



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYUM KANSERİNDE, KLİNİKO-PATOLOJİK
FAKTÖRLERİN ONKOLOJİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ;
YENİ RİSK GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. SİBEL GÖKMEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FUAT DEMİRKIRAN

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimimin bu safhasına kadar yetişmemde emeği geçen, bilgi ve deneyiminden faydalandığım, bana her zaman vakit ayıran ve tezimin tamamlanmasında üstün emeği olan çok değerli hocam **Prof. Dr. Fuat DEMİRKİRAN'** a, tezime ve eğitime katkılarından dolayı sayın hocalarım **Prof. Dr. Tugan BEŞE'** ye ve **Prof. Dr. Macit ARVAS'** a,*

*Asistanlık sürecim boyunca eğitimimde, cerrahi bilgi ve becerimin gelişmesinde katkıları olan Anabilim Dalı Başkanlarımız **Prof. Dr. Altay GEZER'** e ve **Prof. Dr. Fahri ÖÇER'** e, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerine,*

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre boyunca tüm mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, gelişimimde çok büyük katkıları olan ağabeylerim **Doç. Dr. Abdullah TÜTEN'** e, **Doç. Dr. Mahmut ÖNCÜL'** e, **Doç. Dr. Serdar AÇIKGÖZ'** e; **Op. Dr. Hasan TURAN'** a, **Op. Dr. İlker KAHRAMANOĞLU'** na ve biricik ablam **Op. Dr. Başak Özge KAYAN'** a, benden destek ve yardımlarını eksik etmeyen, hayatıma anlam ve renk katan, iyi ki varlar dediğim dostlarım **Op. Dr. S. Şükrü ÇEBİ'** ye, **Dr. Melike MAKUL'** e, **Dr. Yahya Özgün ÖNER'** e ve **Tuğçe GÜLHAN'** a,*

İhtisasım süresince birlikte olduğum ve pek çok şeyi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma, yardımları ve emeği geçen herkese,

Son olarak bugünlerime gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteğini her an hissettiren sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sibel GÖKMEN



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	x
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.2.1. Ekzojen östrojen kullanımı.....	3
2.2.2. Erken menarş geç menopoz.....	4
2.2.3. Obezite.....	4
2.2.4. Kronik anovulasyon	4
2.2.5. Östrojen salgılayan tümörler	4
2.2.6. Tamoksifen kullanımı	5
2.2.7. Endometrial hiperplazi	5
2.2.8. Yaş ve Irk	5
2.2.9. Parite	6
2.2.10. Kronik Hastalıklar.....	6
2.2.11. Ailesel faktörler ve Genetik.....	6
2.2.12. Diyet.....	7
2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER.....	7
2.3.1. Hormonal Kontrasepsiyon.....	7

2.3.2.	Sigara.....	7
2.3.3.	Fiziksel aktivite.....	8
2.3.4.	Emzirme	8
2.3.5.	Aspirin.....	8
2.4.	KLİNİK ÖZELLİKLER ve TANI.....	8
2.4.1.	Klinik Özellikler	8
2.4.2.	Tanı	9
2.5.	PATOGENEZ.....	10
2.5.1.	Endometrioid Histoloji (Tip 1).....	10
2.5.2.	Non-endometrioid Histoloji (Tip 2).....	10
2.6.	ENDOMETRİUM KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	11
2.6.1.	Endometrioid Adenokarsinom.....	11
2.6.2.	Seröz Adenokarsinom.....	12
2.6.3.	Berrak hücreli (Clear Cell) Karsinom.....	12
2.6.4.	Müsinöz karsinom.....	12
2.6.5.	Mikst kanser	12
2.6.6.	Karsinosarkom(Malign mikst müllerian tümör).....	12
2.6.7.	Undiferansiye (Farklılaşmamış) karsinom	12
2.7.	EVRELEME.....	13
2.8.	PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	13
2.8.1.	Evre	14
2.8.2.	Histolojik Tip.....	15
2.8.3.	Grade	15
2.8.4.	Yaş	15
2.8.5.	İrk.....	15
2.8.6.	Lenfovasküler Alan Tutulumu (LVSI).....	16

2.8.7.	Myometrial İnvazyon	16
2.8.8.	Tümör Boyutu.....	16
2.8.9.	Periton Sitolojisi.....	16
2.8.10.	Lenf Nodu Metastazı.....	16
2.8.11.	Servikal Tutulum	17
2.9.	RİSK SINIFLAMASI	17
2.10.	TEDAVİ.....	17
2.10.1.	Tedavi Öncesi Yaklaşım	17
2.10.2.	Cerrahi Tedavi	18
2.10.3.	Adjuvan Tedavi.....	19
2.11.	TAKİP.....	19
3.	MATERYAL-METOD	20
4.	BULGULAR.....	22
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7.	KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

FIGO:	Federation of Gynecologists and Obstetricians
GOG:	Gynecologic Oncology Group
ESGO:	European Society of Gynaecological Oncology
PORTEC:	Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Results
LVSI:	Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MI:	Myometrial İnvazyon
TM:	Tümör
DFS:	Hastaliksız Sağ Kalım
OS:	Sağ Kalım
TAH+BSO:	Total Abdominal Histerektomi + Bilateral salpingoooferektomi
TLH:	Total Laparoskopik Histerektomi
PLA:	Pelvik Lenfadenektomi
PALA:	Paraaortik Lenfadenektomi
MR:	Manyetik Rezonans
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
PET/CT:	Pozitron Emisyon Tomografisi
TNM:	Tumor, Nodes, Metastasis
VKI:	Vücut Kütle İndeksi
CI:	Confidence Interval



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Endometrium Kanseri İçin Risk Etmenleri.....	3
Tablo 2. Endometrial Hiperplazi Tipleri için Endometrium Karsinomuna Progresyon Riski	5
Tablo 3. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanseri Genetik Farklılıklar	10
Tablo 4. Endometrium Kanseri Derecelendirme Sistemi	11
Tablo 5. Endometrium Kanseri FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi	13
Tablo 6. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler.....	14
Tablo 7. Evrelere ve Histolojik Tipe GÖre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları	14
Tablo 8. Evrelere ve Grade'e GÖre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları	15
Tablo 9. TÖm hasta grubunun kliniko-patolojik özellikleri.....	22
Tablo 10. TÖm hasta grubunda histopatolojik verilerle lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki	24
Tablo 11. Endometrioid histolojik tipte lenf nodu tutulumu ile ilişkili prognostik faktörler	25
Tablo 12. Histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık DFS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi.....	26
Tablo 13. Endometrioid histolojik tipte histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık DFS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi.....	27
Tablo 14. Histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık OS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi.....	28
Tablo 15. Endometrioid histolojik tipte histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık OS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi.....	29

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Tüm olgularda grade, MI, histolojik tip, tümör boyutu, LVSI ve DFS arasındaki ilişki	31
Grafik 2: Tüm olgularda grade, MI, tümör boyutu, LVSI ve OS arasındaki ilişki.....	32
Grafik 3A: Endometrium kanserlerinde risk gruplarına göre lenfatik yayılım ve hastalıksız sağ kalım oranları.....	33
Grafik 3B: Endometrium kanserlerinde risk gruplarına göre lenfatik yayılım ve hastalıksız sağ kalım oranları.....	33



ÖZET

AMAÇ: Endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörleri ve tedavi sonrası onkolojik sonuçları değerlendirerek, adjuvan tedavi kararını etkileyebilecek en uygun risk grubunu belirlemek ve gereksiz adjuvan tedavi girişim olasılığını en aza indirmektir.

MATERYAL-METOD: 2000 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda endometrium kanseri nedeni ile ameliyat edilen 895 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından hastaların yaşı, menopozal durumları, tümör markerları, uygulanan cerrahi girişimler, adjuvan tedavi protokolleri ve tedavi sonrası onkolojik sonuçlar incelendi. Patoloji raporlarından ise histopatolojik tip, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, grade, servikal yayılım, LVSI ve lenf nodu metastaz durumu kaydedildi. Tedavi sonrası onkolojik sonuçlar hastalısız yaşam süresi ve sağ kalım tanımlamaları ile değerlendirildi.

BULGULAR: Grade, myometrial invazyon, tümör boyutu ve LVSI varlığı ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Histolojik tip baz alındığında non-endometrioid tipte endometrioid tipe oranla lenf nodu tutulumu daha fazla bulundu ($p<0.05$).

Kliniko-patolojik faktörlerin 5 yıllık DFS ve OS ile ilişkileri irdelendi. MI, grade, evre, nodal yayılım, yaş ve LVSI'nın farklılıklar göstermekle birlikte DFS ve OS'yi bağımsız olarak etkilediği saptanmıştır ($p<0.05$).

MI ve grade'i sabit tutarak olguları tümör boyutu (≤ 2 cm, >2 cm) ve LVSI (pozitif/ negatif) tutulumuna göre 8 grup halinde lenfatik yayılım ve DFS açısından değerlendirdik. Bu değerlendirmede tümör boyutuna göre LVSI varlığının nodal yayılımı belirlemede daha etkin olduğu saptandı.

SONUÇ: Grade, MI, LVSI, histolojik tip ve tümör boyutunun tüm grupta ve endometrioid tip kanserlerde lenfatik yayılımı anlamlı olarak etkilediği saptandı. Bu histopatolojik faktörlerin DFS ve OS ile ilişkisi multivariate analiz ile araştırıldığında;

değişik gruplarda MI, grade, evre, yaş ve LVSI'nın bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu. Yukarıdaki bulgular değerlendirildiğinde grade ve MI yanında diğerleri ile kıyaslandığında, LVSI'nın lenf nodu tutulumunu öngörmeye belirgin olarak daha etkili bir faktör olduğu görülmektedir. Bu verilerden yola çıkarak evre 1a grade 1-2 LVSI negatif tümörü olan hastalar düşük risk grubu olarak tanımlanmalıdır. Buna karşılık LVSI olmayan evre 1a grade 3 ve evre 1b tümörlerin tamamı ile LVSI olan evre 1a grade 1-2 tümörler düşük-orta risk grubunu oluşturmalıdır. LVSI olan, evre 1a grade 3 tümörler ve evre 1b grade 1-2 tümörler ise orta-yüksek risk grubunda değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubunu sadece LVSI olan evre 1b grade 3 olgular oluşturmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, LVSI, MI, grade, prognostik faktör, DFS ve OS

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study aims to evaluate the prognostic factors in patients with endometrial cancer and post-treatment oncologic outcomes, to determine the most appropriate risk group that may affect the decision for adjuvant treatment and to minimize the possibility of unnecessary adjuvant therapy intervention.

MATERIAL-METHOD: Between January 2000 and December 2017, 895 patients who were operated for endometrial carcinoma in Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty were included in the study. Patients' age, menopausal status, tumor markers, type of surgical procedures, adjuvant treatment protocols and post-treatment oncologic results were analyzed from the medical files. Histopathological type, tumor size, myometrial invasion depth, grade, cervical spread, LVSI and lymph node metastasis were recorded from the pathology reports. Oncologic results following treatment were evaluated with disease-free survival and survival.

RESULTS: There was a significant relationship between grade, myometrial invasion, tumor size and presence of LVSI and lymph node involvement ($p < 0.05$). When the histological type was taken into account, lymph node involvement was higher in the non-endometrioid type compared to endometrioid type ($p < 0.05$).

The relationship between clinical-pathological factors and 5-year DFS along with OS was investigated. Although MI, grade, stage, nodal spread, age and LVSI showed differences, these parameters were found to affect DFS and OS independently ($p < 0.05$).

By keeping the MI and grade constant, we evaluated the cases in terms of tumor size (≤ 2 cm, > 2 cm) and LVSI (positive/negative) involvement in 8 groups with regard to lymphatic spread and DFS. In this assessment, the presence of LVSI was found to be more effective in determining nodal extension compared to tumor size.

CONCLUSION: It was found that grade, MI, LVSI, histological type and tumor size significantly affect lymphatic spread in the whole group and endometrioid type

cancers. The relationship between these histopathological factors and DFS and OS was investigated by multivariate analysis and it was found in different groups that MI, grade, stage, age and LVSI were independent prognostic factors. When the above findings are evaluated, LVSI is significantly more effective factor besides grade and MI in predicting lymph node involvement compared to the others. Based on these data, patients with stage 1a grade 1-2 and LVSI negative tumors should be defined as low risk groups. On the other hand, stage 1a grade 3 and all grade 1b tumors with no LVSI and stage 1a grade 1-2 tumors with LVSI should form the low-intermediate risk group. Stage 1a grade 3 tumors with LVSI and stage 1b grade 1-2 tumors however should be evaluated in the high-intermediate risk group. The high risk group should only consist of stage 1b grade 3 cases with LVSI.

Key Words: Endometrial cancer, LVSI, MI, grade, prognostic factor, DFS and OS

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise servikal kanserin ardından ikinci sıklıkta görülmektedir [1]. Olguların büyük bir bölümü 40 yaş üzerinde görülür ve yaklaşık 2/3'ü tümör uterusu sınırlıyken tanı alır. Erken evre endometrium kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %80'in üzerindedir [2].

Endometrium kanserinde cerrahi sonrası olgular günümüzde histopatolojik prognostik faktörlere göre gruplandırılarak adjuvan tedavi açısından değerlendirilir. Gerek cerrahi tedavinin sınırları gerekse adjuvan tedavi endikasyonları yıllardan beri tartışılmaktadır ve zaman içerisinde değişiklikler göstermiştir. Son yıllarda endometrium kanserinde farmako-genetik prognostik faktörlerin rolü araştırılmakta ve adjuvan tedavi kararını etkileyip etkilemeyeceği tartışılmaktadır [3]. Ancak günümüzde cerrahi sonrası adjuvan tedavi kararı grade, myometrial invazyon, nodal yayılım gibi faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir [4, 5].

Adjuvan tedavi kararı ağırlıklı olarak endometrium kanserinde risk gruplarına göre belirlenir ve bu risk gruplarında birden fazla histopatolojik faktörün belirleyicilik değeri dikkate alınır. Günümüzde değişik çalışmalarda farklı risk grupları tanımlanmıştır[6, 7]. Bu konuda bir fikir birliği yoktur. Örneğin GOG endometrium kanserlerini düşük, orta, orta-yüksek ve yüksek risk olarak 4 gruba ayırmış ve bu gruplamada ağırlıklı olarak histolojik tip, invazyon derinliği ve grade kullanılmıştır [4]. Buna karşılık ESGO bu grupları 5'e ayırmıştır. Aynı şekilde gruplamada histolojik tip, grade, LVSI ve MI kullanılmıştır [8]. Tanımlanan risk gruplarından hangisinin adjuvan tedavi kararını en iyi şekilde etkilediğine dair kesin kanıt yoktur.

Çalışmamızda, kliniğimizde opere edilmiş endometrium kanseri olgularının histopatolojik prognostik faktörlerini ve tedavi sonrası onkolojik sonuçları değerlendirerek farklı risk grupları oluşturuldu. Risk gruplarının etkinliği lenfatik yayılım, DFS ve sağ kalım verilerine göre değerlendirildi.

Amacımız adjuvan tedavi kararını etkileyebilecek en uygun risk grubunu belirlemek ve gereksiz adjuvan tedavi girişim olasılığını en aza indirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde kadın genital sisteme özgü kanserler içinde en sık görülen malignite iken, kadınlarda görülen en sık 4. kanserdir. Tüm kanserler içinde ise 7. sıradadır [9]. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir ve insidansı 14.7/100.000, mortalite oranı ise 2.3/100.000 tür. Gelişmekte olan ülkelerde ikinci sırada görülmekte olup insidansı 5,5/100.000, mortalite oranı ise 1.5/100.000 tir [1]. Ülkemizde de endometrium kanseri tüm yaş grupları baz alındığında kadın kanserleri arasında 4. sırada bulunmakta ve 5.4/100.000 oranında görülmektedir [10]. SEER 2015 verilerine göre endometrium kanser insidansı 24.6/100.000, ölüm hızı 4.3/100.000 dir [11].

Endometrium kanseri primer olarak postmenopozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. ABD'de ortalama tanı koyulma yaşı 62 olmakla birlikte en sık 55-64 (%34,5) yaş arasında görülmektedir [12].

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrial kanser gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin çoğunluğu endometriumun uzun süreli karşılanmamış östrojen uyarısı ile bağlantılıdır [13, 14].

Tablo 1. Endometrium Kanseri İçin Risk Etmenleri

Risk Etmeni	Rölatif Risk
Obezite	2-5
Polikistik over sendromu	>5
Menopozal dönemde yüksek doz östrojen kullanımı	10-20
Erken menarş	1.5-2
Geç menopoz	2-3
İnfertilite öyküsü	2-3
Nulliparite	3
Menstrüel düzensizlikler	1.5
Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaşamak	3-18
Yüksek eğitim ve gelir seviyesi	1.5-2
Beyaz ırk	2
İleri yaş	2-3
Tamoksifen kullanımı	3-7
Diyabet, hipertansiyon veya safra kesesi hastalıkları öyküsü	1.3-3
Uzun süre yüksek doz kombine oral kontraseptif kullanımı	0.3-0.5
Sigara	0.5

2.2.1. Ekzojen östrojen kullanımı

Progesteronla karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini belirgin artırır. Sadece östrojen içeren ilaçları kullanmaya başlayan hastalarda ilaca başladıktan bir sene sonra %20-50 oranında endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir [15]. Yapılan birçok çalışmada karşılanmamış östrojen tedavisinin endometrium kanseri için rölatif riski 1.1-1.5 kat arttırdığı saptanmıştır. Bu risk aynı zamanda östrojen dozu ve maruziyetinin süresine bağlıdır [16].

2.2.2. Erken menarş geç menopoz

Yapılan bazı çalışmalarda erken yaşta menarş ve geç menopozun endometrium kanseri için risk faktörü olduğu görülmüştür [17].

2.2.3. Obezite

Obezite endometrium kanseri için majör risk faktörüdür. Aşırı miktarda endojen östrojen üretimine neden olmaktadır. Yağ dokusunda yüksek aromataz etkisi ile androstenediondan östron ve testosterondan östradiol sentezlenmektedir. Artmış östron düzeyleri, premenopozal kadınlarda, hipotalamus-hipofiz ve over aksındaki feedback mekanizmasında anormal tetiklenmeye neden olmaktadır. Bu durum oligomenore veya amenore ile sonuçlanmakta ve endometrium üzerinde uzun süre karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olmaktadır [18]. Bununla birlikte obez kadınlarda seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde azalma meydana gelir. Aktif hormon miktarı artışa bağlı olarak endometrium daha fazla östrojen etkisinde kalır. Bu kadınlarda karbonhidrattan zengin diyet ve ilişkili hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış IGF seviyeleri endometrial proliferasyon ve endometrial kanser gelişiminde rol oynayabilir [19].

Vücut kütle indeksinde (VKİ) her 5 kg/m² artışın endometrium kanser riskini yaklaşık 1.5 kat artırdığı gösterilmiştir [20]. VKİ 40 kg/m² üzerinde olan hastalarda ölüm riski normal VKİ'ye sahip hastalara oranla 6.25 kat daha fazla bulunmuştur [21].

2.2.4. Kronik anovulasyon

Endometrium kanserine neden olan ovaryan faktörlerin başında gelmektedir. Kronik anovulasyonda, normalden yüksek olan östronun progesteron ile karşılanamaması sonucu endometrial hiperplazi ve neoplastik değişimler meydana gelmektedir. Polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyonla ilişkili en sık endokrin bozukluktur. Bu hastalarda hiperinsülinemi görülmektedir. Artmış insülin ve IGF (Insulin-like Growth Factor)'nin endometrium kanserine yakalanma riskini artırdığı düşünülmektedir [22].

2.2.5. Östrojen salgılayan tümörler

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri endometrium kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır [23].

2.2.6. Tamoksifen kullanımı

Meme kanserinde yaygın olarak kullanılan, selektif östrojen reseptör modülatörü olan non-steroid yapıda bir hormondur. Premenopozal uterusu etkisi sınırlı iken, postmenopozal kadınlarda uterusu östrojenik etki oluşturur [24]. Buna bağlı olarak tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri gelişme riskinde 2 ile 3 kat artış meydana gelmektedir [25].

2.2.7. Endometrial hiperplazi

Endometrium kanseri riskinde artışla seyreden özgül bir patoloji olan endometrial hiperplazi, endometrial glandların proliferasyonu sonucu gland/stroma oranının artması ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi hemen her zaman karşılanmamış östrojen maruziyeti sonucu gelişmektedir. Endometrium kanserine ilerleyebileceği ya da endometrium kanseriyle eş zamanlı bulunabileceği için klinik olarak bu durum önemlidir [26].

Tablo 2. Endometrial Hiperplazi Tipleri için Endometrium Karsinomuna Progresyon Riski

Hiperplazi	Regresyon	Progresyon	Karsinoma
Basit atipisiz	%80	%19	%1
Kompleks	%80	%17	%3
Basit atipili	%69	%23	%8
Kompleks atipili	%57	%14	%29

2.2.8. Yaş ve Irk

Endometrium kanseri genellikle postmenopozal hastalarda görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 62'dir [27].

Beyaz ırkta endometrium kanseri gelişme riski 2 kat fazladır. Bu duruma neden olan faktörler bilinmemektedir [28].

2.2.9. Parite

Endometrium kanseri nullipar kadınlarda doğum yapmış kadınlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Nulliparite tek başına endometrial kanser riskini arttırmazken, infertil kadınlarda sık görülen anovulatuvar sikluslar varlığında kronik östrojen uyarısı artmakta, bu da endometrium kanseri gelişme riskinin altında yatan neden olarak ortaya çıkmaktadır [29].

2.2.10.Kronik Hastalıklar

Diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarda endometrium kanseri gelişme sıklığı artmaktadır. Bu artıştan, obezite ve kronik östrojen maruziyeti sorumlu tutulmaktadır. Endometrium kanseri gelişme riski tip 2 diabetiklerde tip 1'e göre daha fazladır [30].

2.2.11.Ailesel faktörler ve Genetik

Lynch Sendromu

MLH1 ve MLH2 onarım genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal dominant geçiş göstermektedir [31]. Genel popülasyonda görülme sıklığı %2.6 olan endometrium kanseri gelişme riski, Lynch sendromlu kadınlarda %27-71 olarak bulunmuştur. Ailesel olguların çoğu premenopozal kadınlarda gelişmektedir. 50 yaş altı, endometrium kanseri tanısı almış, eşzamanlı olarak kolorektal tümörü olan, bir ya da daha fazla birinci derece yakınında Lynch Sendromu tanısı almış hastalar, Lynch Sendromu açısından araştırılmalıdır [32, 33].

BRCA Mutasyonu

BRCA 1 (Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein) geninin endometrium kanserindeki rolü net değildir. BRCA 1 mutasyonu taşıyıcılarında yapılan çok uluslu bir kohort çalışmasında, uterin kanser gelişme riskinde anlamlı artış saptanmıştır. Retrospektif veriler risk artışını göstermezken, prospektif serilerde BRCA mutasyonu taşıyıp tamoksifen kullananlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış gösterilmiştir [34, 35].

Cowden Sendromu

PTEN tümör supresor geninde mutasyon nedeni ile meydana gelen otozomal dominant geçiş gösteren, endometrium kanseri ile ilişkisi gösterilmiş bir diğer ailesel hastalıktır. Cowden sendromlu kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski %13-19 olarak belirtilmiştir [36].

2.2.12. Diyet

Endometrium kanseri riskini azaltmak için önerilecek diyet rejimleri konusunda yeterli kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalarda diyetteki yağ oranının azaltılması, uzun dönemde endometrium kanseri insidansında anlamlı ölçüde bir azalmaya neden olmamıştır [37]. Beş yıldan uzun süreli fitoöstrojen kullanılmasının endometrial hiperplazi oluşumunu artırdığı gösterilmiştir [38].

2.3. KORUYUCU FAKTÖRLER

2.3.1. Hormonal Kontrasepsiyon

Oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması sonucunda endometrium kanseri oranlarında yüzde 50 ile 80 arasında azalma izlenmiştir. MPA (Medroksiprogesteron asetat) ve progesteronlu RİA (Rahim içi araç) gibi diğer progesteron içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemleri de neoplazi gelişimine karşı endometrial koruma sağlamaktadır [39, 40].

2.3.2. Sigara

Bu alışkanlık çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen, endometrium kanseri ile olan ilişkisi açık değildir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik up-take'ini ve metabolizmasını arttırır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgindir. Postmenopozal kadınlarda yapılan bir meta-analizde uzun yıllardır düzenli sigara içen ve hala içmekte olan grupta endometrium kanseri görülme riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Ancak bu koruyucu etki premenopozal kadınlar için netlik kazanmamıştır ve sigara içimi için tetikleyici bir faktör olmamalıdır [41].

2.3.3. Fiziksel aktivite

Yapılan bir meta-analizde artmış fiziksel aktivitenin endometrium kanser riskini azalttığı gösterilmiştir [42].

2.3.4. Emzirme

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda emzirmenin endometrium kanserine karşı koruyucu rolü olduğu saptanmıştır [43].

2.3.5. Aspirin

Aspirin kullanımının endometrium kanserini riskinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [44]. Ancak bu ilişki yalnızca $BMI \geq 30$ olan obez kadınlarda gösterilmiştir [45].

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER ve TANI

2.4.1. Klinik Özellikler

Endometrium kanseri tipik olarak postmenopozal ve premenopozal dönemin ileri evrelerindeki kadınlarda anormal uterin kanama olarak kendini gösterir. Anormal uterin kanama endometrium kanseri olan hastaların %75-90'ında mevcuttur [46, 47]. Zaman zaman anormal uterin kanama şikayeti olmayan kadınlarda, anormal servikal sitoloji ile tanı koyulabilir.

Postmenopozal kadınlarda her türlü kanamada endometrial inceleme gereklidir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken; %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir [48, 49].

45 yaş üzeri premenopozal kadınlarda, intermenstrüel kanama, 21 günden daha sık aralıklı, toplam miktarı 80 ml'den fazla olan ve 7 günden uzun süren kanamalar incelemeyi gerektirir. Ek olarak 6 aydan daha uzun süren amenore dönemleri tarifleyen anovulatuvar kadınlarda da endometrial neoplaziden şüphelenilmelidir. Endometrial kanser vakalarının %17'si 45-54 yaş arası kadınlarda görülürken, 35-44 yaş arasında bu oran %5'tir [50].

45 yaşın altında anormal uterin kanama şikayeti olan kadınlarda, özellikle karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü, obezite ya da kronik anovulasyon gibi

durumlarda, medikal tedaviye dirençli olgularda ya da endometrial kanser açısından Lynch Sendromu gibi yüksek risk varlığında endometrial inceleme gereklidir [51].

Endometrium kanserinin ana belirtisi anormal uterin kanama olmakla birlikte daha az sıklıkla kilo kaybı, pelvik ağrı, pelvik kitle ve anormal vajinal akıntı gibi hastalığın daha ileri evresinde görülen şikayetler ile de karşımıza çıkabilmektedir [52].

2.4.2. Tanı

Endometrium kanserinden şüphelenilen durumlarda, uterusun boyutunu, aksını ve mobilitesini belirlemek açısından pelvik muayene mutlaka yapılmalıdır. Fizik muayene sonrasında tanı ve diğer nedenleri dışlamak amacı ile yapılacak öncelikli görüntüleme yöntemi pelvik ultrasonografidir. Menopoz sonrası bir kadında endometrial kalınlık 4 mm'nin üzerinde ölçülmekte ise endometrial örnekleme önerilmelidir. Postmenopozal kanama görülen kadınlarda, %5 ile %10 oranında endometrium kanseri görülme riski olduğundan endometrium kalınlığı 4 mm'nin altında ölçülse dahi örnekleme yapılmalıdır [53].

Endometrial örnekleme, endometrium kanseri tanısında, sensitivitesi %90 ve üzerinde olması nedeni ile altın standart yöntemdir [54]. Endometrial örnekleme, genellikle Pipelle kanülü ile yapılmakta ve %95'ten fazlasında yeterli doku elde edilebilmektedir. Endometrium kanseri açısından yüksek riskli olan, ofis örneklemesini tolere edemeyen, ağır uterin kanaması olan, servikal stenozu olan ya da anormal kanamayı açıklayacak kadar yeterli materyalin elde edilemediği durumlarda histeroskopi ve dilatasyon küretaj ile örnekleme yapılabilir [55-57].

Endometrial kanserli hastaların yalnızca %30-50'si anormal pap test sonucuna sahip oldukları için pap test güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Ancak servikal sitolojideki adenokarsinom, atipik glandüler hücreler ve 40 yaş üzerinde normal endometrial hücre varlığında servikal ve endometrial örnekleme gerekmektedir [58].

Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) ile görüntüleme, endometrium kanseri tanısında genellikle rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak servikse uzanan bir endometrium kanserinin, endoservikal kanserden ayrımını yapmak için MR ile görüntüleme yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, biyopside seröz komponentler izlenen ya da yüksek riskli histolojileri bulunan hastalarda BT taraması yardımcı olabilmektedir [59, 60].

Laboratuvar testleri arasında, endometrium kanseri yönetiminde yararlı tek belirteç, serum CA-125 düzeyinin ölçümüdür. Yüksek CA-125 değerleri, ileri hastalık olasılığının artışı göstermektedir. Klinik olarak tedaviye yanıt ve tedavi sonrası izlemde oldukça yararlı bir belirteçtir [61].

PET/CT; lezyonların benign-malign ayrımı, bilinen malignitelerin evrelendirilmesi, tedavi cevabının değerlendirilmesi ve tümör nükslerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Endometrium kanseri yönetiminde ekstrauterin tutulumun belirlenmesi tedavi seklinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle özellikle ekstrauterin hastalığın belirlenmesinde non-invaziv bir yöntem olan PET/CT görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır [62].

2.5. PATOGENEZ

Endometrium kanserleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılır.

2.5.1. Endometrioid Histoloji (Tip 1)

Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların 3/4'ünden fazlasını oluşturur. Karşılanmamış östrojen etkisi, endometrial hiperplazi ve genç yaş ile ilişkilidir. Pre ve perimenopozal dönemde görülmektedir. Genellikle düşük gradeli ve endometrioid tiptedir. Prognozu non-endometrioid tipe göre daha iyidir.

2.5.2. Non-endometrioid Histoloji (Tip 2)

Endometrial karsinomların %10-20'sini oluşturur. Östrojenden bağımsız olup genellikle atrofi zemininde gelişir. Sıklıkla postmenopozal hastalarda görülür. Genellikle yüksek gradeli ve non-endometrioid (seröz, berrak hücreli) tiptedir. Prognozu kötü olup agresif seyirli tümörlerdir [63, 64].

Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserindeki genetik farklılıklar tabloda gösterilmiştir [65].

Tablo 3. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanseri Genetik Farklılıklar

Genetik değişiklikler	Tip I	Tip II
PTEN mutasyonu	%50-80	%10
Mikrosatellit instabilite	%20-45	%0-5
K-ras mutasyonu	%10-30	%0-5
β -catenin mutasyonu	%20	%0-5
P53 mutasyonu	%10-20	%90
Her2/neu overekspresyonu	%10-30	%45-80
P16 inaktivasyonu	%10	%40
E-cadherin deęişiklięi	%10-20	%80-90

2.6. ENDOMETRİUM KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

2.6.1. Endometrioid Adenokarsinom

Tüm endometrial kanserlerin %75-80'ini içeren en yaygın histolojik tiptir [66]. Bu tümörler östrojenle stimüle olup endometrial hiperplazi zemininde gelişirler. Tipik olarak düşük dereceli ve iyi prognozludur. Histopatolojik farklılaşmalarına göre üç grupta derecelendirilmektedir. Tablo 3'te endometrium kanseri derecelendirme sistemi ve derecelere göre histopatolojik özellikler listelenmektedir.

Tablo 4. Endometrium Kanseri Derecelendirme Sistemi

Grade I	Solid alanlar tümörün %5'ten azını oluşturur.
Grade II	Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.
Grade III	Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur.

2.6.2. Seröz Adenokarsinom

Endometrium kanserleri arasında 2. en sık görülen tiptir ve yaklaşık olarak %10 oranında görülmektedir. Çoğunlukla postmenopozal, ileri yaştaki kadınlarda, atrofik endometrium zemininde gelişen agresif seyirli bir alt gruptur [67]. Histolojik görünümü epitelyal over kanseri ile benzerlik göstermekte ve belirgin hücrel atipi içeren, kompleks papiller büyüme paterni gösteren hücrelerden gelişmektedir. Endometrioid karsinoma erken evrede tanı konurken, bu tümörler daha ileri evrede prezente olurlar ve prognozu daha kötü seyreder [68]. Myometrial ve lenfatik invazyona yatkınlığı ile birlikte omentum ve periton içi yayılımı yaygındır [69].

2.6.3. Berrak hücreli (Clear Cell) Karsinom

Endometrial kanserli olguların nadir görülen bir alt tipi olup %5'ten az görülmektedir [70]. Yüksek dereceli ve derin invazyon yapma eğiliminde tümörlerdir. Tanı genellikle hastalığın ilerlemiş evrelerinde konulduğundan, kötü prognozlu bir seyirleri vardır [71].

2.6.4. Müsinöz karsinom

Endometrium kanserlerinin %1-2'sini oluşturan genellikle düşük dereceli, oldukça iyi prognozlu bir alt gruptur. K-RAS mutasyonları sıklıkla görülmektedir [72].

2.6.5. Mikst kanser

Endometrioid ve yüksek gradeli non-endometrioid (genellikle seröz) kanserlerin bir arada bulunduğu tümörlerdir. İkinci komponent en az %5 olmalıdır [73].

2.6.6. Karsinosarkom (Malign mikst müllerian tümör)

Endometrial karsinomlar arasında %5'ten az görülen, malign epitelyal ve stromal komponent içeren tümörlerdir [74].

2.6.7. Undiferansiye (Farklaşmamış) karsinom

Endometrial karsinomların %1-2'sini oluşturan kötü prognozlu tümörlerdir. Lynch Sendromu ile ilişkili olabilirler [75].

2.7. EVRELEME

Endometrium kanseri, cerrahi olarak evrelenen bir jinekolojik malignitedir. Evreleme International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)(2009)/ Tumor, Nodes, Metastasis (TNM) (2017) sınıflama sistemine göre yapılmaktadır.

Tablo 5. Endometrium Kanseri FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi

EVRE	ÖZELLİK
I	Tümör korpusta sınırlı
IA	Myometrial invazyon $<1/2$
IB	Myometrial invazyon $\geq 1/2$
II	Tümör servikal stromayı invaze etmiş, uterus dışına yayılmamış
III	Tümör uterus dışına yayılmış
IIIA	Tümör uterin korpusun serozasını ve /veya adneksi invaze etmiş
IIIB	Vajinal ve /veya parametrial invazyon
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
IV	Tümör komşu ve/veya uzak organ metastazı yapmış
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına yayılmış
IVB	Tümör uzak organ metastazı yapmış

Evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomiye kapsamaktadır. Pozitif peritoneal sitoloji cerrahi evreleme için gerekli değildir ancak kötü prognostik faktördür [76].

2.8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Hastalığın evresi sağ kalımı etkileyen en önemli değişken olmasına rağmen, tümör grade'i, histopatoloji, myometrial invazyon derinliği, hastanın yaşı ve ekstrauterin

yayılımın klinik ve cerrahi bulguları gibi, nüks ve sağ kalımı belirleyen birçok faktör belirlenmiştir [77] [78].

Tablo 6. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler

Histopatolojik tip
Histopatolojik grade
Evre
Myometrial invazyon derinliği
Peritoneal sitoloji
Lenf nodu tutulumu
Adneksiyal tutulum
Serviks tutulumu
Tümör boyutu
Moleküler faktörler
DNA ploidi/proliferatif indeks
Lenfovasküler alan invazyonu
Alt uterin segment tutulumu
Yaş

2.8.1. Evre

Cerrahi evreleme endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Tablo 7’de evrelere ve histolojik tipe göre 5 yıllık sağ kalım oranları belirtilmiştir [79].

Tablo 7. Evrelere ve Histolojik Tipe Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları

Histoloji	Evre 1 (%)	Evre 2 (%)	Evre 3 (%)	Evre 4 (%)
Endometrioid	%90,1	%79,5	%67,7	%25,8
Seröz	%79,7	%40,7	%37,7	
Berrak hücreli	%85,1	%63,4	%48,5	

2.8.2. Histolojik Tip

Endometrioid tip iyi prognoza sahipken, non-endometrioid tipte prognoz kötüdür. Seröz karsinomlarda derin myometrial invazyon veya lenfovasküler alan tutulumu yokluğunda da prognoz kötüdür [80]. Berrak hücreli karsinom vakalarının %5'inden azını oluşturur ve bu alt tipte lenfovasküler alan tutulumu yaygın olarak izlenmektedir.

2.8.3. Grade

Prognozla yakından ilişkilidir. Grade yükseldikçe myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı riski de artar, prognoz kötüleşir [79].

Tablo 8. Evrelere ve Grade'e Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları

Grade	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
1	%92,9	%86	%78,6	%49,2
2	%89,9	%80	%67,3	%26,5
3	%78,9	%66	%46,4	%13,4

2.8.4. Yaş

Tanı anındaki yaş sağ kalım açısından bağımsız bir risk faktörüdür. 40 yaşın altında tanı konulan hastalarda, evre 1 ve grade 1 tümör görülme ihtimali daha yüksek, seröz papiller histoloji görülme ihtimali daha azdır [81].

Yaş ve prognozla ilişkili Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) yaptığı bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranları 40 yaş ve altı için % 96.3, 51-60 yaş arasındaki hastalar için %87.3, 61-70 yaş arasındaki hastalar için %78, 71-80 yaş arasındaki hastalar için %70.7 ve 80 yaş ve üzerindeki hastalar için %53.6 olarak rapor edilmiştir [82].

2.8.5. Irk

Beyaz kadınlarla Afro-Amerikan kadınlar kıyaslandığında, Afro-Amerikan kadınlar beyaz kadınlara oranla daha kötü prognoza sahiptir. Bu da erken evre endometrium kanserlerinin insidansının siyahlarda düşük, grade 3 ve non-endometrioid endometrium kanserlerinin insidansının yüksek olmasına dayanmaktadır [83]. Yine Asyalı kadınlar da erken yaşta tanı almalarına bağlı olarak iyi prognoza sahiptirler [84].

2.8.6. Lenfovasküler Alan Tutulumu (LVSI)

Yapılan çalışmalarda LVSI olan hastalarda rekürrens riskinin arttığı, nüks oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu sebeple özellikle evre 1 hastalarda adjuvan tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır [85]. Kötü diferansiye, derin myometrial invazyonu olan hastalarda daha çok bulunabilen bir bulgudur. Aynı zamanda lenfovasküler alan tutulumu olması pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunu sırasıyla 4 ve 6 kat arttırmaktadır [79].

2.8.7. Myometrial İnvazyon

İnvazyon derinliğinin artmasıyla birlikte lenfatik sisteme geçiş riski artar. Lenfovasküler boşlukların invazyonu da lenf nodu metastazı riskini artırır. Bu nedenle myometrial invazyon derinliğindeki artış, ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını arttırmaktadır [86].

2.8.8. Tümör Boyutu

Lenf nodu metastazı ve sağ kalım için bağımsız bir risk faktörüdür [87]. Yapılan bir çalışmada evre 1 endometrium kanseri olgularında 2 cm'den küçük tümör varlığında lenf nodu metastazı riski %4, 2 cm üzerinde %15 ve tüm kaviteyi dolduran tümörlerde %35 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda 5 yıllık yaşam süresi sırasıyla %98, %84 ve %64'tür [88].

2.8.9. Periton Sitolojisi

Pozitif sitoloji genellikle grade 3 tümörler, derin myometrial invazyon, adneksiyal tutulum ve lenf nodu metastazları ile birlikte görülmektedir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 2009 evrelemesinde yer almamaktadır ve önemi tartışmalı bir konuma gelmiştir. Pozitif periton sitolojisi uterusu sınırlı hastalıkta, genel sağ kalıma ve nükse anlamlı etki etmemektedir. Ancak ileri evre hastalıkta ve kötü prognostik faktörlerin varlığında nüks riskini artırmakta ve sağ kalımı olumsuz etkilemektedir [89, 90].

2.8.10. Lenf Nodu Metastazı

Klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre 1 hastalıklı hastaların yaklaşık %10'unda pelvik ve %6'sında paraaortik lenf

nodu metastazı olduğu görülmüştür. Lenf nodu metastazı varlığında nüks gelişme ihtimali artar, beş yıllık sağ kalım şansı azalır [82]. Paraaortik lenf nodu prognozu belirlemede daha önemlidir [91].

2.8.11. Servikal Tutulum

İstmus, serviks veya her ikisinin tutulumu, lenf nodu metastazı, ektrauterin hastalık ve nüks riskinde artışla ilişkilidir [92].

2.9. RİSK SINIFLAMASI

Günümüzde hastalığın persistans ve nüksünü önlemek ve hasta yönetimine katkı sağlamak amacıyla değişik çalışmalarda farklı risk grupları tanımlanmıştır. Aşağıda GOG-99'un tanımladığı risk grupları gösterilmiştir [4].

- **Düşük Risk:** Grade 1-2, endometrioid histolojide endometriuma sınırlı hastalık düşük risk grubunu oluşturur. Tedavide tek başına cerrahi yeterli olmakla birlikte nüks ihtimalleri çok düşüktür.
- **Orta Risk:** Endometrioid histolojik tipte, MI>%50, LVSI pozitif, grade 2 veya 3 olgular bu grubu oluşturmaktadır.

Orta-Yüksek Risk

- >70 yaş, tek risk faktörü
- 50-70 yaş, iki risk faktörü
- <50 yaş, üç risk faktörü
- **Yüksek Risk:** Evre 3 ve 4 hastalık, seröz veya berrak hücreli tip, derin invazyon gösteren grade 3 endometrioid tip yüksek risk grubunu oluşturur. Bu gruptaki hastalarda relaps ve ölüm oranları yüksektir.

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Tedavi Öncesi Yaklaşım

Tedavi öncesinde hastalar genel fizik muayene ile değerlendirilmeli ve detaylı bir anamnez alınmalıdır. Planlanan tedavi türüne, metastaz şüphesine ve hastanın komorbiditelerine göre laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri seçilmelidir.

Lynch Sendromu gibi ailesel kanser öyküsü olan hastalar ilişkili diğer kanserler açısından taranmalıdır [93].

Endometrium kanseri evrelemesi cerrahi olarak yapıldığından operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri kesin olarak gerekli görülmemektedir. Eğer hastanın cerrahi uygulanmasına engel bir durumu varsa, fertilitate koruyucu cerrahi planlanmakta ise evreleme klinik olarak muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Myometrial invazyon, servikal tutulum ve lenf nodu metastazını göstermede MR; ultrason ve BT'ye göre daha üstündür [94].

Tümör markerları cerrahi öncesi rutin olarak kullanılmamaktadır. Serum CA-125 düzeyi ekstrauterin yayılım ve tedavi sonrası prognoz açısından yardımcı olmaktadır [61]. HE 4, derin myometrial invazyon ve ileri evre hastalık için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Ancak duyarlılık ve özgüllüğü belirlenememiş ve normal değerleri net olarak saptanamamıştır [95].

2.10.2.Cerrahi Tedavi

Cerrahi, düşük riskli hasta grubunda (endometrioid tip, grade 1 veya 2, endometriuma sınırlı, nüks açısından risk faktörü olmayan) tek başına kesin tedavi edici yöntemdir [96]. Total ektrafasyal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu standart evreleme ve cerrahi yöntemidir [97, 98]. Tüm hastalara pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılıp yapılmaması konusu tartışmalıdır. Artan cerrahi deneyim sonuçları düşük riskli olgularda sistematik lenfadenektomi yapılmasının gerekli olmadığını göstermiştir. Yüksek riskli olgularda (grade 3, derin myometrial invazyon, seröz veya berrak hücreli tip, evre II hastalık, 2 cm'den büyük tümör) ise sistematik pelvik-paraaortik lenfadenektomi uygulanmaktadır [99]. Non-endometrioid tümör varlığında ise ek olarak apendektomi, omentektomi ve periton biyopsisi yapılmalıdır [100].

Endometrium kanserinde, sentinel lenf nodu örneklemesinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde metastaz lehine bulgu izlenmeyen ya da operasyon sırasındaki değerlendirmede uterus dışında hastalık gözlemlenmeyen hastalarda, evrelemede etkin hale gelmektedir [101].

2.10.3. Adjuvan Tedavi

Endometrium kanserinde, erken evrede ve düşük riskli hastalarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi gerekmemektedir [4, 102]. Vajinal brakiterapi lokal rekürrens kontrolü açısından eksternal radyoterapi ile aynı etkinlikte saptanmış olup vajinal brakiterapide daha az yan etki izlenmiştir. Bu nedenle orta ve yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavi olarak vajinal brakiterapi önerilebilir [6]. Radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedavinin yüksek riskli endometrium kanserinde ölüm ve rekürrens riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [103].

2.11. TAKİP

Nükslerin %75-95'i ilk 3 sene içerisinde olur. Bu nedenle hastalar cerrahi sonrasında ilk 2 yıl 3 ay ara ile, 2-5 yıl arasında 6 ay ara ile, 5 yıldan sonra yıllık takiplere çağırılmalıdır. Düşük risk grubunda tarama aralığı başlangıçtan itibaren 6 ay olabilir. Daha yakın izlemenin genel sağ kalıma katkısı yoktur [104].

Nükslerin %75-80'i fizik muayene sırasında tespit edilir. Nüksün yeri sağ kalımı belirleyen en önemli etkidir. Tedavisinde hastanın genel özellikleri göz önünde bulundurularak bireysel tedavi yaklaşımı izlenmelidir. Cerrahi, radyasyon, kemoterapi ya da bunların kombinasyonu duruma göre uygulanabilmektedir [105, 106].

3. MATERYAL-METOD

2000 Ocak-2017 Aralık tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda endometriyum kanseri nedeni ile ameliyat edilen 1118 olgunun sonuçları değerlendirildi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra veriler retrospektif olarak incelendi. Her bir hastaya ait veriler hasta kayıt dosyalarından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Senkron malignitesi olan hastalar, daha önce sistemik kemoterapi alanlar ve pelvik radyoterapi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı. Eksik patoloji raporu olanlar, hasta kayıt dosyaları yetersiz olan olgular ve operasyondan sonra ilk 6 ay kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca primer tedavi sonrası (cerrahi± adjuvan tedavi) hastalık persistansı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu şekilde 895 hastanın verileri değerlendirmeye alındı.

Hasta dosyalarından hastaların yaşı, menopozal durumları, tümör markerları, uygulanan cerrahi girişimler, adjuvan tedavi protokolleri ve tedavi sonrası onkolojik sonuçlar incelendi. Patoloji raporlarından ise makroskopik tümör boyutu ve histopatolojik veriler değerlendirildi. Olgular 2009 yılı FIGO evrelemesi kullanılarak cerrahi-patolojik olarak evrelendi [107]. Tüm patoloji piyesleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda jinekolojik onkoloji alanında uzmanlaşmış patologlar tarafından WHO histolojik gruplaması standart alınarak incelendi. Patoloji raporlarında tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, grade, servikal yayılım, LVSI ve lenf nodu metastaz değerlendirmesi olmayan olgular yetersiz patoloji raporu olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi sonrası onkolojik sonuçlar hastalıksız yaşam süresi ve sağ kalım tanımlamaları ile değerlendirildi. Hastalıksız yaşam süresi; primer tedavi bitiminden ilk tekrarlanmanın görülmesine kadar geçen süre olarak kabul edildi. Sağ kalım süresi ise primer tedavi bitiminden varsa kansere bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tarif edildi.

Tüm veriler excel 16.16.18 sürümüne ve ardından IBM SPSS veri tabanı programlarına girildi. Bu çalışmada IBM SPSS 21 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistiksel analiz programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. P değeri, 0.05'in altında ise, ölçüm istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların karakteristikleri ve klinik değişkenleri,

%'si, ortalaması (%95 güven aralığında) kullanılarak gösterildi. Sağ kalımın saptanması için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Log-rank testi ile 0.05 istatistiksel anlamlılık değeri baz alınarak univariate analiz yapıldı. Univariate analizde anlamlı çıkan faktörler, multivariate analize dahil edildi.



4. BULGULAR

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 9’da listelenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 59 olup en genç hastanın 29, en yaşlı hastanın 91 yaşında olduğu görüldü. Değerlendirmeye alınan hastaların patolojilerinin %92.2’si endometrioid, %7.8’i non-endometrioid histolojik tip olarak saptandı. Ortalama tümör boyutunun 3 cm olduğu görülürken, tüm hastaların %34.6’sında 2 cm ve altında, %65.4’ünde ise 2 cm’nin üzerindeydi. Tüm hastaların %77’sine lenfadenektomi yapıldığı ve bunların %24.9’unda sentinel lenf nodu örnekleme uygulandığı görüldü.

Tablo 9. Tüm hasta grubunun kliniko-patolojik özellikleri

Karakteristik	n (%)
Histopatoloji	
Endometrioid	825 (92.2%)
Seröz	25 (2.8%)
Berrak Hücreli	5 (0.6%)
Mikst*	40 (4.5%)
Yaş (median, [aralık])	
	59 (29-91)
2009 FIGO Evre	
IA	529 (59.1%)
IB	202 (22.6%)
II	62 (6.9%)
IIIA	14 (1.6%)
IIIB	3 (0.3%)
IIIC1	39 (4.4%)
IIIC2	16 (1.8%)
IV	31 (3.4%)
Lenfovasküler alan invazyonu	
Negatif	553 (61.8%)
Pozitif	342 (38.2%)
Myometrial invazyon	
<1/2	579 (64.7%)
≥1/2	316 (35.3%)
FIGO Grade	
1	422 (47.2%)
2	318 (35.5%)
3	155 (17.3%)
Serum CA 125 seviyesi (U/ml) (median, [aralık])	
	16 (1-5750)

Missing	293
≤ 35	487 (80.9%)
> 35	115 (19.1%)
Tümör boyutu, cm (median, [aralık])	3.0 (0.1-20)
≤ 2cm	310 (34.6%)
> 2 cm	585 (65.4%)
Cerrahi Prosedür	
TAH ± BSO	171 (19.1%)
TAH +BSO + pelvik lenfadenektomi	353 (39.4%)
TAH + BSO + pelvik paraaortik lenfadenektomi	245 (27.4%)
Debulking	4 (0.4%)
TLH	2 (0.2%)
TLH + BSO	25 (2.8%)
TLH + BSO + pelvik lenfadenektomi	90 (10.1%)
TLH + BSO + pelvik paraaortik lenfadenektomi	5 (0.6%)
Lenfadenektomi	
PLA	443 (49.50%)
PLA+PALA	250 (27.93%)
Yok	202 (22.57%)
Sentinel lenf nodu örnekleme	
Var	173 (19.3%)
Yok	722 (80.7%)
Lenfadenektomi yöntemi	
PLA+PALA	693 (82.0%)
Sentinel	173 (18.0.2%)
Adjuvan Tedavi	
Var	468 (52.3 %)
Yok	427 (47.7%)

* Seröz ve berrak hücreli histolojik tipleri kapsamaktadır.

Tablo 10’da histopatolojik verilerle lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki irdelenmiştir. Grade, myometrial invazyon ve tümör boyutu arttıkça lenf nodu tutulumunun arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Lenfovasküler alan invazyonu olmayan olguların %1.4’ünde lenf nodu tutulumu görülürken, olanlarda ise bu oranın %16 olduğu saptandı ($p<0.05$). Histolojik tip baz alındığında non-endometrioid tipte endometrioid tipe oranla lenf nodu tutulumu daha fazla bulundu ($p<0.05$).

Tablo 10. Tüm hasta grubunda histopatolojik verilerle lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki

Grade	n	Nodal Tutulum		p
		var	yok	
I	422	4 (0.9%)	418 (99.1%)	0.000*
II	318	32 (10.1%)	286 (89.9%)	
III	155	28 (18.1%)	127 (81.9%)	
Myometrial invazyon				
MI<1/2	579	12 (2.1%)	567 (97.9%)	0.000*
MI≥ 1/2	316	52 (16.5%)	264 (83.5%)	
LVSI				
yok	553	8 (1.4%)	545 (98.6%)	0.000*
var	342	56 (16.4%)	286 (83.6%)	
Histolojik Tip				
Endometrioid	825	46 (5.6%)	779 (94.4%)	0.000*
Non-endometrioid**	70	18 (25.7%)	52 (74.3%)	
Tümör Boyutu				
≤2 cm	310	9 (2.9%)	301 (97.1%)	0.0003*
>2 cm	585	55 (9.4%)	530 (90.6%)	

*Ki kare

**Non-endometrioid histolojik tip grade III olarak kabul edilmiştir.

Tablo 11’de non-endometrioid grup çıkartılarak sadece endometrioid tiplerde histopatolojik bulgularla lenfatik yayılım arasındaki ilişki 825 olguda irdelendi. Buna göre endometrioid grupta evre 1a olgularda nodal tutulum oranı %1.8 iken evre 1b olgularda aynı oranın %12.9 olduğu görüldü. Bu grupta da tümör boyutu ile nodal tutulum arasında anlamlı bir

ilişki vardı (p=0.003). Aynı şekilde yüksek gradeli olgular ve LVSI olan olgularda nodal yayılımın anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Tablo 11. Endometrioid histolojik tipte lenf nodu tutulumu ile ilişkili prognostik faktörler

Grade	n	Nodal Tutulum		p
		var	yok	
I	422	4 (0.9%)	418 (99.1%)	0.000*
II	316	32 (10.1%)	284 (89.9%)	
III	87	10 (11.5%)	77 (88.5%)	
Myometrial invazyon				
MI<1/2	547	10 (1.8%)	537 (98.2%)	0.000*
MI≥ 1/2	278	36 (12.9%)	242 (87.1%)	
LVSI				
yok	525	6 (1.1%)	519 (98.9%)	0.000*
var	300	40 (13.3%)	260 (86.7%)	
Tümör Boyutu				
≤ 2 cm	296	7 (2.4%)	289 (97.6%)	0.003*
>2 cm	529	39 (7.4%)	490 (92.6%)	

* Ki Kare

Tablo 12 ve 13'te tüm olgularda ve endometrioid tip kanserlerde histopatolojik prognostik faktörlerin 5 yıllık hastalısız sağ kalım süreleri (DFS) ile ilişkisi irdelenmiştir. Bu değerlendirmeler univariate ve multivariate analizlerle yapıldı. Buna göre evre 1a olgularında 5 yıllık DFS %93.9, evre 1b olgularında ise %81.5 olarak bulundu (p=0.000). Grade 1, 2 ve 3 olgularında ise 5 yıllık DFS'nin sırasıyla %95.6, %86.9 ve %77.7 olduğu görüldü. Korpusa sınırlı tümörlerde 5 yıllık DFS %92.3, evre 4 tümörlerde ise aynı oranın %52.1 olduğu görüldü (p=0.000). Aynı şekilde yaş, tümör boyutu, LVSI, histolojik tip, lenf nodu tutulumu ve adjuvan

tedavinin univariate analizde DFS'yi anlamlı olarak etkilediği görüldü. Ancak multivariate analizde myometrial invazyon, grade ve evrenin bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

Tablo 12. Histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık DFS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi

	(5-yıllık DFS) n	Univariate	Multivariate Analiz	
		Analiz p	95% CI	p
Yaş				
≤ 60	600 (92.6%)			
> 60	395 (86.0%)	0.013		
Myometrial invazyon				
<1/2	579 (93.9%)			
≥1/2	316 (81.5%)	0.000	0,35-0,99	0.046
Grade				
1	422 (95.6%)			0.005
2	317 (86.9%)	0.000	0,15-0,63	0.001
3	156 (77.7%)		0,41-1,25	0.251
Tümör boyutu				
≤ 2 cm	310 (94.0%)			
> 2 cm	585 (87.4%)	0.007		
LVSI				
Yok	553 (93.7%)			
Var	342 (82.7%)	0.000		
Evre				
I	731 (92.3%)			0.000
II	62 (90.6%)	0.000	0,06-0,32	0.000
III	72 (68.9%)		0,04-0,41	0.000
IV	30 (52.1%)		0,17-0,91.	0.030
Histoloji				
Endometrioid	825 (91.0%)	0.000		
Non-endometrioid	70 (70.4%)			
Lenf nodu tutulumu				
Yok	831 (90.8%)	0.000		
Var	64 (73.1%)			
Adjuvan Tedavi				
Yok	427 (99.0%)	0.000		
Var	468 (95.8%)			

Non-endometrioid grup çıkartıldığında aynı şekilde tüm histopatolojik prognostik faktörlerin DFS'yi anlamlı olarak etkilediği görüldü. Multivariate analizde ise MI, grade ve

evreye ilave olarak lenfatik yayılımın bağımsız prognostik faktör olarak DFS'yi etkilediği görüldü.

Tablo 13. Endometrioid histolojik tipte histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık DFS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi

	(5-yıllık DFS) n	Univariate	Multivariate Analiz	
		Analiz p	95% CI	p
Yaş				
≤ 60	475 (93.4%)			
> 60	350 (87.4%)	0.025		
Myometrial invazyon				
<1/2	547 (94.8%)			
≥1/2	278 (84.1%)	0.000	0,29-0,92	0.026
Grade				
1	422 (95.6%)			0.032
2	316 (86.9%)	0.000	0,17-0,95	0.038
3	87 (83.1%)		0,45-1,90	0.846
Tümör boyutu				
≤ 2 cm	296 (94.6%)			
> 2 cm	529 (89.0%)	0.024		
LVSİ				
Yok	525 (94.6%)			
Var	300 (84.7%)	0.000		
Evre				
I	699 (92.9%)			0.000
II	53 (91.0%)	0.000	0,04-0,35	0.000
III	56 (70.7%)		0,03-0,52	0.004
IV	17 (58.3%)		0,25-3,04	0.838
Lenf nodu tutulumu				
Yok	779 (91.5%)	0.013	1,10-11,37	0.034
Var	46 (82.4%)			
Adjuvan Tedavi				
Yok	423 (95.3%)	0.000		
Var	403 (86.5)			

Tablo 14'te tüm olgularda histopatolojik prognostik faktörlerin 5 yıllık sağ kalım süreleri (OS) ile ilişkisi irdelenmiştir. Bu değerlendirmeler univariate ve multivariate analizlerle yapıldı. Buna göre 60 yaş ve altındaki hastalarda 5 yıllık OS %93.8, üzerindeki hastalarda ise %83.4

olarak bulundu ($p=0.000$). LVSI negatif olgularda 5 yıllık OS'nin %94.4, pozitif olgularda ise %81.4 olduğu görüldü. Evre 1 tümörlerde 5 yıllık OS %92.7, evre 4 tümörlerde ise aynı oran %47.1 olarak saptandı ($p=0.000$). Aynı şekilde MI, grade, tümör boyutu, histolojik tip, lenf nodu tutulumu ve adjuvan tedavinin univariate analizde DFS'yi anlamlı olarak etkilediği görüldü. Ancak multivariate analizde yaş, LVSI ve evrenin bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

Tablo 14. Histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık OS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi

	(5-yıllık OS) n	Univariate Analiz p	Multivariate Analiz 95% CI	p
Yaş				
≤ 60	500 (93.8%)			
> 60	395 (83.4%)	0.000	0,23-0,51	0.000
Myometrial invazyon				
<1/2	579 (93.7%)			
≥1/2	316 (81.5%)	0.000		
Grade				
1	422 (95.5%)	0.000		
2	317 (87.7%)			
3	156 (73.2%)			
Tümör boyutu				
≤ 2 cm	310 (93.8%)			
> 2 cm	585 (87.1%)	0.015		
LVSI				
Yok	553 (94.4%)			
Var	342 (81.4%)	0.000	0,40-0,92	0.020
Evre				
I	731 (92.7%)			0.000
II	62 (84.8%)	0.000	0,08-0,42	0.000
III	72 (64.5%)		0,11-0,83.	0.020
IV	30 (47.1%)		0,35-1,98	0,680
Histoloji				
Endometrioid	825 (90.7%)	0.003		
Non-endometrioid	70 (70.4%)			
Lenf nodu tutulumu				
Yok	831 (90.8%)	0.000		
Var	64 (65.1%)			

Adjuvan Tedavi		
Yok	427 (94.3%)	0.000
Var	468 (84.7%)	

Tablo 15'te non-endometrioid grup çıkartılarak histopatolojik prognostik faktörlerin 5 yıllık sağ kalım süreleri (OS) ile ilişkisi irdelenmiştir. Aynı şekilde tüm histopatolojik prognostik faktörlerin OS'yi anlamlı olarak etkilediği görüldü. Multivariate analizde ise yaş, grade, evre ve lenfatik yayılımın bağımsız prognostik faktör olarak DFS'yi etkilediği saptandı.

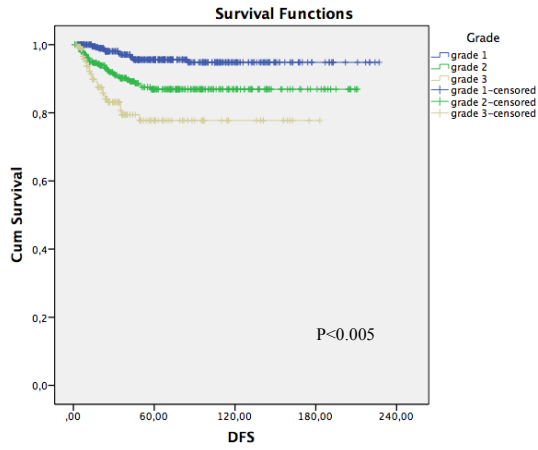
Tablo 15. Endometrioid histolojik tipte histopatolojik prognostik faktörler ile 5 yıllık OS arasındaki ilişkinin univariate ve multivariate analizi

	(5-yıllık OS) n	Univariate	Multivariate Analiz	
		Analiz p	95% CI	p
Yaş				
≤ 60	474 (94.7%)	0.000	0,20-0,48	0.000
> 60	350 (85.0%)			
Myometrial invazyon				
<1/2	546 (94.1%)	0.000		
≥1/2	278 (84.0%)			
Grade				
1	421 (95.5%)	0.000	0,21-0,77	0.021
2	316 (88.0%)			0.006
3	87 (75.5%)			0.118
Tümör boyutu				
≤ 2 cm	296 (94.4%)	0.027		
> 2 cm	528 (88.6%)			
LVSI				
Yok	525 (94.6%)	0.000		
Var	299 (83.9%)			
Evre				
I	698 (93.4%)	0.000	0,04-0,29	0.000
II	53 (84.1%)			0.000
III	56 (69.2%)			0.007
IV	17 (42.8%)			0,805
Lenf nodu tutulumu				
Yok	778 (91.4%)	0.008	1,39-9,72	0.008
Var	46 (75.2%)			
Adjuvan Tedavi				
Yok	422 (94.5%)	0.002		

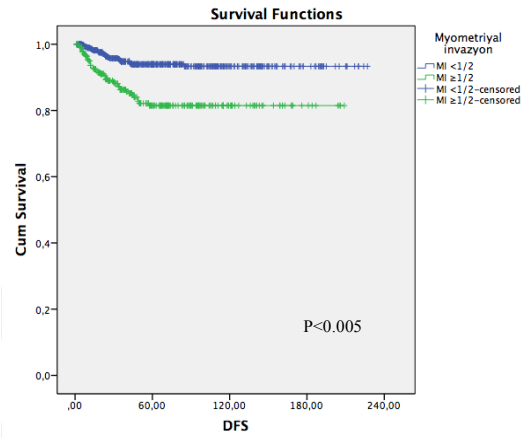
Var

402 (86.6%)

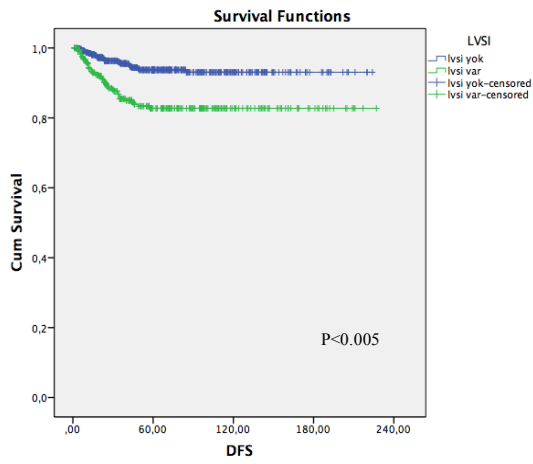
Grafik 1A



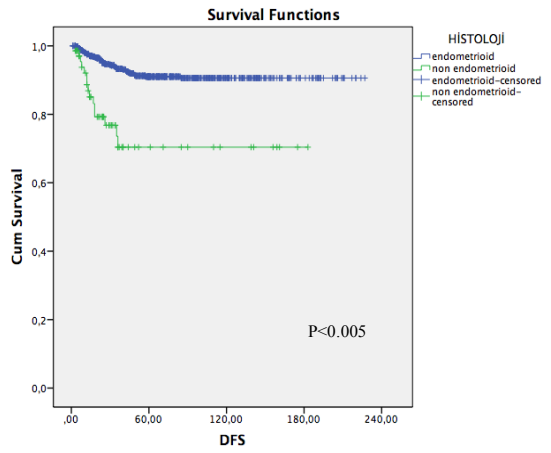
Grafik 1B



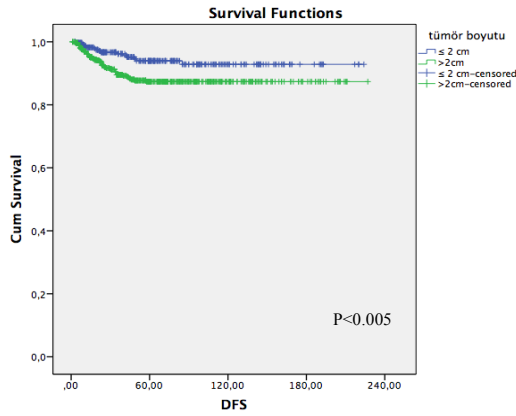
Grafik 1C



Grafik 1D



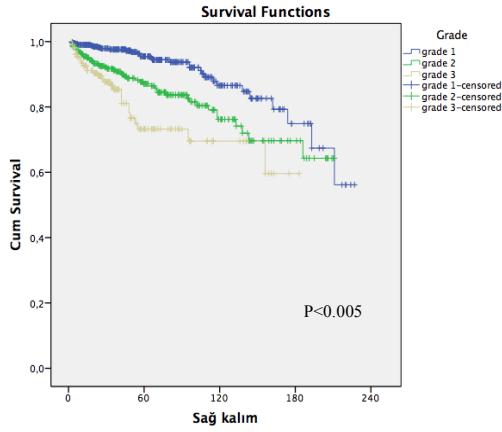
Grafik 1E



Grafik 1: Tüm olgularda grade, MI, histolojik tip, tümör boyutu, LVSI ve DFS arasındaki ilişki

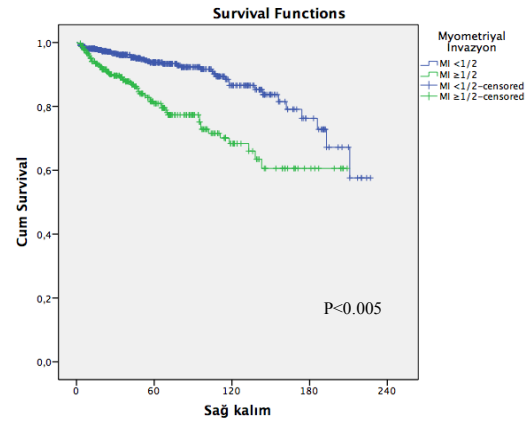
Grafik 1’de (A,B,C,D ve E) histopatolojik prognostik faktörler ile DFS Kaplan Meier eğrileri görülmektedir. Grafiklerde de görüldüğü gibi tüm histopatolojik prognostik faktörler ile DFS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı anlamlı ilişki genel sağ kalım oranında da saptanmıştır (Grafik 2).

Grafik 2A

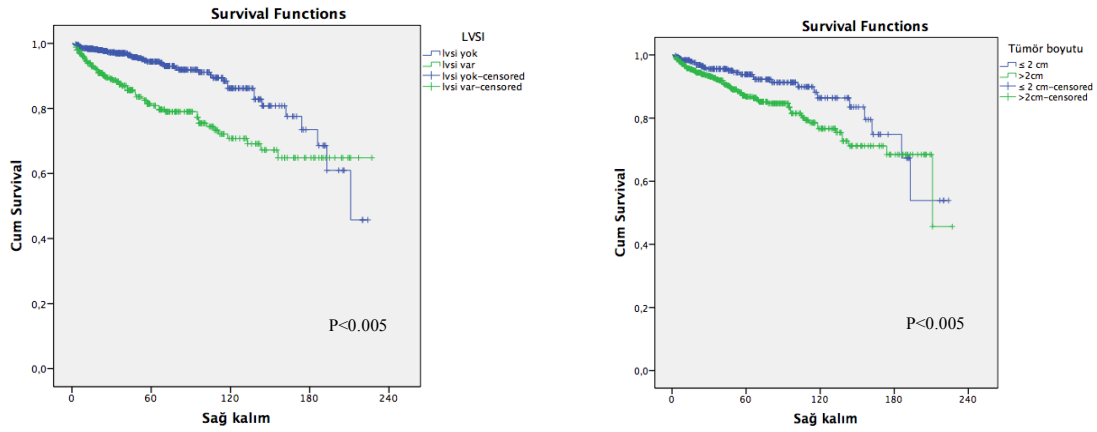


Grafik 2C

Grafik 2B



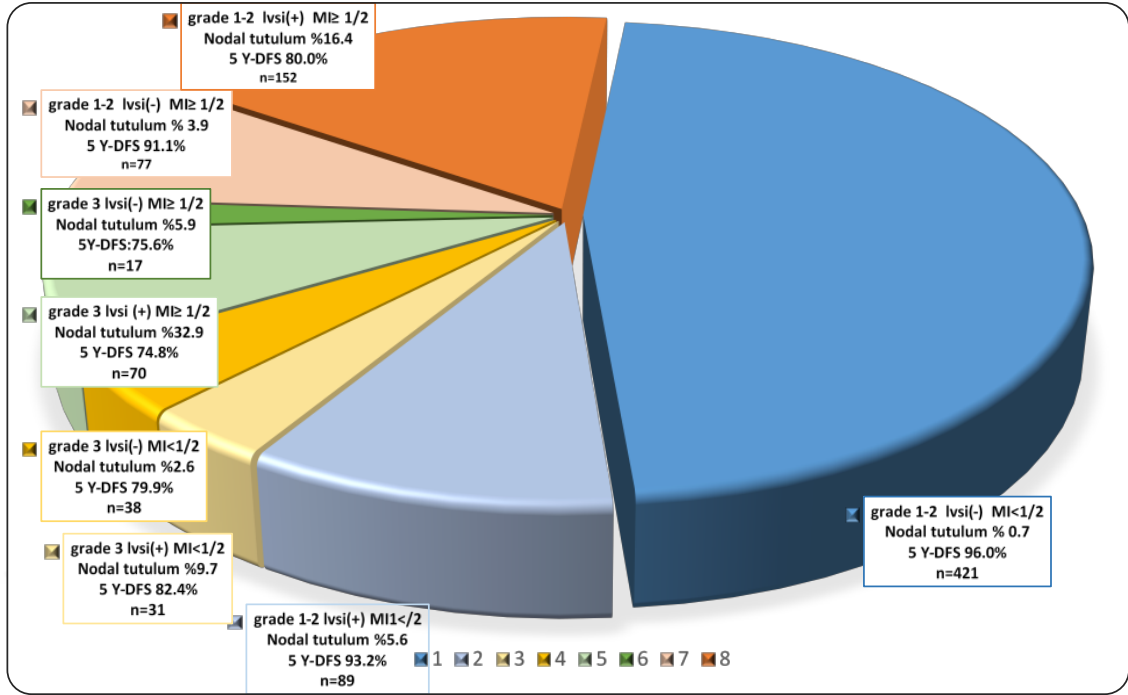
Grafik 2D



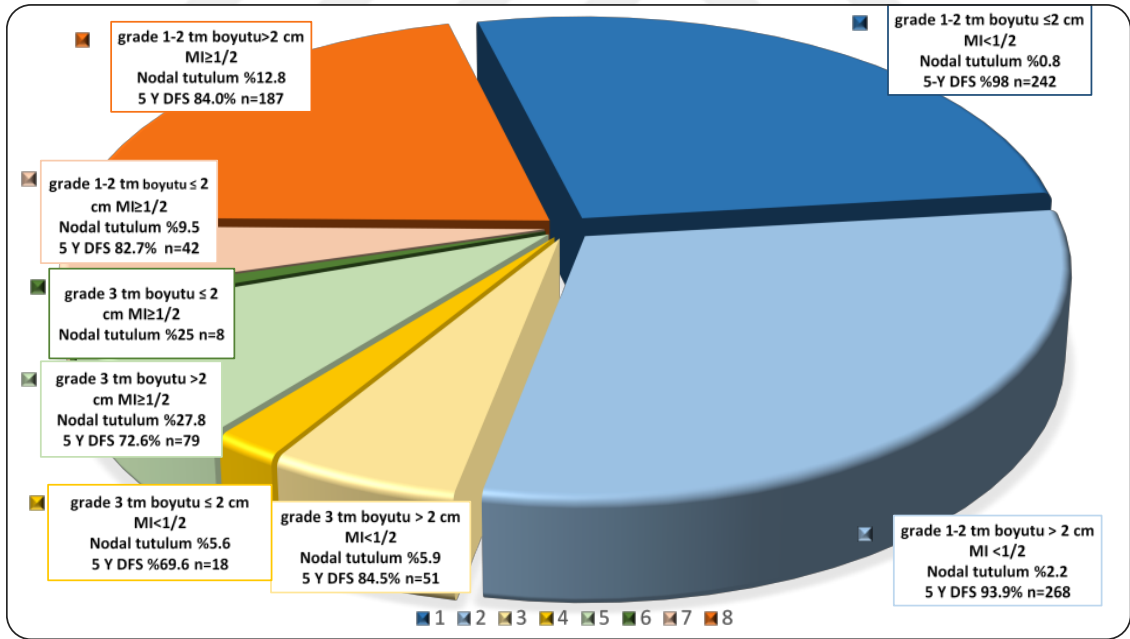
Grafik 2: Tüm olgularda grade, MI, tümör boyutu, LVSI ve OS arasındaki ilişki

Endometrium kanserinde risk gruplarının prognostik belirleyicilik gücünü belirlemek için olgular histopatolojik faktörlere göre farklı risk gruplarına bölündü. Buna göre Grafik 3A'da olduğu gibi tüm olgular grade, MI derinliği ve LVSI durumuna göre 8 gruba ayrılarak; her bir grupta nodal yayılım ve DFS oranları irdelendi. Non-endometrioid olgular grade 3 grubuna dahil edildi. Bu değerlendirmede evre 1a grade 1-2 olgularında LVSI negatif iken lenfatik yayılım oranı %0.7 olarak bulunurken, bu grupta aynı oranın LVSI pozitif olgularda %5.6 olduğu görüldü ($p=0.005$). Hastaliksız sağ kalım açısından baktığımızda ise DFS oranları sırasıyla %96 ve %93.2 olarak saptandı ($p>0.05$). Buna karşılık evre 1b grade 1-2 olgularında LVSI olan ve olmayanlarda nodal yayılım oranlarının sırasıyla %16.4 ve %3.9 olduğu görüldü ($p=0.006$). Bu grupta LVSI negatif olgularda 5 yıllık sağ kalım %91.1, pozitif olan grupta ise %80 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grade 3 olguları değerlendirildiğinde evre 1a olgularında LVSI saptanmayan olguların %2.6'sında, LVSI saptananların ise %9.7'sinde lenfatik tutulumun olduğu bulundu. Grade 3 evre 1b olgularında da LVSI pozitifliğinde nodal yayılım oranının %5'lerden %33'lere çıktığı saptandı ($p=0.033$). Ancak bu grupta DFS açısından anlamlı bir fark saptanmadı (DFS %75.6- %74.8).

Grafik 3B'de aynı olgular grade, tümör boyutu ve invazyon derinliklerine göre 8 gruba ayrılarak lenfatik yayılım ve DFS açısından değerlendirildi. Bu değerlendirmede de evre 1a grade 1-2 olgularında tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalarda nodal yayılımın %0.8, 2 cm üzerinde olanlarda ise %2.2 olduğu görüldü ($p>0.05$). Aynı grupta evre 1b olgularında nodal yayılım oranı sırasıyla %9.5 ve %12.8 idi ($p>0.05$). Ancak grade 3 olguları değerlendirildiğinde nodal yayılım oranlarının evre 1a ve evre 1b olgularında tümör boyutuna göre düşük düzeyde değiştiği saptandı ($p>0.05$). Bu değerlendirmelerde tümör boyutu (≤ 2 cm, >2 cm) ile DFS arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Grafik 3A: Endometrium kanserlerinde risk gruplarına göre lenfatik yayılım ve hastaliksız sağ kalım oranları



Grafik 3B: Endometrium kanserlerinde risk gruplarına göre lenfatik yayılım ve hastaliksız sağ kalım oranları

5. TARTIŞMA

Endometrium kanserinde prognozu ve sağ kalımı etkilediği kabul edilen en önemli faktörler cerrahi evre, grade, histoloji, myometrial invazyon derinliği, servikal yayılım, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazıdır. Bu grup hastalara günümüzde cerrahi sonrası histopatolojik risk faktörlerine göre adjuvan tedaviler önerilir. Adjuvan tedavinin ne olacağı veya uygulama şekli çoğu zaman birden fazla prognostik faktör dikkate alınarak belirlenir. Bu nedenle endometrium kanserinde pek çok risk grubu tanımlanmıştır. Değişik merkezler bu risk gruplarına göre adjuvan tedaviye karar vermektedirler. Şu ana kadar hangi risk grubunun daha belirleyici olduğuna dair bir veri yoktur.

Endometrium kanserlerinde lenfatik yayılım en önemli risk faktörlerinden biridir. Çalışmaların bir çoğunda gerek hastalısız sağ kalım, gerek sağ kalım için bağımsız prognostik risk faktörü olarak tanımlanmıştır [82, 108]. Pek çok histopatolojik prognostik faktör lenf nodu tutulum oranını etkilemektedir.

Lenfatik yayılımla ilişkili en önemli faktörlerden başlıcaları grade ve myometrial invazyondur. Grade arttıkça lenfatik tutulumun arttığını gösteren birçok yayın bulunmaktadır. Örneğin Lee ve ark. tarafından 834 hastada yapılan bir çalışmada myometrial invazyon derinliği ve grade'e göre lenf nodu metastazı olasılığı araştırılmıştır. Myometrial invazyon olmayan grade 3 hastalarda %5.9, MI<1/2 ve grade 3 hastalarda %12.8, MI≥1/2 ve grade 3 hastalarda %45.9 oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır [109]. Creasman ve ark.'ın yaptığı başka bir çalışmada her evrede grade arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir [79]. Vargas ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise lenf nodu metastazı için grade bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmışken, myometrial invazyonun ise lenfatik yayılımı öngörmede en güçlü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir [110]. 2002 yılında Mariani ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada myometrial invazyon saptanmayan hastaların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, invazyon derinliği arttıkça lenf nodu metastazının arttığı gösterilmiştir [108]. Çalışmamızda ise grade 1, 2 ve 3 olgularında nodal tutulum oranlarının sırasıyla %0.9, %10 ve %18 olduğu saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşılık MI<1/2 olan hastalarda lenfatik tutulum %2.1 iken, MI≥1/2 olanlarda %16.5 olduğu görüldü (p<0.001). Non-endometrioid grup çıkarılarak sadece endometrioid tip

grup değerlendirildiğinde de benzer sonuçlar mevcuttur. Örneğin endometrioid tip tümörlerde grade 1 olguları için lenf nodu tutulumu %0.9 iken grade 3 olgularında aynı oranın %11.6 olduğu görüldü ($p<0.05$). Bu grupta MI ve lenfatik yayılım arasında benzer bir ilişki saptanmıştır ve invazyon oranının artmasına paralel olarak nodal yayılım oranının belirgin olarak arttığı görülmüştür ($p<0.05$).

Tüm olgular değerlendirildiğinde doğal olarak endometrioid tip olgularda daha düşük oranda nodal yayılım saptandı (%5.6-%25.7, $p<0.05$) [69].

Lenfatik yayılım oranını arttırdığı düşünülen faktörlerden diğer ikisi de LVSI ve tümör büyüklüğüdür. Bu konuyu irdeleyen pek çok çalışma LVSI ve tümör büyüklüğü ile lenfatik yayılım arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Lenfatik yayılım ve lenfovasküler alan invazyonu bulunan hastalarda lenfatik tutulum oranları ve nüks görülme ihtimali artmaktadır. Guntupalli ve ark. tarafından yapılan 628 endometrioid tip endometrium kanser hastası bulunan çalışmada LVSI pozitifliğinin lenf nodu tutulumu ile ileri derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR:11, $p<0.0001$) [111]. Lee ve ark.'ın yaptığı çalışmada LVSI negatif olguların %5.8'inde, pozitif olguların ise %38.1'inde lenf nodu tutulum görülmüştür [109]. Briet ve ark.'ın 609 olguda LVSI ve nodal tutulum, rekürrens arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmasında LVSI pozitifliğinin nodal tutulum oranını 5 kat arttırdığı gösterilmiştir [112]. Bizim çalışmamızda da tüm olgularda LVSI olan hastalarda lenfatik tutulum 12 kat fazla olarak saptandı ($p<0.001$). Endometrioid tip olgular değerlendirildiğinde de aynı şekilde LVSI olan olgularda nodal tutulumun 12 kat kadar arttığı görüldü. LVSI pelvik lenf nodu tutulumu ile en güçlü ilişkisi olan faktördür ancak bunu preoperatif ve intraoperatif olarak değerlendirmek mümkün olmadığından LVSI pozitifliği veya negatifliğinin cerrahinin planlanması konusunda kullanılması mümkün değildir.

Tümör büyüklüğü endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörlerden biri olarak bilinir. Bazı çalışmalarda lenfatik yayılım ile tümör boyutu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Çalışmaların pek çoğunda tümör büyüklüğünün ne şekilde değerlendirildiği net değildir. Gerçek tümör büyüklüğü endometrial kaviteye müdahale edilmeden, başka bir deyişle endometrial biyopsi öncesi ölçülmesi gereken bir büyüklüktür. Başta MR olmak üzere mevcut görüntüleme yöntemlerinin endometriumdaki tümörün büyüklüğünü belirlemedeki yeterliliği tartışmalıdır. Çalışmaların pek çoğunda operasyon sonrası histerektomi piyesinde ölçülen tümör

büyüklikleri değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızda da bu yöntemle değerlendirildi. Olgularımızın yarısından fazlasında tümör büyüklüğü 2 cm'nin üzerindedir. Tüm olgularda 2 cm ve altı tümörü olan hastalarda nodal tutulum oranı %2.9, 2 cm'nin üzerinde ise %9.4 olarak bulundu ($p<0.005$). Endometrioid tip olgularda da sonuçların benzer olduğu görüldü. Boyraz ve ark.'ın 191 endometrium kanserli olguda yaptığı çalışmada tümör boyutu 2 cm'nin altında olan 67 hastada lenfatik tutulum görülmezken, 2 cm'nin üzerinde %9.7 oranında lenf nodu tutulum izlenmiştir. Yapılan multivariate analizde bağımsız prognostik risk faktörü olarak saptanmıştır [113]. Shah ve ark.'ın çalışmasında 345 endometrium kanseri vakası cerrahi olarak tedavi edilmiş ve tümör boyutu ile rekürrens ve nodal metastaz arasındaki ilişki araştırılmıştır [114]. İki cm'den küçük tümör varlığında nodal metastaz riski %6.3 bulunurken, 2 cm'den büyük tümör varlığında bu riskin %26.3 olduğu saptanmıştır.

Genel olarak malignitelerde tedavi başarısını belirlemek için iki uç nokta kullanılır. Bunlardan biri DFS ikincisi ise sağ kalım süresidir. Bunun yanında, özellikle ileri evre ve primer tedavi sonrası tümör kalan hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresi de bir uç nokta olarak kullanılmakta ve değerlendirilmektedir. Olgularımızın tamamı primer tedavi sonrası hastalısız olduğu için çalışmamızda DFS ve OS süreleri değerlendirildi. Endometrium kanserinde kliniko-patolojik prognostik faktörlerin önemini DFS veya OS'ye göre değerlendirmek daha anlamlıdır ve bu değerlendirme sonuçları ağırlıklı olarak adjuvan tedavi kararını etkilemektedir. Çalışmamızda da Tablo 12-15'te görüldüğü gibi kliniko-patolojik prognostik faktörlerin DFS ve OS ile ilişkisi irdelenmiştir. Tüm grupta univariate analiz sonucuna göre yaş, MI, histolojik tip, LVSI, lenf nodu tutulumu, grade, evre ve tümör boyutu ile DFS ve OS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak multivariate analizde sadece MI, grade ve evrenin bu parametreleri anlamlı olarak etkilediği görüldü. Endometrioid tip olgular değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildi ancak multivariate analizde lenf nodu tutulumunun da DFS'yi etkilediği görüldü. Uç nokta olarak OS değerlendirildiğinde tüm grupta yaş, LVSI ve evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı. Endometrioid grupta ise ilave olarak lenf nodu tutulumunun bağımsız prognostik faktör olduğu belirlendi. Myometrial invazyon ve sağ kalımla ilişkili, endometrioid tip endometrium kanserli olgularda Stefansson ve ark.'ın yaptığı çalışmada toplam sağ kalım; MI'nın 1/2'nin altında olduğu olgularda %95 ve MI 1/2'nin üzerinde olanlarda ise %67 olarak bulunmuştur [115]. Evre endometrium kanserli hastalarda en önemli prognostik faktördür. Hastalar çoğunlukla

erken evrede teşhis edilmektedir. Evre 1 hastalarda 5 yıllık OS yaklaşık %80-90, evre 2 hastalarda %70-80, evre 3-4 hastalarda ise %20-60 arasındadır [79, 96]. Endometrial tümörlerde histolojik grade önemli prognostik faktörlerden biridir. Creasman ve ark.'ın yaptığı çalışmada her evrede grade arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir [79]. Tümör boyutu ile ilgili Mariani ve ark. yaptığı çalışmada tümör çapı 2 cm'den küçük olan hastaların hiçbirinde lenf nodu tutulumu ve hastalığa bağlı ölüm görülmemiştir [116]. LVSI nüks ve ölüm açısından endometriyum kanserinin tüm çeşitleri için bağımsız bir risk faktörüdür. Gerner ve ark. tarafından 699 evre 1 hastada yapılan çalışmada LVSI olan hastalarda toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım değerlendirilmiştir. LVSI olan hastaların toplam ölüm riskinin 2 kat ve hastalıktan ölüm riskinin 2.8 kat arttığı saptanmıştır [117]. Zaino ve ark.'ın yaptığı çalışmada pozitif pelvik lenf nodu olanlarda %45, pozitif paraaortik lenf nodu olanlarda %64 olmak üzere lenf nodu pozitifliği ile birlikte %48 rekürrens bildirilmiştir [82]. Buna karşılık lenf nodu tutulumu olmayanlarda %8 rekürrens görülmüştür. 5 yıllık DFS lenf nodu metastazı olanlarda %54 iken, olmayanlarda %90 olarak bulunmuştur.

Endometriyum kanserinde tedavi planlamaları kliniko-patolojik prognostik faktörlere göre belirlenir. Ancak tedavi planlamaları ve basamakları ağırlıklı olarak tek bir prognostik faktör değil birden fazla prognostik faktörün ortak etkisine göre belirlenir. Yıllardan beri endometriyum kanserinde gerek lenfadenektominin uygulanıp uygulanmama kararı ve gerekse cerrahi sonrası adjuvan tedavi için olgu seçimi bu prognostik faktörlerden oluşturulan risk gruplarına göre belirlenmektedir. Ayrıca tedavi sonuçlarını irdeleyen çalışmalar da her bir çalışmada belirlenen risk gruplarına göre yapılmakta ve sonuçlar buna göre bildirilmektedir. Risk gruplarının oluşturulmasında ağırlıklı olarak MI, grade, yaş, histolojik tip ve evre kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda LVSI da risk gruplarının oluşturulmasında kullanılan bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır [8]. Çalışmamızda yukarıda belirtildiği gibi multivariate analizlerde özellikle MI, grade, evre, nodal yayılım, yaş ve LVSI'nın farklılıklar göstermekle birlikte DFS ve OS'yi bağımsız olarak etkilediği saptanmıştır.

PORTEC-3 çalışmasında evre 1a grade 3 LVSI pozitif olan olgular, evre 1b grade 3 olgular, evre 2 olgular ve evre 3 olgular ile non-endometrioid gruplar yüksek risk grubu olarak tanımlanmış ve adjuvan tedavi kararı buna göre belirlenmiştir [118]. Buna karşılık GOG 99'da endometrioid tip grade 2-3, pozitif LVSI ve dış 1/3 invazyonu olan olgular

orta risk grubu olarak tanımlanmış ve yaşlara göre subgruplar belirlenmiştir [4]. Bunların dışında bazı çalışmalarda olgular tümör büyüklüğü, grade, invazyon derinliği ve histolojik tip kullanılarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk gruplarına bölünmüştür [119]. Bu sınıflamada nodal yayılım oranları düşük risk grubunda %0.3, düşük-orta risk grubunda %4, orta-yüksek risk grubunda %15 ve yüksek riskte ise %30 olarak bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda MI ve grade'i sabit tutarak olguları tümör boyutu (≤ 2 cm, > 2 cm) ve LVSI (pozitif/ negatif) tutulumuna göre 8 grup halinde lenfatik yayılım açısından değerlendirdik. Bu değerlendirmede tümör boyutuna göre LVSI varlığının nodal yayılımı belirlemede daha etkin olduğu saptandı. LVSI ile tümör boyutu aynı kabul ile hastalıksız yaşam süresini etkileme açısından değerlendirildiğinde LVSI'nın daha belirleyici olduğu görüldü.

Endometrium kanserlerinin yönetiminde risk gruplarının dikkate alınmasının iki temel nedeni vardır. Bunlardan birincisi cerrahinin sınırlarını belirlemek başka bir deyişle lenfadenektomi yapıp yapmamaya karar vermek, ikincisi ise cerrahi sonrası adjuvan tedaviye yönlendirilecek hastaları belirlemektir. Klinikopatolojik prognostik faktörleri kullanarak cerrahinin sınırlarının belirlenmesinin güvenilirliği yıllardan beri tartışılmaktadır. Bazı merkezler peroperatif frozen sonuçlarından yola çıkarak lenfadenektomi yapılmayacak hasta grubunun belirlenebileceğini bildirmişlerdir [120]. Ancak peroperatif frozen çalışması sonuçlarıyla nihai patoloji sonuçlarını histopatolojik faktörler açısından karşılaştıran çalışmalar irdelendiğinde çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Özellikle bazı çalışmalarda gerek grade ve gerekse MI oranlarında %20'lere varan farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Hatta histolojik tipler açısından farklılıklar olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Aslında günümüzde endometrium kanserinde sentinel haritalama ile lenfadenektominin kabul edilebilir bir seçenek olduğunun kabulü sonrasında sistematik lenfadenektomi gerekliliği büyük oranda ortadan kalkmıştır ve buna bağlı olarak da lenfadenektomiye bağlı maliyet, morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı derecede iyileşmeler olmuştur. Peroperatif frozen sonuçları ile nihai patoloji sonuçlarının uyumu arasındaki tartışmalar ve aynı zamanda sentinel haritalamanın getirdiği kolaylıklar birlikte değerlendirildiğinde lenfadenektomi kararının önemi gündemden düşmüş gibi görülmektedir. Günümüzde genel yaklaşım tüm endometrium kanserli olgularda sentinel haritalama yaparak cerrahiye tamamlamaktır.

Günümüzde risk faktörleri temel olarak adjuvan tedavi kararını belirlemede kullanılır. Gelecek yıllarda genetik prognostik faktörlerin öneminin belirlenmesi ve kullanımının başlamasına kadar kliniko-patolojik prognostik faktörlerden oluşturulan risk gruplarının kullanımına devam edilecektir. Bu nedenle bu grupların doğru olarak belirlenmesi hala önemini sürdürmektedir. Gerek lenfatik yayılım ve gerekse DFS, OS sonuçlarını en doğru öngörebilen risk gruplama şemaları ile adjuvan tedavi için daha doğru hasta seçimi yapılabilecektir. Dolayısıyla bu da daha yüksek DFS ve OS sonuçları sağlayabilir.

