The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. *Cancer*, 2000. 89(8): p. 1765-72.
71. Dale W Stovall, M., Dilation and curettage. 67
72. Trimble, C.L., et al., Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 1160-75.
73. Kizer, N.T., et al., Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(5): p. 1419-24.
74. Madom, L.M., et al., Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1): p. 75-8.

75. Shah, C., et al., Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2005. 99(3): p. 564-70.
76. Garg, G., et al., Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 128(1): p. 77-82.
77. Alektiar, K.M., et al., Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*, 2003. 98(11): p. 2368-77.
78. Mundt, A.J., et al., Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2000. 79(1): p. 79-85.
79. Hsieh, C.H., et al., Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*, 2002. 86(1): p. 28-33.
80. Kim, H.S., et al., Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol*, 2010. 118(3): p. 283-8.
81. Beddy, P., et al., Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 2012. 262(2): p. 530-7.
82. Park, J.Y., et al., Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*, 2008. 108(3): p. 486-92. 68
83. Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 209-62. 84. Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. 105(2): p. 103-4.
85. Benedet, J.L., Editorial. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 207-8.

86. Mavromatis, I.D., et al., Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91(7): p. 779-93.
87. Egle, D., et al., Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2008. 110(3): p. 286-92.
88. Kwon, J.S., et al., When is a pathology review indicated in endometrial cancer? *Obstet Gynecol*, 2007. 110(6): p. 1224-30.
89. Mahdi, H., et al., Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *Bjog*, 2013. 120(4): p. 384-91.
90. Todo, Y., et al., Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*, 2010. 119(1): p. 60-4.
91. Dowdy, S.C., et al., Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2008. 111(3): p. 418-24.
92. Aalders, J.G. and G. Thomas, Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(1): p. 222- 31.
93. Russell, A.H., Forwards through the rear-view mirror. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 1-3.
94. McMeekin, D.S., et al., Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(2): p. 375-9.
95. Todo, Y., et al., Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010. 375(9721): p. 1165-72. 69
96. Abu-Rustum, N.R., et al., What is the incidence of isolated paraaortic nodal recurrence in grade 1 endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol*, 2008. 111(1): p. 46-8.

97. Kilgore, L.C., et al., Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*, 1995. 56(1): p. 29-33.
98. Chan, J.K., et al., The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 106(2): p. 282-8.
99. Grigsby, P.W., et al., Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 22(5): p. 905-11.
100. Abu-Rustum, N.R., et al., The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*, 2006. 103(2): p. 714-8.
101. Robison, K., L.L. Holman, and R.G. Moore, Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011. 23(1): p. 8-12.
102. Mais, V., et al., Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 2010. 101(5): p. 408-12.
103. Oncology, N.C.P.G.i., uterine neoplasms. 2011.
104. Straughn, J.M., Jr., et al., Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2002. 84(2): p. 194-200.
105. Onsrud, M., et al., Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(31): p. 3951-6.
106. Martin-Hirsch, P.P., et al., Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): p. Cd001040.
107. Fung-Kee-Fung, M., et al., Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*, 2006. 101(3): p. 520-9. 70

108. Blake, P., et al., Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 137-46.
109. Alvarez Secord, A., et al., The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(2): p. 285-91.
110. Johnson, N., et al., Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(10): p. Cd003175.
111. C, K., Cancer of the Corpus Uteri. In *SEER Survival Monograph*, 2007.
112. Havrilesky, L.J., et al., Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2007. 105(3): p. 677-82.
113. Fader, A.N., et al., An updated clinicopathologic study of early-stage uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Gynecol Oncol*, 2009. 115(2): p. 244-8.
114. Fader, A.N., et al., Stage II uterine papillary serous carcinoma: Carboplatin/paclitaxel chemotherapy improves recurrence and survival outcomes. *Gynecol Oncol*, 2009. 112(3): p. 558-62.
115. Varughese, J., et al., Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. *J Oncol*, 2011. 2011: p. 628084.
116. Galaal, K., et al., Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 5: p. Cd010681.
117. Miller DS, F.G., Mannel R, et al, Randomized Phase III Nonlinear Trial of First Line Chemotherapy for Metastatic or Recurrent Nonmaterial Carcinoma. *Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting*, 2012.
118. Gol, M., et al., Should advanced age alone be considered a contraindication to systemic lymphadenectomy in gynecologic oncologic patients? A university hospital experience in Turkey. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. 14(3): p. 508-14.

119. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:6, 825-32120.
120. Obermair A, Manolitsas TP, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy for obese women with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15:319-324.
121. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5331-6.
122. Childers J, Brzechffa P, Hatch K, Surwitt E. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51:33-8
123. Kim D-Y, Kim M-K, Suh D-S et al. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in patients with stage 1 and 2 endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:932-7.
124. Sobiczewski P, Bidzinski M, Derlatka P. Comparison of the results of surgical treatment using laparoscopy and laparotomy in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:946-951.
125. Zullo F, Palomba S, Russo T et al. A prospective randomized comparison between laparoscopic and laparotomic approaches in women with early stage endometrial cancer: A focus on the quality of life. *AJOG* 2005;193,1344-52.
126. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Spiegel G, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after randomization to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. 2010 SGO 41st Annual Meeting, Abstract LBA1.
127. Hahn HS, Kim HJ, Yoon SG, Kim WC, Choi HJ, Kim HS, et al. Laparoscopy-assisted vaginal versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 102-9.

128. Magrina JF. Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 343-6.
129. Zullo F, Palomba S, Falbo A, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:296.e1-9.
130. Kyrgiou M, Swart AM, Qian W, Warwick J. A comparison of outcomes following laparoscopic and open hysterectomy with or without lymphadenectomy for presumed early-stage endometrial cancer: results from the medical research council ASTEC trial. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1424-36.
131. Kim, J.W., et al., Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J*, 2002. 43(6): p. 769-78. 72
132. Chu LH, Chang WC, Sheu BC. Comparison of the laparoscopic versus conventional open method for surgical staging of endometrial carcinoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55:188-92.
133. Morrow, C.P., 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): p. 55-65.
134. Zaino, R.J., et al., Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 1996. 77(6): p. 1115-21.
135. Takeshima, N., et al., Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*, 2001. 82(3): p. 470-3.
136. Creasman, W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.

137. Walsh, C.S. and B.Y. Karlan, Lymphadenectomy's role in early endometrial cancer: prognostic or therapeutic? *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(23): p. 1660-1.
138. Briet, J.M., et al., Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2005. 96(3): p. 799-804.
139. Cheewakriangkrai, C., et al., Lymphovascular space invasion as a prognostic determinant in uterine cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007. 8(3): p. 363-6.
140. Gerner, O., 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): p. 644-7.
141. Panggid, K., et al., Factors related to recurrence in non-obese women with endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010. 36(5): p. 1044-8.
142. AlHilli, M.M., et al., Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 131(1): p. 103-8. 73
143. Fotopoulou, C., et al., 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): p. 199-203.
144. AlHilli, M.M. and A. Mariani, The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*, 2013. 18(2): p. 193-9.
145. Hirahatake, K., et al., A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol*, 1997. 65(2): p. 82-7.
146. Kumar, S., et al., Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(1): p. 38-43.

147. Kumar, S., et al., Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol*, 2013. 130(3): p. 441-5.
148. Turan, T., et al., A prospective evaluation of lymphatic dissemination in endometrial cancer: is it adequate to perform lymph node dissection up to the inferior mesenteric artery? *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(5): p. 864-9.
149. Dogan, N.U., et al., To what extent should para-aortic lymphadenectomy be carried out for surgically staged endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer*, 2012. 22(4): p. 607-10.
150. Matsumoto, K., et al., Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett*, 2002. 180(1): p. 83-9.
151. Creasman, W.T., et al., Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003. 83 Suppl 1: p. 79-118.
152. Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1991. 41(1): p. 1-16.
153. Brinton, L.A., et al., Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(5): p. 1317-25. 74
154. Jeong, N.H., J.M. Lee, and S.K. Lee, Current status in the management of uterine corpus cancer in Korea. *J Gynecol Oncol*, 2010. 21(3): p. 151-62.
155. Panici, P.B., et al., Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(8): p. 560-6.
156. Rose, P.G., Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*, 1996. 335(9): p. 640-9.
157. Kodama, J., et al., Risk factors for early and late postoperative complications of patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006. 124(2): p. 222-6.

158. Berchuck, A., et al., Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 1995. 59(1): p. 20-4.
159. Esselen, K.M., et al., Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(6): p. 1078-83.
160. Gadducci, A., et al., An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*, 2000. 20(3B): p. 1977-84.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:	Tarih: 11.03.2020
KONU: Etik Kurulu Kararı	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrioid Tip Adenokanserli Olgularda Laparoskopik Yaklaşım İle Laparatominin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Gamze Yetim Erdem			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	FAZ 2	<input type="checkbox"/>
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>	
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>	
	Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0021	Tarih: 11.03.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sükrü Sadık ÖNER
İmza:

T.C.S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Doç. Dr. Sükrü Sadık ÖNER
E-posta: soker@sbgoztepehastanesi.gov.tr
Telefon: 216 570 91 90

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 11.03.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrioid Tip Adenokanserli Olgularda Laparoskopik Yaklaşım İle Laparatominin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: