



**T.C**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ENDOMETRİUM ADENOKANSERLİ HASTALARDA  
PREOPERATİF NÖTROFİL / LENFOSİT, PLATELET /  
LENFOSİT ORANININ LENF NODU METASTAZINA VE  
SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Zafer KOLSUZ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR  
2019**

**T.C**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ENDOMETRİUM ADENOKANSERLİ HASTALARDA**  
**PREOPERATİF NÖTROFİL / LENFOSİT, PLATELET /**  
**LENFOSİT ORANININ LENF NODU METASTAZINA VE**  
**SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Zafer KOLSUZ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Serpil AYDOĞMUŞ**

**İZMİR**  
**2019**

# ONAY



T.C.  
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı / Kliniği



## TEZ SINAV TUTANAĞI

### I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Zafer KOLSUZ	Tarih : 08.02.2019
Anabilim / Bilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı : Doç.Dr. Serpil AYDOĞMUŞ	

### II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Endometrium Ca'da Preop Nötrofil/Lenfosit Platelet/Lenfosit değerlerinin lenf nodu metastazına ve Sağkalıma Etkisi"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 96
2- Tablo Sayısı : 14
3- Şekil Sayısı : 1
4- İstatistik Sayısı : 1
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 306
6- Yazı Tertibi : Tez
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Tez
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Tez
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orjinal

### III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak  
 Kabulüne  
 Reddine  
 Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine  
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

### IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

### TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Doç.Dr. Esra Bahar GÜR İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğ. A.D. Öğr. Üyesi	 Doç.Dr. Aykut ÖZCAN İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğ. A.D. Öğr. Üyesi	 Prof.Dr. Mehmet ÖZEREN Tepecik Eğt. Arş. Hast.Ege Doğumevi Kadın Hast. ve Doğum Kln. Eğt. Gör.

ONAY  
8.2.2019  
Prof.Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanması konusunda bütün aşamalarıyla bire bir ilgilenen, aynı zamanda tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Serpil Aydoğmuş'a,

Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan Doç. Dr. Bülent Yılmaz hocama,

4 yıllık asistanlık sürem içinde kendisinden çok şey öğrendiğim, gerek tezimin hazırlanması gerekse birçok akademik çalışmada beni destekleyen ağabeyim Op. Dr. Servet Gençdal'a

Tezimin yapılmasında baştan sona yardımını ve bilgisini benden esirgemeyen değerli jinekolojik onkoloji uzmanı Op. Dr. Alpay Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili aileme,

Son olarak da varlığına şükrettiğim, hayatıma anlam katan Dr. Ezgi Özsöz'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. Sistemik inflamatuvar yanıt markırları .....	2
2.2. Epidemiyoloji ve insidans.....	3
2.3. Risk faktörleri .....	4
2.4. Koruyucu faktörler.....	14
2.5. Endometrial Hiperplaziler.....	17
2.6. Klinik Prezantasyon .....	23
2.7. Endometrial Kanserde Görüntüleme.....	29
2.8.Endometrial Kanserde Evreleme ve Cerrahi Tedavi .....	30
2.9. Endometrial kanserde prognoz .....	46
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>60</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>

## KISALTMALAR

-NLO	Nötrofil / Lenfosit Oranı
-MLO	Monosit / Lenfosit Oranı
-PLO	Platelet / Lenfosit Oranı
-ELO	Eozonofil /Lenfosit Oranı
-ABD	Amerika Birleşik Devletleri
-SEER	Surveillance Epidemiology and End Results Program
-PEPI	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions
-CEE	Conjuge Equine Östrojen
-VKİ	Vücut Kitle İndeksi
-OKS	Oral Kontraseptif
-WHO	World Health Organization
-DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
-EİN	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
-BT	Bilgisayarlı Tomografi
-MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
-EH	Endometrial Hiperplazi
-MIS	Minimally İnvasive Surgery
-EK	Endometrium Kanseri
-TLH	Total Laparoskopik Histerektomi
-LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
-SLND	Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
-TAH + BSO	Total Abdominal Histerektomi
-MPV	Mean Platelet Volume
-PDW	Platelet Distribution Width

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.1:</b> Olguların yaş, parite, gravida, tümör markırları, preoperatif hemogram Değerleri .....	50
<b>Tablo 1.2:</b> Olguların postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımı .....	52
<b>Tablo 1.3:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin myometrial invazyon bulgularına göre dağılımı .....	53
<b>Tablo 1.4:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenfovasküler invazyon bulgularına göre dağılımı .....	53
<b>Tablo 1.5:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin servikal stromal invazyon bulgularına göre dağılımı .....	54
<b>Tablo 1.6:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin peritoneal sitoloji bulgularına göre dağılımı .....	54
<b>Tablo 1.7:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin LNM(+) olan olgularda lenf nodu tipine göre dağılımı .....	55
<b>Tablo 1.8:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin evreye göre dağılımı .....	56
<b>Tablo 1.9:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tipe göre dağılımı .....	56
<b>Tablo 1.10:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tipe göre dağılımı .....	57
<b>Tablo 1.11:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik grade'e göre dağılımı .....	57
<b>Tablo 1.12:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenf nodu metastazına göre Dağılımı .....	58
<b>Tablo 1.13:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin tümör çapına göre dağılımı .....	58
<b>Tablo 1.14:</b> Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin 5 yıllık sağkalıma göre dağılımı .....	59

## ÖZET

**KOLSUZ Z. Endometrium Adenokanserli Hastalarda Preoperatif Nötrofil / Lenfosit, Platelet / Lenfosit Oranının Lenf Nodu Metastazına ve Sağkalıma Etkisi, İzmir Katip Celebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir 2019**

**Amaç:** Kanserle ilişkili inflamasyon çeşitli solid tümörlerde uzun süreli kötü sonuçlarla ilişkilidir. Bu çalışmada endometrial kanserde preoperatif nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranının lenf nodu metastazını ve 5 yıllık sağkalımı öngörmedeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Hastanemizde postoperatif patolojisinde endometrium kanseri tanısı olan 379 olgunun preoperatif nötrofil lenfosit, platelet lenfosit, monosit lenfosit, eozonofil lenfosit oranlarının lenf nodu metastazı ve 5 yıllık sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızın sonuçlarına göre sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenf nodu metastazını öngörmesi ile ilgili NLO, ELO ve PLO ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı. 5 yıllık sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde ise sadece ELO ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda NLO ile servikal stromal tutulum, sitoloji pozitifliği, evre arasında anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** NLO, PLO, ELO lenf nodu metastazını göstermede prognostik faktörlerdir. 5 yıllık sağkalımı göstermede ise sadece ELO prediktiftir fakat ELO'nun sağkalımı öngörmesi ile ilgili daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı, Eozonofil lenfosit oranı, Endometriyum kanseri



## ABSTRACT

**KOLSUZ Z. The Effect of Preoperative Neutrophil / Lymphocyte, Platelet / Lymphocyte Ratio on Lymph Node Metastasis and Survival in Patients with Endometrial Adenocancer, İzmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine Atatürk Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Specialist Thesis, İzmir 2019**

**Objective:** Cancer-associated inflammation is associated with long-term adverse outcomes in various solid tumors. The aim of this study was to investigate the effect of preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in predicting lymph node metastasis and 5-year survival in endometrial cancer.

**Material and Methods:** We investigated the relationship between the preoperative neutrophil lymphocyte, platelet lymphocyte, monocyte lymphocyte, eosonophil lymphocyte ratio, lymph node metastasis and 5-year survival in 379 patients with endometrial cancer postoperatively in our hospital.

**Results:** According to the results of our study, there was a significant relationship between NLR, ELR and PLR and lymph node metastasis in predicting lymph node metastasis of systemic inflammatory response markers. When the relationship with 5-year survival was investigated, only a significant relationship was found between ELR and survival. There is a need for more prospective studies on ELR predicting survival. At the same time there was a significant relationship between NLR and cervical stromal involvement, cytology positivity and stage.

**Conclusion:** NLR, PLR, ELR are the prognostic factors for lymph node metastasis. In the 5-year survival, only the ELR is predictive, but there is a need for more prospective studies on ELR predictive of survival.

**Keywords:** Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet lymphocyte ratio, Eosonofil lymphocyte ratio, Endometrial cancer

# 1. GİRİŞ

Dünya çapında 2012 yılında 527,600 kadına endometrium kanseri teşhisi konmuştur (1). Ölüm oranı 100,000 kadın için 1,7 ile 2,4 arasındaydı. Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde diğer ülkelerde de olduğu gibi en yaygın jinekolojik malignitedir. Her yıl 60,000'in üzerinde yeni vaka ve 10,000 ölüm vakası bildirilmektedir (2).

Endometrioid endometrial adenokarsinom için ana risk faktörü bir progestin tarafından karşılanmamış fazla bir miktarda endojen veya ekzojen östrojene maruz kalmaktır. Diğer risk faktörleri arasında tamoksifen tedavisi, obezite ve nulliparite bulunur. Ek olarak Lynch Sendromlu kadınlarda endometrium kanserinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir.

Yüksek nötrofil:lenfosit oranı (NLO), trombosit:lenfosit oranı (PLO) ve mutlak monosit sayımı gibi sistemik inflamasyonun biyobelirteçleri, kanser hastalarının bir dizi malignite boyunca klinik yönetimine rehberlik etme potansiyeli göstermiştir. Yüksek preoperatif NLO ve PLO değerlerinin malignitelerde olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Bizim çalışmamızın amacı, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde final patolojisi endometrium kanseri tanısı alan 379 olguda, preoperatif nötrofil lenfosit, platelet lenfosit ve diğer sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin postoperatif bakılan patolojide lenf nodu metastazını ve 5 yıllık sağkalımı öngörmede etkili olup olmadığının saptanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Sistemik İnflamatuvar Yanıt Belirteçleri

Kanserin başlangıcında, ilerlemesinde ve kontrolünde sistemik immün, koagülasyon yanıtları ve tümör mikroçevresindeki değişiklikler önemli rol oynar (4). Bu ilişkide koagülasyon, inflamasyon ve karsinogenezin etkileşimi kesin olarak anlaşılammıştır. İnsan kanserlerinde değişiklik gösteren en yaygın hematolojik parametreler lökositoz, nötrofil, lenfositopeni ve trombositozdur (5).

Yüksek preoperatif nötrofil:lenfosit, platelet:lenfosit, monosit:lenfosit oranlarının bir dizi solid tümörde olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Kötü huylu tümörlere karşı konak yanıtı sistemik inflamasyon ile karakterize edilir ve bu da göreceli bir trombositoz, nötrofil ve lenfositopeni ile sonuçlanır. Yüksek nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı ve mutlak monosit sayısı gibi sistemik inflamasyonun belirteçleri, kanser hastalarının bir dizi malignite boyunca klinik yönetimine rehberlik etme potansiyeli taşımıştır (7).

Kanserle ilişkili inflamasyonun kanser hastalarında klinik sonuçların önemli bir belirleyicisi olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur. Kansere bağlı inflamasyon, dentritik hücreler, makrofajlar, sitokinler ve kemokinlerin üretimi, remodelling ve rejenerasyonun indüksiyonu dahil olmak üzere çeşitli kan hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterize edilir. Çalışmalar inflamatuvar tümör mikroortamının, tümör büyümesini, invazyonunu ve ilerlemesini arttırdığını göstermiştir (7).

## 2.2.Epidemiyoloji ve İnsidans

Dünya çapında 2012 yılında 527,600 kadına endometrium kanseri teşhisi konmuştur. Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. 74 yaşına kadar olan kadınlar için insidans 100,000'de 14,7, ölüm oranı ise 100,00'de 2,3'tür (1). Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 2. en sık jinekolojik malignitedir. 74 yaşına kadar olan kadınlar için insidans 100,000'de 5,5 ve ölüm oranı 100,000'de 1,5'dur (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrium kanseri en yaygın jinekolojik malignitedir ve gelişmiş ülkeler için ortalamadan daha yüksek bir insidansa sahiptir. Bu ABD popülasyonunda artan obezite ve diğer risk faktörlerine bağlanabilir. Hastalıktan her sene 60,000'in üzerinde vaka ve 10,000'den fazla ölüm görülmektedir (2). ABD ulusal kanser veritabanına göre endometrium kanseri insidansı 2009'dan 2013'e kadar her 100,000 kadın için 25,4'tür (8). İnsidans oranları beyazlarda 100,000'de 26,0, siyahlarda 24,6, hispaniklerde 21,4, Asya Pasifik Adalı kökenlilerde 20,3'tür (9).

İnsidans, ırk ve etnisite açısından bakıldığında 1992'den 2008'e kadar Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) verilerinin araştırılmasında daha önce histerektomi geçirmemiş kadınlarda oranı hesaplanmış ve bu nedenle daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir. Beyazlarda 100,000'de 136, siyahlarda ise 100,000'de 115,5'tir (9). Siyahlarda insidans hızı artışı daha yüksekti çünkü ABD'deki siyah kadınlar beyaz kadınlara göre daha yüksek oranlarda histerektomi geçiriyor gibi görünmektedir (10). Bununla birlikte mortalite siyahlarda beyazlardan 2 kat daha yüksektir (100,000'de 7,1'e karşı 3,9). Bunun nedeni ise muhtemelen siyahlarda daha yüksek agresif kanser alt tiplerinin sıklığı ve sağlık hizmetlerine erişim zorluğudur (8).

ABD'de endometrium kanseri tanısının ortalama yaşı 62'dir (8). Endometrium kanseri vakalarının 2005'ten 2009'a kadar ki yaş dağılımı şu şekildedir:

<20 yaş	: % 0
20-34 yaş	: % 1.6
35-44 yaş	: % 5.4
45-54 yaş	: % 17.2

55-64 yaş : % 34.5  
65-74 yaş : % 25  
75-84 yaş : % 11.9  
≥85 yaş : % 4.3

ABD'deki kadınların hayat boyu endometrium kanserine yakalanma riski %2,8'dir (8). Endometrium kanseri olan kadınların çoğunluğu erken evrede teşhis edilir. %67'si uterusu sınırlı iken, %21'i komşu organlara ve lenf nodlarına yayılmış iken, %8'i ise uzak metastazlar varken tanı alır (8).

Endometrial karsinomlar arasında insidans, östrojenlere yanıt verme ve prognoz açısından farklılık gösteren 2 histolojik kategori vardır (11,12).

Tip 1 tümörler grade 1 veya 2 olan endometrioid histolojideki tümörleri içerir. Bunlar endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu tümörler tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir ve östrojen duyarlıdır. Herhangi bir intraepitelyal lezyonu (atipili basit veya kompleks endometrial hiperplazi) takiben oluşabilirler.

Tip 2 tümörler endometrial karsinomların %10 ile 20 sini oluşturur. Bunlar endometrioid tümörlerin yanı sıra endometrioid olmayan histolojideki; seröz, berrak hücreli, müsinoz, skuamöz, transizyonel hücreli, mesonefrik ve indiferansiye tümörleri içerir. Bu tümörler genellikle yüksek dereceli ve kötü prognozludur. Östrojenik uyarıyla ilişkili değildir ve altta yatan bir öncü lezyon nadiren tanımlanır.

### **2.3.Risk Faktörleri**

#### **Aşırı Östrojen Maruziyeti**

Ekzojen östrojen maruziyeti, menopoz sonrası östrojen terapisini ve tamoksifeni içerirken; endojen maruziyet, obezite, anovuluar sikluslar veya östrojen salgılayan tümörlerden kaynaklanabilir.

#### **Karşılanmamış Östrojen Tedavisi**

Bir progestinle karşılanmamış sistemik östrojen tedavisi endometrial hiperplazi ve karsinom riskinin artmasına neden olur. Endometrial hiperplazi bir yıl boyunca progestin olmaksızın sistemik östrojen tedavisi alan kadınların %20-50'sinde gösterilmiştir (13-15).

Çoklu vaka kontrol çalışmaları ve prospektif çalışmalar endometrial karsinom insidansının artmış olduğunu göstermekte olup göreceli risk 1,1 ile 15 arasında değişmektedir (16-18). Risk hem östrojen dozu hem de kullanım süresi ile ilgilidir. Bazı çalışmalarda endometrial karsinomun hormon tedavisi almayanlarda daha az agresif seyrettiği, hormon tedavisi alanlarda daha fazla metastaz riski olduğu bulunmuştur (19,20).

### **Postmenopozal Östrojen-Progestin Tedavisi**

Endometrial hiperplazi ve östrojen tedavisi ile karsinom riski, bir progestinin eşzamanlı uygulanmasıyla önemli ölçüde azaltılabilir (21,22).

Genel olarak, birleşik östrojen-progestin preparatları endometrial hiperplazi riskini arttırmaz. Göze çarpan bir istisna, iki yıllık siklik kombine tedavinin ardından (plasebo grubunda% 3.3'e karşın) endometrial hiperplazi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösteren Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) çalışması yayımlanmamış verilerinin analizine dayanmaktadır (15, 23,24). Bu çalışmada kullanılan rejim, ayda 12 gün boyunca 0.625 mg konjuge equine östrojen (CEE) ve 10 mg medroksiprogesteron asetatın oluşmuştur. Tüm histolojik tiplerde endometrial hiperplazi için özet verilerin bildirilmesi, bu analizin bir sınırlamasıdır, çünkü atipik hiperplazi en çok karsinomla ilişkilidir. Bu çalışmanın başka bir kısıtlaması sadece oral tedavinin dahil edilmesiydi; bu nedenle, sonuçların oral olmayan hormon tedavisi (yamalar veya vajinal halkalar) için genelleştirilip birleştirilemeyeceği belirsizdir. Bu analizdeki çoğu müdahalede olgu sayısının azlığı nedeniyle endometrium kanseri riski için özet veriler rapor edilmemiştir.

Kombine östrojen-progestin postmenopozal hormon tedavisinin çoğu rejiminin endometrial karsinom riskini arttırmadığı görülmektedir. Bu, sürekli östrojen-progestin tedavisini plaseboyla kıyaslayan Women's Health Initiative randomize çalışması ile gösterilmiştir (25). Çalışma, hormon terapisi grubunda daha fazla kadının vajinal kanamayı değerlendirmek için endometrial biyopsiler gerektirdiğini (plasebo için% 33'e karşı yüzde 6), ancak iki grup arasında endometrial karsinom riskinde anlamlı bir fark olmadığını saptadı. Bununla birlikte, bazı veriler siklik rejimlerin endometrial kanser riskini arttırabileceğini düşündürmektedir.

Semptomatik vajinal atrofi, sistemik östrojen tedavisi yerine düşük doz vajinal östrojen tedavisi (düşük dozda vajinal uygulama) ile tedavi edilir. Bu preparatların sistemik absorpsiyonu küçüktür, ancak bazıları bir karşı progestinin kullanımını gerektirebilir.

## Tamoksifen

Tamoksifen kullanımı postmenapozal kadınlarda endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (26,27). Tamoksifen tedavisi altında premenapozal kadınlarda endometrial kanser riski oluşmamıştır (28).

Tamoksifen tek tek hedef organ ve dolaşımdaki östrojen seviyelerine bağlı olarak hem agonist hem de antagonist özellikleri olan selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür (28-30). Meme dokusunda östrojen uyarımını engeller, önleme ve tedavi için kullanılır.

Tamoksifenin endometrial aktivitesi menapozal durumuna bağlıdır (31). Postmenapozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile artan endometrial kanser riski iyi bilinmektedir. Bu etki doz ve süreye bağlıdır. Bununla birlikte menapoz öncesi kadınlar için tamoksifenin endometrium kanserini arttırdığına dair kanıt yoktur. Bu aşağıdaki çalışmalarda gösterilmiştir.

20,000'den fazla kadının dahil olduğu 2 büyük randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde meme kanserini önlemek için beş yıl ve daha uzun süre tamoksifen kullanımı değerlendirilmiştir (26). Tamoksifen plasebo ile karşılaştırıldığında  $\geq 50$  yaş üzeri kadınlar için endometrium kanserinde önemli bir artışa neden olmuştur. Bu analizin önemli bir kısıtlaması  $< 50$  yaş grupla farkı tespit etmek için yetersiz kalmasıdır.

20,000'den fazla kadının dahil olduğu 20 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı meta-analizde tamoksifen almayanlar ile yaklaşık beş yıl boyunca tamoksifen ile tedavi edilen meme kanseri olan kadınlar karşılaştırılmıştır (27). Genel olarak endometrial kanser riski tamoksifen kullanımının artmasıyla 2,40 kat artmıştır. Yaş gruplarına göre analiz edildiğinde tamoksifen kullanımı ile birlikte endometrium kanseri riskinin artması sadece 55 yaş ve üzeri kadınlarda anlamlıydı. Tamoksifenin kesilmesinden sonra endometrial kanser riski devam etti. Tamoksifenin normal kullanım süresi 5 yıldır ancak 15 yılın üzerinde tamoksifen kullananlarda 55-69 yaş arası kadınlarda endometrial karsinom insidansı kullanmayanlara göre daha yüksekti (%3,8'e karşı %1,1).

Bir progestinin, tamoksifen nedeniyle endometrial kanser riski üzerindeki etkisi iyi araştırılmamıştır. Birçok kadın progesteron reseptör pozitif meme kanserine sahiptir ve bir progestin kullanımı rekürrens riskini arttırmaya yönelik endişeyi arttıracaktır. İki randomize çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde, levonergestrelli intrauterin cihaz kullanımının endometrial poliplerin insidansını azalttığı, ancak endometrial hiperplazi, karsinom veya meme kanseri nüksü riskindeki bir farkı saptamak için yetersiz kaldığını bulmuştur (31).

Endometrial karsinom gelişen standart tamoksifen dozu 20 mg/gün alan kadınlar, evre ve histoloji açısından endometrial karsinomlu diğer kadınlardan farklı değildir (32,33).

American College of Obstetricians and Gynecologists tamoksifen kullanan kadınlarda endometrial kanser için rutin görüntülemeyi önermemektedir. Tamoksifenin olası riskleri hakkında hastaların bilgilendirilmesini, anormal uterin kanama gibi semptomu olan hastalarda ise mutlaka ileri değerlendirme yapılmasını önermektedir (34).

### **Fitoöstrojenler**

Fitoöstrojenlerin endometrial karsinom riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır (35-38). Fitoöstrojenler birçok bitki, meyve ve sebze doğal olarak oluşan ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik özelliklere sahip olan steroid olmayan bileşiklerdir. Randomize çalışmaların da dahil olduğu birçok çalışmada, fitoöstrojen içeren preparatların kullanımı veya diyetle alınması ile endometrial hiperplazi veya kanser riskinde artış izlenmedi. Hatta bazı çalışmalarda azalmış riskle ilişkili bulundu (39). Örnek olarak, endometrial kanseri olan 3516 kadının dahil olduğu yedi karşılaştırmalı gözlemsel çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, düşük soya alımına kıyasla yüksek soya alımının önemli ölçüde azalmış endometrial karsinom riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (40).

Bu konuyu ele alan randomize çalışmaların sadece 6 ila 12 aylık takipleri olmuştur (39). Endometrial kanser riskindeki potansiyel bir artış en uzun takip süresi olan çalışmada bulundu. Çalışmada, beş yıl boyunca soya izoflavon takviyesi (150 mg / gün) veya plasebo alan 376 postmenopozal kadın incelenmiş olup soya alım grubunda (3.8 ve yüzde 0) belirgin bir şekilde daha yüksek endometrial hiperplazi (endometrial biyopsi ile saptanmıştır) bulunmuştur (36). Bununla birlikte, bu çalışmanın kalitesi sınırlıydı, çünkü toplam olgu sayısı azdı ve bulguların malign potansiyeli kesin değildi (5'i basit ve 1'i kompleks olmak üzere sadece 6 vakada endometrial hiperplazi saptandı). Atipili endometrial hiperplazi ve kompleks hiperplazi, endometrial karsinom için öncü lezyonlardır fakat basit hiperplazi ise öncü lezyon değildir.

### **Endojen Östrojen**

Aşırı endojen östrojenin yaygın nedenleri obez kadınlarda adipoz hücreler tarafından kronik anovulasyon veya adrenal prekürsörlerin östrojen ve östradiole aşırı endojen dönüşümüdür (41). Birçok çalışma, postmenopozal bir kadının endometrial karsinom geliştirme riskinin, etkilenmemiş kontrollere kıyasla daha yüksek dolaşımdaki östrojen ve androjen seviyeleri ve daha düşük seks hormonu bağlayıcı globulin (artmış steroid hormon



aktivitesine yol açan) seviyeleri ile korele olduğunu göstermiştir (42-45). Östrojen salgılayan tümörler nadirdir, ancak endometrial karsinoma da neden olabilir.

### **Kronik anovulasyon**

Anovulatuvar kadınlarda, cinsiyet steroid hormonları üretilir, ancak siklik olmayan şekilde düzensiz uterus kanamasıyla sonuçlanır. Özellikle, yeterli progesteron üretimi ile önlenemeyen kronik östrojen üretimi, endometriumun sürekli çoğalmasını sağlar. Bu endometrial hiperplazi veya karsinoma yol açabilir. Anovülasyon hem menarşta hem de menopoz geçişinde yaygındır. Polikistik over sendromu, anovülasyonla ilişkili en yaygın endokrin bozukluktur. Tiroid disfonksiyonu ve artmış prolaktin düzeyleri anovulasyon ile ilişkili diğer yaygın endokrin bozukluklardır.

### **Obezite**

Obez kadınlarda endometrial karsinom gelişme olasılığı daha yüksektir. Üç milyondan fazla kadını içeren 19 prospektif çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, vücut kitle indeksindeki (VKİ) her 5 kg / m<sup>2</sup>'lik bir artış, endometrial karsinom gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı sonucuna varılmıştır (46). Daha yüksek VKİ'de genç yaşta (<45 yaş) endometrial karsinom gelişimi ile ilişkilidir (47).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, obezite oranları siyahlarda ve hispaniklerde beyazlardan daha yüksektir. Bununla birlikte, endometrial karsinom oranları beyazlarda siyalara veya hispaniklere göre daha yüksektir (48). Obezite siyah, hispanik ve beyaz kadınlarda endometrial karsinom için risk faktörü olarak benzer bir rol oynar gibi görünmektedir (49). Black Women's Health Study, ABD'de kendini siyahi olarak tanımlayan 21-69 yaşları arasındaki kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmadır (50). Bu çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, 1995 ile 2013 yılları arasında izlenen 47.557 kadından, VKİ  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> olan kadınlarda endometriyal karsinom riski, VKİ <25 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlara göre 1.88 kat daha yüksektir. Afrika kökenli Amerikalı veya Meksikalı popülasyonların yer aldığı daha küçük çalışmalarda da obezite, diyabet ve endometrial karsinom arasında genel popülasyona benzer bir ilişki bulmuştur (49,51).

24 karşılaştırmalı çalışmanın yer aldığı 14,000'den fazla endometrial kanser vakası ve 35.000'in üzerinde kontrol grubundan elde edilen bir meta-analize göre obez kadınlarda tip

I ve tip II kanser riskinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (52,53). Bu çalışmanın bir sınırlaması, tip I endometrial karsinomun tanımının standart tanımdan farklı olmasıdır; tip I genellikle endometrioid grade 1 ve 2 olarak tanımlanır ve tip II tüm diğer dereceler ve histolojilerdir.

Obezitenin endometrial karsinomdaki rolüne ilişkin bir açıklama, obez kadınların androstenedionun östrojene dönüşmesi ve androjenlerin östrodiol aromatisasyonu nedeniyle yüksek düzeyde endojen östrojene sahip olmalarıdır. Her ikisi de periferik adipoz dokusunda ortaya çıkar. Bununla birlikte, diğer bazı bozuklukların aksine, endometrial karsinom gelişme riski adipoz dokunun dağılımı ile ilişkili değildir (54-56).

Obez kadınlar ayrıca başka endokrin anormalliklere de sahip olabilirler. Seks hormonu bağlayıcı globülin düzeylerinin (artmış steroid hormon aktivitesine yol açan), insülin benzeri büyüme faktörü ve bağlanma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişimler ve insülin direncinin daha düşük olması, bunların hepsi de endometrial kanser riskinin artışına katkıda bulunabilir (57,58). Premenopozal obez kadınlar, özellikle polikistik over sendromu olanlarda sıklıkla anovulatuardır.

Endometrial kanser geliştiren ağır obez kadınlar ( $>40$  kg / m<sup>2</sup>), VKİ  $<30$  kg / m<sup>2</sup> olan kadınlara göre daha az agresif histolojik alt tipe sahip olma olasılığı vardır (59). Bunun nedeni, daha yüksek seviyede dolaşımdaki östrojene sahip kadınlarda östrojene duyarlı bir tümör geliştirme olasılığının yüksek olmasıdır. Buna göre şiddetli obez kadınlar genellikle evre I hastalıkla (yüzde 61'e karşı yüzde 77) veya düşük dereceli histoloji (yüzde 24'e karşı yüzde 44) ile presente olurlar.

Endometrial karsinomlu kadınlar arasında şiddetli obezite de artmış ölüm riski ile ilişkilidir (60). Bu riskin büyüklüğü, Cancer Prevention Study II'de 16 yıl boyunca takip edilen 495,477 kadının prospektif kohort çalışmasında gösterilmiştir (61). En yüksek VKİ ( $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>) olanlarda endometrial karsinomdan ölme riski normal kilolu kadınlardan (VKİ 18.5 ila 24.9 kg / m<sup>2</sup>) 6.25 kat daha yüksekti. Bunun patofizyolojisi belirsizdir, ancak endojen östrojen tarafından metastatik hücrelerin sürekli uyarılmasından kaynaklanabilir veya diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili durumlardan kaynaklanabilir (62,63).

## **Erken Menarş, Geç Menapoz**

Erken menarş yaşı ve geç menopoz endometrial karsinom için birer risk faktörüdür (64-67). Bu faktörlerin her ikisi de, uzamış östrojen uyarısına ve anovulatuvar siklusların yaygın olduğu reproduktif yılların uzun olmasına bağlıdır.

## **Östrojen sekrete eden tümörler**

Bazı over tümörleri östrojen üretir ve bu endometrial karsinom gelişmesi ile sonuçlanabilir. Granülosa hücresi tümörleri endometrial neoplazi ile en çok ilişkilidir. Endometrial biyopsi, granülosa hücresi tümörleri ve karsinomu olan kadınların yüzde 25 ila 50'sinde endometrial hiperplaziyi, yüzde 5 ila 10 arasında ise karsinomu tespit edebilir (68-70). Granüloza-stromal hücreli tümörler ile ilişkili endometrial adenokarsinomlar genellikle erken evre ve iyi diferansiye olurlar (71).

## **Yaş**

Endometrial karsinom genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Ortalama tanı yaşı 62'dir (8). Endometrial kanser gelişen 50 yaşın altındaki kadınlarda sıklıkla obezite veya kronik anovulasyon gibi risk faktörleri vardır (72-74).

## **Aile Hikayesi**

Aday genlerin tutarlı bir şekilde tanımlanmamış olmasına rağmen, tek başına endometrial karsinoma yönelik ailesel bir eğilim birinci derece akrabalar için önerilmiştir (75-78). 16 karşılaştırmalı çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, birinci derece akrabalarında endometrial kanser öyküsü olan kadınlarda endometrial kanser riski anlamlı derecede artmıştır (79). Birinci derece akrabalarında endometrium kanseri olan kadınlarda endometrium kanseri kümülatif riski, genel popülasyonundaki <math>2\%</math>'ye kıyasla, yüzde 3,1 olarak tahmin edilmiştir.

## **Lynch Sendromu**

Lynch Sendromlu kadınlarda, endometrial kanser gelişme riski yüksektir ve daha erken yaşlarda hastalık gelişebilir. Lynch Sendromlu kadınlar da diğer maligniteler ile

birlikte kolon ve over kanser riski artmaktadır. Lynch Sendromu, çeşitli DNA onarım genlerinden birinde bir germline mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır.

Lynch Sendromu tüm endometrial karsinomların % 2 ila 5'ini oluşturur (80,81). Lynch sendromlu kadınlar için, genel popülasyondaki %2,6'lık yaşam boyu endometrial karsinom riskine karşın endometrial karsinom gelişme riski yüzde 27 ila 71 arasında değişmektedir. Lynch sendromlu kadınlarda endometrial karsinom tanısının ortalama yaşı 46 ile 54 arasında değişmektedir. Bu genel popülasyonda ise 61 yaştır. Lynch sendromu ile ilişkili endometrial karsinomların çoğunluğu endometrioid histolojidir ve sporadik endometrial karsinoma benzer şekilde erken evrede yakalanmaktadır.

### **BRCA Mutasyonu**

BRCA genlerindeki mutasyon taşıyıcılarında, meme ve over kanseri riski yüksektir. Bazı veriler BRCA1 mutasyonlarının endometrial karsinomla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. 11.847 BRCA1 mutasyon taşıyıcısını içeren çok uluslu bir kohort çalışmasında endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (82). Bununla birlikte, prospektif bir seriden elde edilen veriler, endometrial karsinom riskinin, sadece tamoksifen kullanan BRCA mutasyon taşıyıcıları için anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (83).

Bazı çalışmalarda ise BRCA mutasyonu taşıyıcılarında endometrial seröz karsinom riskinin artmış olduğuna dair bazı raporlar vardır (84-88).

### **Diğer Genetik Faktörler**

Cowden Sendromu, PTEN gen mutasyonunun olduğu otozomal dominant kalıtımla geçen bir hastalıktır. Karakteristik olarak mukokutanöz lezyonlar görülür ve yüksek oranda uterin leiomyomlar mevcuttur. Endometrial, meme, tiroid, kolorektal ve yüksek riskli renal kanserlerinin gelişme riski artmıştır. Mevcut çalışmalar, yaşam boyu endometrium kanseri riskini % 13 ila 19 olarak bildirmektedir (89-91).

## **Diyet**

Endometrial karsinom riskini artıran spesifik yiyecek veya içecek yoktur (92,93). Çalışmalar yüksek glisemik yük diyetiyle gelişmekte olan endometrial karsinom arasında bir ilişki bulmuştur, ancak bu çoğunlukla obeziteye bağlıdır (94).

Alkol kullanımını artmış östrojen düzeyleri ile ilişkilidir, ancak alkol tüketiminin endometrial karsinom riskini artırıp artırmadığı belirsizdir (95,96). 20 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, alkol alımı ve endometriyal karsinom arasında genel bir ilişki bulunamamıştır, fakat alt-grup analizi, içecek tipinin önemli olabileceğini ve likör alımı için bir artış olduğunu göstermiştir. Bu artış şarap ya da bira da ise bulunamamıştır (97).

## **Nulliparite ve İnfertilite**

Endometrial karsinom riski parite ile ters orantılıdır (64,98,99). Nulliparite ve infertilite endometrial karsinom için bağımsız risk faktörleri olarak görünmemektedir; bunun yerine, muhtemelen infertil kadınlarda anovulatuvar siklusların sıklığı ile bir birliktelik vardır.

İnfertilite tedavisi için ovulasyon indüksiyonunun artmış endometrial karsinom riski ile ilişkili olup olmadığı konusunda veriler tutarsızdır (100-103).

## **Diyabet ve Hipertansiyon**

Diyabeti ve hipertansiyonu olan kadınlarda, endometriyal karsinom riski artmıştır (104-106). Öncelikle obezite olmak üzere komorbid faktörler bu riskin çoğunu oluşturmaktadır (56,107), fakat bazı çalışmalar bağımsız etkilerini de ortaya koymuştur (108-116). Endometrial karsinom gelişme riski tip 2 diyabetiklerde tip 1'den daha yüksektir. Karbonhidratlar ve ilişkili hiperinsülinemi, insülin direnci ve yüksek insülin benzeri büyüme faktörlerinin yüksek dozları, endometrial proliferasyon ve endometrial karsinom gelişiminde rol oynayabilir (94,109,117-119).

## **Meme Kanseri**

Meme kanseri öyküsü, tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda endometrial karsinom gelişimi için bir risk faktörüdür. Ayrıca her iki hastalık da bazı ortak risk faktörlerini (örn. obezite, nulliparite) içermektedir.

Bazı çalışmalar meme kanseri öyküsü olan ve endometrium kanseri gelişen kadınların seröz endometrial tümörlere sahip olma riskinin arttığını göstermektedir (120,121). Örnek olarak, endometrial karsinomları içeren bir olgu-kontrol çalışmasında, seröz histolojisi olan kadınlar, endometrioid histolojisi olanlardan daha fazla meme kanseri öyküsüne sahipti (yüzde 19'a karşılık yüzde 3) (121). Seröz tümörler tipik olarak çoğu meme kanserinin aksine östrojene duyarlı olmadığı için bu ilişkinin etiyojisi belirsizdir.

## **Tüp Ligasyonu**

Tubal ligasyonun endometrial karsinomda bir azalmayla ilişkili olup olmadığı konusunda az sayıda ve çelişkili veriler vardır. Profilaktik salpenjektomi (başka bir endikasyon için cerrahi ile eş zamanlı olarak yapılmalıdır) over kanseri riskini azaltmak için önerilmiştir ve bu prosedürün endometrial karsinom riskini azaltıp azaltmaması da net değildir.

The Women's Health Initiative Observational Study, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 ile 79 yaş arasındaki kadınlarda ortalama 11.3 yıl takip edilen büyük bir prospektif kohort çalışmasında, tubal ligasyon uygulanan 14.499 kadın arasında endometrial karsinom riskinde anlamlı bir azalma bulunmamıştır (122). Bazı veriler tubal ligasyonun endometrial karsinom tanısı konusunda düşük evre prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 çalışması, endometrial karsinomlu 4489 kadını kapsamaktadır. Olgu-kontrol analizi olarak tüp ligasyonu olan (n = 1238) ve olmayan kadınlarda evre karşılaştırılmıştır. Evre I'de tüp ligasyonu geçiren %76'lık gruba karşı tüp ligasyonu geçirmeyenlerin oranı %71 bulunmuştur. Evre III' te ise tüp ligasyonu geçiren %15'lik gruba karşı tüp ligasyonu geçirmeyenlerin oranı % 17 bulunmuştur

(123). Başka bir çalışmada, seröz endometriyal karsinomlu 211 kadında, tubal ligasyonun daha düşük pozitif sitoloji ve evre IV hastalık oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (124).

## **2.4. Endometrium Kanserinden Koruyucu Faktörler**

### **Hormonal Kontraseptifler**

Östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflerin kullanımı, endometrial karsinom riskini en az %30 oranında düşürmektedir (125-130). Bu iki büyük çalışma ile gösterilmiştir:

36 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, endometrium kanseri olan 27,000'den fazla kadın ile 115,000'den fazla kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. OKS kullanan grupta kontrol grubuna göre endometrium kanseri riski daha az bulunmuştur (129). Endometrium kanseri riskindeki azalma kullanım süresi ile artar. Her beş yıllık kullanımda endometrium kanseri riski yüzde 24 azalmaktadır. Bu etki OKS bırakıldıktan sonra bile 30 yıl boyunca devam eder.

OKS kullanımının en büyük ve uzun süreli çalışması olan "Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study" 46.022 kadın 44 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda OKS'lerin kullanımının over kanseri riskinde yüzde 34'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (130). Çalışmanın bir kısıtlaması, çoğu kadının mevcut kullandığı çoğu hapın  $\leq 35$  mcg yerine 50 mcg etinil östradiol kullanmasıdır.

Hormonal kontraseptiflerin yararı, endometrial proliferasyonu baskılayan progestin bileşeninden kaynaklanmaktadır. Çalışmalar, sadece progestin içeren kontraseptiflerin (örn. Depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin-releasing intrauterin cihazlar) endometrial neoplazinin gelişmesine karşı endometrial koruma sağladığını göstermiştir (131-133). Örnek olarak, Finlandiya'dan bu yaklaşımla ilgili büyük bir ulusal kayıt çalışması, menoraji tedavisi için levonorgestrel salgılayan intrauterin cihazı (20 mcg levonorgestrel günlük; Mirena) kullanan 30-49 yaşları arasındaki 98,000'den fazla kadını inceledikleri çalışmasında endometrial karsinom insidansında azalma saptamıştır (134).

## **Sigara**

Sigara içimi, postmenopozal kadınlarda endometrial karsinom gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Fakat sigara kullanımı ile ilgili genel riskler bu faydayı çok aşmaktadır. Sigara kullanımının premenopozal kadınlarda etkisi ise belirsizdir. 34 prospektif ve vaka kontrol çalışmasının yer aldığı bir meta-analizde, postmenopozal kadınlarda şu anda ve geçmişte sigara içenlerdeki risk azalması anlamlıydı fakat premenopozal dönem için anlamlı değildi (135). Bu etki için öne sürülen mekanizma, sigaranın östrojenlerin hepatik metabolizmasını uyarması ve endometrial anormalliklerin insidansının azalmasına neden olmasıdır.

## **Kahve**

Birçok karşılaştırmalı çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, tüketilen kahve miktarıyla orantılı olarak endometrial karsinom riskinin azaldığı bulunmuştur (136). Bu risk azalması orta derecede kahve içicilerinde RR 0,87, ağır kahve içicilerinde RR 0,64 bulunmuştur (137).

## **Çay**

Yedi karşılaştırmalı çalışmanın yer aldığı bir meta analizde, tüketilen çay miktarıyla orantılı olarak endometrial karsinom riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte alt grup analizi yapıldığında ise endometrial karsinomdaki azalmanın yalnızca yeşil çay tüketimi ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak siyah çayla anlamlı olmadığı bildirilmiştir (138,139).

## **Fiziksel aktivite**

Artan fiziksel aktivite, endometrial karsinom riskinin azalmasıyla ilişkili görünmektedir. 33 çalışma ve 19,000'den fazla endometrial kanser vakası içeren bir meta-analizde, düşük fiziksel aktiviteye göre yüksek fiziksel aktivitede bulunan kadınlarda risk anlamlı şekilde azalmıştır (140). Yüksek düzeyde fiziksel aktivite ile azalan kanser riski arasındaki olası ilişkiyi açıklamak için birkaç makul biyolojik mekanizma önerilmiştir. Bunlar arasında obezite ve santral adipozitenin azalması ve immün fonksiyonda ve endojen cinsel ve



metabolik hormon düzeylerinde ve büyüme faktörlerinde olumlu değişiklikler sayılabilir (141).

### **Son Doğumda Artan Yaş**

Daha ileri bir yaşta, parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak çocuk doğurma, 8000'den fazla endometrial kanser vakası içeren 17 çalışmanın yer aldığı meta-analizde azalmış endometrial karsinom riski ile ilişkili bulunmuştur (142). Son doğumu yaptığı yaştaki her 5 yıllık artış yine son doğumunu 25 yaş altında yapmış kadınlarda endometrium kanser oranına göre belirgin bir azalma saptanmıştır . Örnek olarak, 35 ila 39 yaşlarında son doğumunu yapan kadınlarda endometrium kanser oranı yüzde 32 azalmıştır.

### **Emzirme**

Emzirmenin endometrial karsinom riskinde azalma ile ilişkili olduğu görülmektedir (143,144). 17 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, birçok ülkeden 8981 endometrial kanserli kadınlarla kontrol grubu karşılaştırılmıştır (143). Her emzirme, endometrium kanserinde yüzde 11'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (olasılık oranı 0.89,% 95 CI 0.81-0.98). Çocuk başına ortalama 3 aylık bir emzirme azalmış endometrial kanser ile ilişkili bulunmuştur. Risk azalması 6. Aydan 9. Aya kadar devam etmemektedir. Yani emzirme sadece ilk 6 aylık süreçte endometrial kanser riskinde azalma ile anlamlı bulunmuştur. Emzirmeyle ilişkisi, parite sayısı, vücut kitle indeksi veya histolojik alt tipten etkilenmemiştir.

## 2.5. Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplazi, düzensiz boyut ve şekildeki endometrial bezlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Proliferatif endometrium ile karşılaştırıldığında, endometrial bezden stroma oranına bir artış vardır. Endometrial hiperplazi sıklıkla kronik östrojen stimülasyonun progesteronun dengeleyici etkileri tarafından karşılanmaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (145).

### Histopatoloji ve Sınıflandırma

Endometrial hiperplazi, endometrial bezlerin proliferasyonu ile karakterizedir ve normal proliferatif endometriumdan farklı olarak gland/ stroma oranı  $> \% 50$  üzerindedir. Proliferatif bezler boyut ve şekil olarak değişir ve hücrelerde sitolojik atipi olabilir. Endometriumun anormal proliferasyonu için terminoloji değişmiştir. Kullanılan terimler şunlardır: "adenomatöz hiperplazi", "atipik hiperplazi" ve "karsinoma in situ." Bu lezyonların bazıları olmasa da hepsi endometrial karsinoma öncülerini temsil etmektedir. Bu proliferatif lezyonların tanısı, neoplastik olmayan proliferasyonlar ve neoplastik proliferasyonlar arasında ayırım yapmak zordur, çünkü non-histerektomi spesimenine yapılan bir örnekte endometrial invazyonun belirlenmesi zordur (145). Endometrial hiperplazi için iki ana sınıflama sistemi kullanılmaktadır. 2015 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemi ve endometrial intraepitelyal neoplazi sistemidir. WHO sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

2015 WHO endometriyal hiperplazi sınıflandırma sistemi sadece iki kategoriye sahiptir (146):

- Atipisiz hiperplazi (neoplastik olmayan)
- Atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazm)

Daha önce, 1994 WHO endometriyal hiperplazi sınıflaması en çok kullanılan sistem olmuştur (147). 1994 WHO endometriyal hiperplazi sınıflandırması dört kategoriye sahiptir:

- Basit atipisiz hiperplazi
- Kompleks atipisiz hiperplazi
- Basit atipili hiperplazi
- Kompleks atipili hiperplazi

1994 WHO sistemi endometrial karsinomaya ilerleme riski ile koreledir. Bununla birlikte, aynı kesitleri gözden geçiren patologlar arasında gözlemci değişkenliği önemli bir sınırlamadır (148-152). Nükleer atipi bulgusu karsinomaya ilerlemenin en önemli göstergesidir ve bu patologlar arasında görece daha az değişkenlik göstermektedir (148). Endometrial hiperplazi tanısında çok sayıda patoloji özelliği kullanılmasına rağmen, beş patolog tarafından yapılan bağımsız bir derlemede, sadece nükleolinin varlığının atipik hiperplazi ayırımında yüksek bir uyum ile ilişkili olduğunu göstermiştir (149,153). Gözlemciler arası değişkenlik artan örnek hacmi ile artmaktadır (148,149,152).

2015 WHO sistemi, çeşitli patolojik terimlerle ilişkili karışıklığı azaltmayı ve aynı zamanda atipisiz hiperplazinin neoplastik olmayan bir değişiklik olduğunu göstermeyi amaçlamaktadır. Aksine, atipili hiperplazi, tipik olarak invaziv karsinomla ilişkili birçok hücrel ve genetik değişiklik sergiler (154).

1994 ve 2015 WHO sınıflandırma şemalarının patolojik özellikleri aşağıdakileri içermektedir:

- **Normal endometrium:** Normal adet döngüsü sırasında, endometrium foliküler fazda proliferatif olup luteal fazda sekretuar özellik gösterir. Normal proliferatif endometriumda, stroma içindeki gland oranında artma olmamaktadır. Gland/stroma oranı < %50' dir. Normal sekretuar endometrium > %50 gland/stroma oranına sahip olabilir. Sekretuar fazda glandlar artmasına rağmen, bunlar organize edilir ve bunları içeren hücreler aralıktır ve mitotik olarak aktif değildir.

- **Basit ve kompleks hiperplazi:** Tarihsel, basit ve kompleks endometrial hiperplazi aşağıdaki özellikler ile karakterize edildi. Bu ayırım artık 2015 WHO sınıflandırma sisteminde yapılmamaktadır:

- Basit hiperplazi hafifçe artmış glandlardan oluşur. Sıklıkla dışarı ağzlaşan kistik dilatasyonlardan oluşur. Mitozlar tipik olarak glandüler hücrelerde bulunur.

- Kompleks hiperplazi artmış glandlardan oluşur (gland/stroma oranı > %50). Basit hiperplazi ile karşılaştırıldığında gland/stroma oranı kompleks hiperplaziye gittikçe daha yüksektir. Bezler düzensiz görünür ve lümen dışına çıkar. Mitozlar tipik olarak mevcuttur.

- Nükleer atipi: Nükleer atipi, nükleer genişlemenin varlığını gösterir; kromatin ya eşit dağılmış ya da kümelenmiş olabilir ve /veya belirgin nükleol mevcut olabilir (155). Atipik hücreler tarafından oluşturulan gland toplulukları endometrial intraepitelyal neoplaziyi işaret eder.

## **EİN Sınıflaması**

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN) sınıflandırma sistemi, 2000 yılında uluslararası jinekolojik patologlar tarafından önerilmiştir (156). EİN sistemi, büyük olasılıkla, bilgisayarlı D skorlama bileşeni ile ilgili maliyet ve / veya deneyim eksikliği nedeniyle yaygın kabul görmemiştir. D-skoru, EİN sınıflandırmasının ayrılmaz bir parçasıdır (157,158). Toplam doku hacminin (stroma + epitelyum + bez lümeni) bir oranı olarak stromal hacmin bir ölçüsüdür. Bu yöntem kullanılarak, örnekler benign ( $D > 1$ ), belirsiz ( $0 < D < 1$ ) veya EİN ( $D < 0$ ) olarak sınıflandırılır. D-skoru, bilgisayarlı morfometri ile değerlendirmeye göre belirlenir. Bilgisayarlı morfometri için potansiyel bir alternatif, öznel EİN sınıflandırmasıdır. Bu yaklaşım, 8 kadının kansere yakalandığı 97 kadından oluşan küçük bir çalışmada bilgisayarlı D-skorunu kullanan tahminlerle iyi bir korelasyon göstermiştir (159). Bununla birlikte, farklı uygulama ortamlarında D-skorunun öznel olarak atanmasını değerlendirmek için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır.

EİN sistemi iki sınıf endometrial değişiklik tanımlar: benign ve intraepitelyal neoplazi.

- **Benign endometriyal hiperplazi (EH, non-neoplastik):** Tipik olarak anovülasyon veya östrojene uzun süreli maruz kalmanın diğer etyolojisi ile görülen değişikliklerden kaynaklanır. EH'nin morfolojisi, diğer sistemlerde "kistik glandüler hiperplazi", "hafif hiperplazi" veya "basit hiperplazi" olarak adlandırılan birçok dilate bezle birlikte, birkaç kist (kalıcı proliferatif endometrium) proliferatif endometriuma göre değişmektedir. "

- **Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN):** Endometrial prekanseröz lezyonlardır. EİN'deki epitelyal kalınlaşma stromanın yerini almakta ve stroma nonsekretuar endometriumdaki toplam doku hacminin yaklaşık yarısından daha az hale gelir ve tipik olarak hücreler, çevresel endometriumdaki morfolojik olarak klonal ve farklı görünürler.

EIN sınıflandırma kategorileri, DSÖ sisteminde belirli kategorilere doğrudan karşılık gelmez, ancak bazı istisnalar vardır. Çoğu basit ve atipisiz kompleks hiperplaziler EH kategorisine girer. Atipisiz bazı kompleks hiperplaziler ve atipili tüm kompleks hiperplaziler, EIN kategorisine girer.

EIN sınıflandırma sisteminin orta düzeyde gözlemciler arası tekrarlanabilirliği gösterilmiştir ve çalışmalar EIN'nin endometriyal karsinomaya ilerlemeyle ilişkili olduğunu doğrulamıştır (157,160).

### **WHO ve EIN sınıflandırmalarının karşılaştırılması**

Birkaç çalışmada WHO ve EIN sistemlerinin teşhis performansı karşılaştırılmıştır. Endometrial karsinom gelişen 138 kadının yer aldığı en büyük populasyon temelli gözlemsel çalışmada, EIN ve 1994 WHO sınıflandırma sistemlerinin endometrial hiperplazinin endometrial karsinoma progresyonunu predikte etmede benzer şekilde etkili olduğu gösterilmiştir (160,161). Nüfus bazlı olmayan çok merkezli bir çalışmada, EIN sisteminin progrese olabilecek veya olmayacak lezyonları daha iyi ayırt edebildiğini, ancak bu bulguların yorumlanmasında sadece 24 kadın kanseri olduğu için dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.

The American College of Obstetrics and Gynecology and the Society of Gynecologic Oncologists , farklı yönetim gerektiren klinikopatolojik varlıklar arasında ayırım yapan kriterleri ve terminolojiyi kullanan bir patolojik tanı sistemi kullanılmasını önermektedir. EIN sistemi bu hedefleri daha iyi karşılayabilir, ancak yeterli karşılaştırmalı çalışmalar eksiktir. WHO sınıflandırması daha yaygın olarak kullanılmaktadır (161,162).

WHO ve EIN sınıflandırma sistemleri kullanılarak endometrial karsinomaya ilerleme riskinin yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında benzer olduğu bulunmuştur. 138 endometrium kanserli olgunun olduğu bir çalışmada atipili hiperplazi için karsinom rölatif riski 9.19, intraepitelyal neoplazi için 7.76 bulunmuştur. (160). Çok merkezli bir çalışmada EIN sistemi kullanılarak karsinoma ilerleme riski de değerlendirilmiştir. 477 kadının 24'ünde indeks biyopsisinden en az bir yıl sonra endometrial karsinom geliştiği görülmüştür. Atipisiz hiperplazisi olan kadınlarda progresyon oranı yüzde 2,3 iken, atipili hiperplazisi olan

kadınlarda progresyon oranı yüzde 13'tür. EIN skorlama şemasını kullandığımızda ise, EIN ile yüzde 19 oranında karsinoma progresyon gösterilmiştir (160).

### **Endometrial Hiperplazinin ve Karsinomun Ayırt Edilmesi**

Endometrial neoplazi şüphesi ile başvuran hastalar öncelikle uterusun boyutu, şekli, aksı, mobilitesi ve pelvik kitle varlığı açısından muayene edilmelidir. Uygun laboratuvar testleri istenmelidir (163). Bir öncü lezyonu (EİN) endometrial karsinomdan ayırmak bazen zordur. Atipili hiperplazi veya EİN grade 1 endometrial karsinomdan, invazyon gösteren bulgularla ayırt edilir: reaktif stroma (en belirleyici) infiltre eden bezlerin invaziv paterni, kribriiform bezler veya bezler arasındaki stroma eksikliği. İşaretli nükleer atipi, özellikle atrofik arka plan endometriyumunda, endometrial intraepitelyal seröz neoplazmda veya sıklıkla invaziv seröz karsinom ile ilişkili "intraepitelyal karsinom" da bulunabilir. Patoloğlarda, atipili hiperplazi / endometriyal intraepitelyal neoplazinin karsinomdan ayırt edilmesinde değişkenlik sıklıkla bildirilmektedir. Örnek olarak bir çalışmada, bir toplum hastanesinde yapılan kompleks atipili hiperplazi tanısı ile 289 endometrial örnekleme örneği, 1994 WHO kriterlerini kullanan patoloğlar tarafından gözden geçirilmiştir. Olguların yüzde 25'i kompleks atipili hiperplaziye göre daha az ciddi histolojiye indirildi ve yüzde 29'u endometrial karsinomaya yükseltildi (164).

### **Potansiyel Biyomarkırların Kullanımı**

Endometrial karsinomdan atipili hiperplaziyi ayırt etmek için immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İki patoloji derlemesinde immünohistokimyada PAX2 ekspresyonu yokluğunun, özellikle sekretuar endometriyumun varlığında, EIN'yi tanımlamakta yardımcı olduğunu belirtmiştir (165,166). PAX2 değişikliklerinin EIN ile iyi korelasyon gösterdiği, ancak WHO sınıflaması ile daha az yararlı olduğu not edilmiştir. Örnek olarak, 206 endometrial örneğin incelendiği bir derlemede, tam PAX2 yokluğu artan hiperplazi şiddeti ile artmıştır. Bir başka küçük immünohistokimyasal değerlendirme, MMP-9 ve BCL-2 aşırı ekspresyonu ve östrojen ve progesteron reseptörünün düşük seviyede ifade olması endometrial karsinomu atipik endometrial hiperplaziden ayırt etmek için yararlı olduğu belirtilmiştir (168).

### **Endometrial Karsinom Riski**

Neoplastik endometrial hiperplazi olan kadınlar birlikte endometriyal karsinomaya sahip olabilir veya karsinomaya ilerleyebilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında endometrial hiperplazide nükleer atipinin varlığı, karsinom veya karsinoma progresyon riskinin en önemli göstergesidir. En yüksek risk altındaki kadınlar arasında atipili endometrial hiperplazi veya endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) veya endometrial karsinom için önemli risk faktörleri olan kompleks hiperplazisi olanlar yer alır (164).

### **Eş zamanlı karsinom varlığı**

2572 hastayı kapsayan bir literatür taraması, endometrial örneklemede atipik endometrial hiperplazi tanımlı kadınların yüzde 37'sinin, sonraki biyopsi veya histerektomide endometrial karsinoma sahip olduğunu bildirmiştir (169). Bu nedenle, endometrial biyopside atipili endometrial hiperplazi bulgusu olan kadınlar daha fazla değerlendirme ve müdahale gerektirir.

Artan yaş, obezite, diabetes mellitus ve kompleks endometrial hiperplazi, eş zamanlı endometriyal hiperplazi ve endometrial karsinom gelişiminin en güçlü belirleyicileridir (170).

### **Karsinoma ilerleyiş**

Hiperplaziden karsinoma ilerledikçe, temsili çalışmalar şunları içerir:

1940-1970 yılları arasında 170 kadının yer aldığı bir retrospektif çalışmada endometrial örneklemede endometrial hiperplazi bulunan ve daha sonra ortalama 13 yıl (1- 27 yıl) sonra histerektomi geçiren kadınlar incelendi (171). Bu çalışma birkaç faktörle sınırlıydı: küçük boyut, kontrol grubunun olmaması ve çoğu kadın, başlangıç endometrial örnekleme ile histerektomi arasında bir miktar müdahaleye sahipti. Histerektomide endometrial karsinom oranı, atipili hiperplazili kadınlarda atipisiz kadınlara göre 10 kattan fazlaydı (% 1.6'ya karşı % 23).

1985-2005 yılları arasında retrospektif bir kohort çalışmasında, kompleks veya atipili endometrial hiperplazili 1443 kadın incelenmiştir. Olgular tanılarında itibaren sekiz hafta içinde histerektomi geçirmediler ve daha sonra karşılanmamış östrojen almadılar (172).

Endometrial karsinom, 21 yıllık takip süresi boyunca kompleks hiperplazi olan kadınların yüzde 2,9'unda ve atipili hiperplazi olan kadınların yüzde 14,9'unda teşhis edildi. Bu analiz, tedavi edilen ve progesterin ile tedavi edilmeyen kadınları içermektedir. Bir progesterin ile tedavi edilmeyen kadınlarda karsinomaya ilerleme oranları daha yüksekti (kompleks hiperplazi için üç kat ve atipili hiperplazi için beş kat).

Endometrial hiperplazi veya düzensiz proliferatif endometrium tanısı konan 7947 kadından oluşan bir kohorttan elde edilen verilerle, en az bir yıl sonra kontrollerde endometrial karsinom gelişen kadınlar kullanılarak bir vaka-kontrol çalışması yapıldı (173).

Atipisiz endometriyal hiperplazi, kümülatif progresyon riski, hiperplazi tanısı sonrası yüzde 1,2'den (4'üncü yıl) yüzde 1,9'a (9. yıl), yüzde 4,6'ya (19. yıl) yükselmiştir.

Atipili hiperplazi, kümülatif riski yüzde 8,2'den (4'üncü yıl) yüzde 12,4'e (yıl 9), yüzde 27,5'e (19. yıl) yükselmiştir. Bu kohortun subanalizinde, atipili hiperplazi tanısı konduktan sonra beş yıl veya daha uzun bir süre sonra karsinom riski artmıştır (174). Bir yıl içinde endometrial karsinom tanısı konan hastalar çalışma dışı bırakıldığında endometrial hiperplazi teşhisinin popülasyona dayalı çalışmasında (160,165-168) karsinoma ilerlemenin süresi açısından karsinomun progresyonuna ortalama süre kompleks hiperplazili kadınlar arasında 5,1 yıl (1.1-11.6 yıl) ve atipik hiperplazili kadınlar için 2.5 yıl (1.01-7.9 yıl) bulunmuştur (172). İkinci bir toplum temelli çalışmada, endometrial hiperplazi olan tüm kadınlarda, karsinom tanısı için ortalama süre biyopsiden sonra yaklaşık altı yıldır (164). Endometrial hiperplazi olan 477 kadından oluşan başka bir popülasyon temelli bir çalışmada, progresyon en fazla 18 yıllık takip süresiyle endometrial hiperplazi tanısı konulduktan sonra karsinoma ilerlemesi ortalama dört yıl (maksimum 10 yıl) idi (160).

## **2.6. Klinik Prezantasyon**

Endometrial hiperplazi tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir ve en çok perimenopozal dönemde, erken postmenopozal kadınlarda ve premenopozal dönemde de yaş artışıyla birlikte görülür. Obezite, polistik over sendromu ve kronik anovulasyon premenopozal dönemde görülen hiperplazi ile ilişkilidir. Bazen anormal uterin kanaması olmayan kadınlar servikal sitoloji üzerinde anormal bulgularla karşımıza çıkarlar.



## **Anormal Uterin Kanama**

Endometrial neoplazi varlığının (neoplastik endometrial hiperplazi veya karsinom) varlığının şüphesi, semptomlara, yaşlara ve risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Anormal uterin kanama, endometrial karsinomlu kadınların yaklaşık olarak% 75-90' ında mevcuttur (175-177). Kanama miktarı kanser riski ile ilişkili değildir. Farklı hasta popülasyonları için, aşağıdaki kanama paternleri endometrial değerlendirmeyi başlatmalıdır:

### **➤ Postmenopozal kadınlar**

Lekelenme veya lekelenme dahil herhangi bir postmenopozal kanaması olan kadınların yüzde 3 ila 20'sinin endometrial karsinomaya sahip olduğu ve yüzde 5-15'inin endometrial hiperplaziye sahip olduğu bulunmuştur (175,178-180).

### **➤ 45 Yaşından Menapoza Kadar Olan Süre**

Ovulatuvar olan kadınlarda intermenstrüel kanamalar da dahil olmak üzere anormal uterin kanama, sık (kanama ataklarının başlangıcı arasında geçen süre 21 günden azdır), ağır (toplam volüm> 80 mL) veya uzamış (yedi günden uzun) olarak görülür. Ek olarak, anovulasyonu olan kadınlarda uzun süreli amenore (altı veya daha fazla ay) süren kadınlarda endometrial neoplazi şüphesi olmalıdır. Endometrial karsinom olguları 45-54 yaşları arasında yüzde 17, 35 ile 44 yaş arasında % 5 görülür (181).

### **➤ < 45 yaş**

Anormal uterin kanamanın persiste etmesi, karşılanmamış östrojen maruziyeti mevcudiyetinde (obezite, kronik anovulasyon), kanamanın başarısız tıbbi tedavisi veya yüksek endometrial kanser riski olan kadınlarda (örn, Lynch sendromu) 45 yaş altında da görülebilir.

Endometrial neoplazi ile ilgili artan endişe için eşik olarak 45 yaşın kullanılması, endometrial hiperplazi ve karsinom riskinin 45 yaşından önce oldukça düşük olduğu ve ilerleyen yaşla birlikte arttığına kanıtı ile desteklenmektedir (181,182). Bu yaş eşiği aynı

zamanda American College of Obstetricians and Gynecologists kılavuzları ile de uyumludur (183).

Genel olarak, anormal uterin kanamanın çoğunlukla nedeni benign sebeplerledir. Bununla birlikte, endometrial neoplazi riski göz önüne alındığında, anormal uterin kanaması, özellikle postmenopozal kanaması olan kadınlar için mutlaka ileri bir değerlendirmeye gerek vardır.

### **Servikal Sitolojik Bulgular**

- Adenokarsinom bazen servikal sitolojide görülür. Malign hücreler, serviks veya endometriumdan kaynaklanabileceğinden, servikal ve endometrial biyopsi ile daha ileri değerlendirme gereklidir.
- Atipik glandüler hücreler: Servikal sitoloji ile saptanan atipik glandüler hücreler, endometrial bir neoplazmin neden olup olmadığını belirlemek için endometrial ve endoservikal bir biyopsi ile araştırılmalıdır.
- Endometrial hücreler: Servikal sitolojide endometrial hücrelerin varlığı,  $\geq 40$  yaşlarındaki kadınlarda bildirilmiştir. Asemptomatik, premenopozal kadınlarda sitoloji üzerindeki normal endometrial hücrelerin görünümü nadiren patoloji ile ilişkilidir ve daha fazla çalışma gerekmez (184). Semptomatik veya yüksek riskli kadınlar hala uygun şekilde değerlendirmeyi gerektirir.

### **Görüntülemelerde insidental saptanması**

Endometrial hiperplazi bazen ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) veya başka bir endikasyon için yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerinde tesadüfen bulunur. Bu gibi durumlarda endometriumun daha ileri değerlendirilmesi uygundur.

### **Histerektomi sırasında insidental saptanması**

Benign hastalık için histerektomi yapıldığında endometrial karsinom veya hiperplazi bazen tesadüfen ortaya çıkar. Histerektomiden önce, anormal uterin kanaması olan tüm

kadınların endometrial örnekleme yapılmalıdır. Ameliyat öncesi endometrial neoplazi tanısı cerrahiye planlamaya yardımcı olmaktadır.

İntraoperatif olarak metastatik hastalık görülürse, yönetim cerrahın deneyim düzeyine bağlıdır. Mümkünse jinekolojik onkologdan intraoperatif konsültasyon istenmelidir. Jinekolojik onkolog tarafından yapılan evreleme prosedürleri daha iyi hasta sonuçlarına yol açtığı görülmektedir (185). Bir jinekolojik onkolog mevcut değilse ve kanserin operatif yönetiminde (örneğin lenfadenektomi) cerrah deneyimli değilse, hastayı kapatmak ve ikinci bir prosedür için bir uzmanla hızlı bir şekilde görüşmelidir.

Histerektomi örneğinin patoloji değerlendirmesinden sonra endometrial karsinom veya hiperplazi saptanırsa, hasta uygun şekilde yönetilmelidir.

### **Fizik Muayene**

Endometrial karsinom veya hiperplazi açısından şüpheli bir klinik tablo olan kadınlar uterus büyüklüğü, hareketliliği ve ekseni değerlendirmek için bir pelvik muayene yapılmalıdır. Elde edilen bilgiler ayrıca, araştırmacıya endometrial örnekleme sırasında (ör. uterus perforasyonu) komplikasyonları önlemede yardımcı olur. Endometrial hiperplazi veya erken evre endometrium karsinomu olan kadınlarda pelvik muayene esnasında bazen pelvik kitleye rastlanabilir. Genişlemiş sabit bir uterus, uterin leiomyom veya pelvik malignite ile uyumlu olabilir ve daha fazla değerlendirme gerektirir.

Buna ek olarak, pelvik muayene kanama kaynağını doğrulamaya ve diğer olası nedenleri belirlemeye yardımcı olur. Cerrahi değerlendirme veya tedavi endike ise cerrahi planlamaya da yardımcı olur. Ya büyük veya sabit bir uterus histerektomiye daha zor hale getirebilir ve cerrahi yolun seçimini (örneğin, abdominal, laparoskopik) etkileyebilir.

### **Labaratuar**

Endometrial hiperplazi veya karsinom şüphesi olan üreme çağındaki kadınların, anormal uterin kanama etiyojisi olarak gebeliği dışlamak ve endometrial örnekleme için gebeliği bozmaması için idrar veya serum insan koryonik gonadotropin testi yapılmalıdır.

Hematokrit veya pıhtılaşma çalışmalarının ölçülmesi, ancak uterus kanamasının ağır olması ve aneminin ya da bir koagülopati şüphesi varsa gereklidir.

### **Pelvik Sonografi**

Endometrial karsinom veya hiperplazi şüphesi olan kadınlar için, pelvik sonografi genellikle anormal uterin kanamanın (örn. uterin leiomyoma) diğer etyolojileri için değerlendiren ilk basamak görüntüleme çalışmasıdır. Postmenopozal kadınlarda, endometrial kalınlığın transvajinal ultrason ile değerlendirilmesi, seçilmiş kadınlarda endometrial neoplazi için ilk çalışma olarak kullanılabilir. Bu kadınlar için endometriyal kalınlık <4 mm ise endometrial örnekleme ertelemek mantıklıdır. Bu yaklaşım, endometrial neoplazi için altın standart olan endometrial örnekleme bir alternatiftir. Bununla birlikte, bir kadın <4 mm'lik bir endometrial kalınlık ile bile kanamaya devam ederse, bir biyopsi yapılmalıdır. Endometrial neoplazi şüphesi olan premenopozal kadınlarda, endometrial kalınlığının sonografik ölçümü endometrial örnekleme alternatif olarak kullanılamaz.