Olgu grubumuzda LVSI'nın lenfatik yayılımı belirlemede oldukça etkin olduğu görüldü. Örneğin grade 3 evre 1b olgularda LVSI olmayan grupta nodal yayılım oranı %6 olarak bulunurken, aynı oranın LVSI olanlarda %33'e yükseldiği görüldü. Bu sonuçlardan yola çıkarak çalışmamızda risk gruplarının ön planda LVSI durumuna göre belirlenmesinin daha doğru olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak olgu grubumuzda grade, MI, LVSI, histolojik tip ve tümör boyutunun tüm grupta ve endometrioid tip kanserlerde lenfatik yayılımı anlamlı olarak etkilediği saptandı. Bu histopatolojik faktörlerin DFS ve OS ile ilişkisi multivariate analiz ile araştırıldığında; değişik gruplarda MI, grade, evre, yaş ve LVSI'nın bağımsız prognostik faktör olduğu bulundu. Yukarıdaki bulgular değerlendirildiğinde grade ve MI yanında diğerleri ile kıyaslandığında, LVSI'nın lenf nodu tutulumunu öngörmeye belirgin olarak daha etkili bir faktör olduğu görülmektedir. Bu verilerden yola çıkarak evre 1a grade 1-2 LVSI negatif tümörü olan hastalar düşük risk grubu olarak tanımlanmalıdır. Buna karşılık LVSI olmayan evre 1a grade 3 ve evre 1b tümörlerin tamamı ile LVSI olan evre 1a grade 1-2 tümörler düşük-orta risk grubunu oluşturmalıdır. LVSI olan, evre 1a grade 3 tümörler ve evre 1b grade 1-2 tümörler ise orta-yüksek risk grubunda değerlendirilmelidir. Yüksek risk grubunu sadece LVSI olan evre 1b grade 3 olgular oluşturmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2015. **65**(2): p. 87-108.
2. Madison, T., et al., *Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival*. American journal of public health, 2004. **94**(12): p. 2104-2111.
3. McConechy, M.K., et al., *Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(12): p. 2865-73.
4. 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*. Gynecologic oncology, 2004. **92**(3): p. 744-751.
5. 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.
6. Nout, R., et al., *Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial*. The Lancet, 2010. **375**(9717): p. 816-823.
7. Creutzberg, C.L., et al., *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial*. The Lancet, 2000. **355**(9213): p. 1404-1411.
8. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2015. **27**(1): p. 16-41.

9. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
10. Gültekin, M. and G. Boztaş, *Türkiye kanser istatistikleri*. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. **43**.
11. Altekruse, S.F., et al., *Clinical and prognostic factors for renal parenchymal, pelvis, and ureter cancers in SEER registries: collaborative stage data collection system, version 2*. Cancer, 2014. **120 Suppl 23**: p. 3826-35.
12. Faubion, S.S., et al., *Surveillance and care of the gynecologic cancer survivor*. Journal of Women's Health, 2015. **24**(11): p. 899-906.
13. Brinton, L.A., et al., *Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **167**(5): p. 1317-1325.
14. Albuquerque, K., E. Leung, and N.A. Mayr, *Gynecologic Cancers*. 2016.
15. 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.
16. Furness, S., et al., *Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. Cd000402.
17. 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.
18. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.

19. 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.
20. 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.
21. Schouten, L.J., R.A. Goldbohm, and P.A. van den Brandt, *Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(21): p. 1635-8.
22. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 748-58.
23. Creasman, W.T., et al., *Carcinoma of the corpus uteri*. Int J Gynaecol Obstet, 2003. **83 Suppl 1**: p. 79-118.
24. Cohen, I., *Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment*. Gynecol Oncol, 2004. **94**(2): p. 256-66.
25. Fisher, B., et al., *Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1994. **86**(7): p. 527-537.
26. Gordon, M.D. and K. Ireland, *Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium*. Semin Oncol, 1994. **21**(1): p. 64-70.
27. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06).
28. Felix, A.S., et al., *Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer*. Cancer Causes & Control, 2010. **21**(11): p. 1851-1856.
29. Parazzini, F., et al., *Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer*. Int J Cancer, 1998. **76**(6): p. 784-6.

30. Mulholland, H., et al., *Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. British journal of cancer, 2008. **99**(3): p. 434.
31. Bansal, N., V. Yendluri, and R.M. Wenham, *The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies*. Cancer control, 2009. **16**(1): p. 8-13.
32. Lancaster, J.M., et al., *Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(2): p. 159-62.
33. Kwon, J.S., et al., *Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome*. J Clin Oncol, 2011. **29**(16): p. 2247-52.
34. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers*. Journal of the National Cancer Institute, 2002. **94**(18): p. 1358-1365.
35. Beiner, M.E., et al., *The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study*. Gynecologic oncology, 2007. **104**(1): p. 7-10.
36. Pilarski, R., et al., *Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features*. J Med Genet, 2011. **48**(8): p. 505-12.
37. Prentice, R.L., et al., *Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(20): p. 1534-1543.
38. Unfer, V., et al., *Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Fertility and sterility, 2004. **82**(1): p. 145-148.
39. Vessey, M. and R. Painter, *Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004*. British journal of cancer, 2006. **95**(3): p. 385.

40. Tao, M.H., et al., *Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China*. *Int J Cancer*, 2006. **119**(9): p. 2142-7.
41. Zhou, B., et al., *Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. *Am J Med*, 2008. **121**(6): p. 501-508.e3.
42. Schmid, D., et al., *A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk*. *Eur J Epidemiol*, 2015. **30**(5): p. 397-412.
43. Jordan, S.J., et al., *Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium*. *Obstet Gynecol*, 2017. **129**(6): p. 1059-1067.
44. Matsuo, K., et al., *Association of Low-Dose Aspirin and Survival of Women With Endometrial Cancer*. *Obstet Gynecol*, 2016. **128**(1): p. 127-37.
45. Neill, A.S., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis*. *Int J Cancer*, 2013. **132**(5): p. 1146-55.
46. Kimura, T., et al., *Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004. **85**(2): p. 145-50.
47. Seebacher, V., et al., *The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study*. *BMC Cancer*, 2009. **9**: p. 460.
48. 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.
49. Espindola, D., K.A. Kennedy, and E.G. Fischer, *Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007. **34**(4): p. 717-37, ix.

50. *ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer.* Obstet Gynecol, 2005. **106**(2): p. 413-25.
51. Reed, S.D., et al., *Incidence of endometrial hyperplasia.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(6): p. 678.e1-6.
52. Salman, M.C., et al., *Role of postmenopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2013. **53**(5): p. 484-8.
53. Goldstein, R.B., et al., *Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(10): p. 1025-36.
54. van Hanegem, N., et al., *The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **197**: p. 147-55.
55. Bedner, R. and I. Rzepka-Gorska, *Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women.* Eur J Gynaecol Oncol, 2007. **28**(5): p. 400-2.
56. Abdelazim, I.A., A. Aboelezz, and A.F. Abdulkareem, *Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding.* J Turk Ger Gynecol Assoc, 2013. **14**(1): p. 1-5.
57. Helpman, L., et al., *Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer.* Br J Cancer, 2014. **110**(3): p. 609-15.
58. 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.
59. Nagar, H., et al., *The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2006. **103**(2): p. 431-4.

60. Zerbe, M.J., et al., *Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2000. **78**(1): p. 67-70.
61. Powell, J.L., et al., *Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer*. J Reprod Med, 2005. **50**(8): p. 585-90.
62. Chang, M.C., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2012. **81**(11): p. 3511-7.
63. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol, 1983. **15**(1): p. 10-7.
64. Felix, A.S., et al., *Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(11): p. 1851-6.
65. 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.
66. Kelly, M.G., et al., *Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy*. Gynecol Oncol, 2005. **98**(3): p. 353-9.
67. Moore, K.N. and A.N. Fader, *Uterine papillary serous carcinoma*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(2): p. 278-91.
68. 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.
69. Sherman, M.E., et al., *Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features*. Am J Surg Pathol, 1992. **16**(6): p. 600-10.

70. Abeler, V.M. and K.E. Kjorstad, *Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases*. Gynecol Oncol, 1991. **40**(3): p. 207-17.
71. Hamilton, C.A., et al., *Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers*. Br J Cancer, 2006. **94**(5): p. 642-6.
72. Xiong, J., et al., *Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(7): p. 1231-6.
73. Quddus, M.R., et al., *Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases*. Reprod Sci, 2010. **17**(7): p. 673-8.
74. Brooks, S.E., et al., *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 204-8.
75. Broaddus, R.R., et al., *Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma*. Cancer, 2006. **106**(1): p. 87-94.
76. Seagle, B.L., et al., *Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **218**(3): p. 329.e1-329.e15.
77. 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*. Gynecologic oncology, 1991. **40**(1): p. 55-65.
78. Boronow, R., et al., *Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study*. Obstetrics and Gynecology, 1984. **63**(6): p. 825-832.

79. Creasman, W., et al., *Carcinoma of the corpus uteri*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2006. **95**(S1).
80. Sherman, M.E., et al., *Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features*. The American journal of surgical pathology, 1992. **16**(6): p. 600-610.
81. Binder, P.S. and D.G. Mutch, *Update on prognostic markers for endometrial cancer*. Women's Health, 2014. **10**(3): p. 277-288.
82. 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1996. **77**(6): p. 1115-1121.
83. Schimp, V., et al., *The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level?* Gynecologic oncology, 2006. **102**(3): p. 440-446.
84. Zhang, M.M., et al., *Improved survival of Asians with corpus cancer compared with whites: an analysis of underlying factors*. Obstetrics & Gynecology, 2006. **107**(2): p. 329-335.
85. Briët, J.M., et al., *Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2005. **96**(3): p. 799-804.
86. DiSaia, P.J., et al., *SPEC-Clinical Gynecologic Oncology*. 2017: Elsevier Health Sciences.
87. Todo, Y., et al., *Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan–Korea cooperative study*. Gynecologic oncology, 2013. **131**(2): p. 294-298.
88. Schink, J.C., et al., *Tumor size in endometrial cancer*. Cancer, 1991. **67**(11): p. 2791-2794.

89. Tebeu, P.M., et al., *Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis*. British journal of cancer, 2004. **91**(4): p. 720.
90. Havrilesky, L.J., et al., *The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2007. **104**(2): p. 401-405.
91. Moore, D.H., et al., *Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix*. Obstetrics and gynecology, 1989. **74**(2): p. 180-184.
92. Mariani, A., et al., *Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2002. **84**(3): p. 437-442.
93. Resnick, K., et al., *Lynch syndrome screening strategies among newly diagnosed endometrial cancer patients*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(3): p. 530-6.
94. 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.
95. Kalogera, E., et al., *Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(2): p. 270-5.
96. Lewin, S.N., et al., *Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(5): p. 1141-9.
97. Cornelison, T.L., E.L. Trimble, and C.L. Kosary, *SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994*. Gynecol Oncol, 1999. **74**(3): p. 350-5.
98. Mariani, A., et al., *Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(1): p. 72-80.
99. Chan, J.K., et al., *Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients*. Cancer, 2006. **107**(8): p. 1823-1830.

100. Mariani, A., S.A. El-Nashar, and S.C. Dowdy, *Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question?* International Journal of Gynecological Cancer, 2010. **20**(11): p. S52-S54.
101. Kang, S., et al., *Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies.* Gynecologic oncology, 2011. **123**(3): p. 522-527.
102. Creutzberg, C.L., et al., *The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2001. **51**(5): p. 1246-1255.
103. Colombo, N., et al., *Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology, 2011. **22**(suppl_6): p. vi35-vi39.
104. Gadducci, A., et al., *An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer.* Anticancer research, 2000. **20**(3B): p. 1977-1984.
105. Awtrey, C.S., et al., *Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma.* Gynecologic oncology, 2006. **102**(3): p. 480-488.
106. Barrena Medel, N.I., et al., *Pharmacotherapy of endometrial cancer.* Expert opinion on pharmacotherapy, 2009. **10**(12): p. 1939-1951.
107. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours.* 2016: John Wiley & Sons.
108. Mariani, A., et al., *Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death.* Gynecologic oncology, 2002. **87**(3): p. 274-280.
109. Lee, K.-B., et al., *The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study.* Annals of surgical oncology, 2009. **16**(10): p. 2882-2887.

110. Vargas, R., et al., *Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis*. Gynecologic oncology, 2014. **133**(2): p. 216-220.
111. Guntupalli, S.R., et al., *Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2012. **124**(1): p. 31-35.
112. Briet, J.M., et al., *Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2005. **96**(3): p. 799-804.
113. Boyraz, G., et al., *Incidence of lymph node metastasis in surgically staged FIGO IA G1/G2 endometrial cancer with a tumor size of more than 2 cm*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2017. **27**(3): p. 486-492.
114. Shah, C., et al., *Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2005. **99**(3): p. 564-570.
115. Stefansson, I., et al., *Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type*. Histopathology, 2004. **44**(5): p. 472-479.
116. Mariani, A., et al., *Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?* American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **182**(6): p. 1506-1519.
117. Gemer, O., et al., *Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2007. **33**(5): p. 644-647.
118. de Boer, S.M., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(3): p. 295-309.

119. Dowdy, S.C., *Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights*. Gynecologic oncology, 2014. **133**(2): p. 370-374.
120. Mariani, A., et al., *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging*. Gynecologic oncology, 2008. **109**(1): p. 11-18.
121. Kim, H.-J., et al., *A comparison of uterine papillary serous, clear cell carcinomas, and grade 3 endometrioid corpus cancers using 2009 FIGO staging system*. Journal of gynecologic oncology, 2013. **24**(2): p. 120-127.