### **Endometrial örnekleme**

Endometriyal örnekleme genellikle bir anestezi veya lokal anestezi olmaksızın ayakta tedavi edilebilir bir ortamda gerçekleştirilebilen ve en az invaziv yaklaşım olan bir ofis endometrial biyopsisi ile gerçekleştirilir. Ofis tabanlı endometrial biyopsi teknikleri, özellikle pipelle cihazı, endometriyal hiperplazi tanısında oldukça etkilidir.

Bazı klinik durumlarda, ofis endometrial biyopsisi bir dilatasyon ve küretaj (D & C) ile takip edilmelidir. Cerrahlar, bazı kadınlarda başlangıç prosedürü olarak D & C yapmayı seçebilir. Bu, bir ofis biyopsisine tahammül edemeyen kadınları, ağır kanamalı olanları (D & C hem tanı hem de tedavi prosedürü) ve endometrial kanser riski yüksek olanları (ör. Lynch sendromlu kadınlar) içerir. Bazı cerrahlar, odak lezyonlarının tanımlanmasını ve biyopsi yapılmasını sağlamak için histeroskopi D & C ile gerçekleştirir.

### **Tanı**

Endometrial karsinom; endometrial biyopsi, küretaj örneği ve histerektomi örneğinin değerlendirilmesine dayanan bir histolojik tanıdır.

## **Ayırıcı tanı**

Endometrial karsinom ya da hiperplazi ayırıcı tanısı anormal uterin kanama ile ortaya çıkan diğer koşulları içerir. Uterus kanaması olan kadınların kanamanın sebebinin uterus olduğunu ve genital sistemin veya anüsün veya rektumun başka bir parçasının olmadığını doğrulamak için değerlendirilmelidir. Ek olarak, servikal sitoloji üzerinde anormal bulgularla başvuran kadınlar için ayırıcı tanı benign endometrium ve servikal neoplaziyi de içerir.

## **İleri Değerlendirme Gerektiren Endometrial Örneklemeler**

**Negatif Endometrial Örnekleme:** Endometrial örneklemeye için duyarlılık yüzde 90 veya daha yüksektir. Yanlış negatif endometrial örneklemeye için risk faktörleri arasında kolorektal kanser, endometrial polipler ve morbid obezite öyküsü bulunmaktadır (186).

**Yetersiz endometrial hücreli ofis endometriyal biyopsi:** Endometrial biyopsi sonucunda endometrial hücrelerin yetersiz olduğu kadınlar, bir ofis biyopsisi veya dilatasyon-küretaj (D & C) ile tekrarlanmalıdır. İki ofis endometriyal biyopsisi başarısız olursa, bir D & C yapılmalıdır. Başarısız bir biyopsinin en yaygın nedenlerinden biri servikal stenozdur ve bu servikal hazırlık ve dilatasyon ile yönetilebilir. Ultrason rehberliği, bazı kadınlarda endometrial örneklemeye yardımcı olmak için yararlı olabilir.

**Kalıcı veya tekrarlayan kanama:** Endometrial örneklemeyen sonra kanama devam ederse, daha fazla değerlendirme gereklidir. Bu vakaların üç ila altı ay sonra tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Anormal uterin kanama semptomları, endometrial neoplazi dışındaki bir etiyolojiye bağlı olabilir. Yapısal lezyonları (leiomyoma, endometrial polip) dışlamak için transvajinal ultrason, sonohisterografi veya tanısal histeroskopi yapılmalıdır. Bulunan herhangi bir yapısal lezyon uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Yapısal lezyonların değerlendirilmesine ek olarak, endometrial hiperplazi veya karsinomu dışlamak için endometrial örneklemeyi tekrarlamak önemlidir. Persistan veya tekrarlayan postmenopozal kanama açısından değerlendirilen kadınlarda bildirilen endometrial neoplazi oranları yüzde 4 ile 21 arasında değişmektedir (180,187).

**Pozitif Endometrial Örnekleme:** Endometrial hiperplazi tanısı alan kadınlar, ofis endometrial biyopsisinde veya D & C'de daha ileri değerlendirme gerektirebilir.

## **2.7. Endometrial Kanserde Görüntüleme**

Çoğu kadın için endometrial karsinomda rutin tarama yapılmasını önerilmez. Lynch sendromlu kadınlarda belirgin bir şekilde artmış endometrial kanser riski vardır ve sonuç olarak bu hastalara profilaktik histerektomi yapılabilir.

### **Ortalama ya da Artmış Risk Grubunda Bulunan Kadınlar**

Endometrial kanser açısından ortalama ya da artmış riski bulunan asemptomatik kadınlarda tarama önerilmez. Endometrial kanser mortalitesini azaltmak için tarama etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli veriler yoktur. Bu tavsiye, Lynch sendromlu kadınlar hariç, endometrial kanser için risk faktörleri olan kadınları içerir. Endometrial karsinom için bilinen bir risk faktörü olan tamoksifen ile ilgili olarak, asemptomatik hastalarda rutin endometrium kanseri taraması için uzman tavsiyesi yoktur. Tamoksifen ile ilgili bir hastada anormal kanama daha fazla değerlendirme gerektirmektedir. Endometrial karsinomlu kadınların yüzde 75 ila 90'ı anormal uterin kanama ile karşımıza çıkmaktadır (175-177). Erken belirtiler, erken dönemde tüm endometrial karsinom vakalarının çoğunun saptanmasına neden olur. Bununla birlikte, bu durumun taranması için bir başka engel, hastalar ve klinisyenler için duyarlı, spesifik ve kabul edilebilir bir tarama testi olmamasıdır. Bazı endometrial karsinomlu kadınlar servikal sitolojide anormal bulgularla karşımıza çıkarken, bu hastalık için etkili bir tarama testi değildir. Endometrial karsinom için konvansiyonel pap smearın duyarlılığı yüzde 40-55'tir. Sıvı bazlı preparatların duyarlılığı yüzde 60 ile 65 arasındadır (188-190).

Endometrial biyopsi duyarlı ve spesifik bir test olmasının yanı sıra rahatsız edici ve invazivdir. Transvajinal sonografide endometriumun kalınlığı da postmenopozal kadınlarda endometrial kanserin saptanması için duyarlı bir testtir. Bununla birlikte, semptomatik kadınlarla karşılaştırıldığında asemptomatik olanlarda duyarlılığın yüzde 20 daha düşük olduğu ve özgüllüğün de daha düşük olduğu görülür. Böylece birçok kadın endometrial biyopsiye ihtiyaç duyacaktır (191).

## **Lynch Sendromu**

Lynch sendromlu kadınlarda, genel popülasyondaki yüzde 3'lük risk ile karşılaştırıldığında yaşam boyu endometrial kanser riski yüzde 12 ila 54 arasındadır. Bu kadınlarda endometrial kanserin taranması ve önlenmesi için stratejiler arasında endometrial örnekleme ve risk azaltıcı histerektomi yer almaktadır.

## **Diğer Genetik Sendromlar**

Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı genindeki bir mutasyondan kaynaklanan, nadir görülen bir otozomal dominant sendromdur. Cowden sendromlu kadınlarda endometriyum kanseri için yaşam boyu risk % 13 ila 28 arasındadır (192-196). Cowden sendromu için endometrial tarama veya korunma için belirlenmiş kılavuz yoktur (197). Potansiyel stratejiler, Lynch sendromuna benzer şekilde endometrial örnekleme ve risk azaltıcı histerektomi içerir.

## **2.8. Endometrial Karsinomda Evreleme ve Cerrahi Tedavi**

EK tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipe ayrılır (198-200). Alt tipler cerrahi ve postoperatif tedaviyi etkiler. Endometriumda ortaya çıkan çoğu malign neoplazm (yaklaşık yüzde 80) karsinomlardır (epitelyal malign neoplazmlar) (201). EK'ler, klinikopatolojik özelliklere dayanarak geniş çapta iki ana tipe sınıflandırılmaktadırlar (199):

Tip 1 neoplazmlar tüm EK'lerin çoğunluğunu oluşturan düşük dereceli endometrioid EK'lerdir. Bu tümörler östrojene duyarlıdır, tipik olarak, erken bir aşamada mevcut olan atipili endometriyal hiperplazi zemininde gelişir ve iyi prognoza sahiptirler (202-204).

Tip 2 neoplazmlar, FIGO grade 3 endometrioid EK'leri ve endometrioid histolojileri içerir: seröz, berrak hücre, karışık hücre ve farklılaşmamış. Bu neoplazmlar östrojene duyarlı değildir, obezite ile ilişkili değildir ve sıklıkla atrofik bir endometriyumun varlığında meydana gelir. Yüksek dereceli ve kötü prognoza sahiptirler. Karsinosarkomlar da bu gruba girer. Myometrial invazyonu olmayan hastalar için bile, cerrahi evrelemeye tabi tutulduğunda yaklaşık üçte biri ekstrauterin hastalığa sahip olacaktır (205-207).

## **Preoperatif Değerlendirme**

Tedaviden önce, hastaya endometrial kanser tanısını koymak için, anamnez, fizik muayene ve endometriyal örnekleme dahil olmak üzere tam bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavi planlaması, hastanın ameliyatı tolere edebilme yeteneği ve kanser histolojisi ve derecesi tarafından yönlendirilir. Ek testler, şüpheleniliyorsa metastatik hastalığı değerlendirmek için görüntüleme veya tümör belirteç çalışmalarını içerebilir.

## **Anamnez ve Fizik Muayene**

Cerrahi veya adjuvan tedavi planlamasını etkileyebilecek komorbiditeleri değerlendirmek için medikal ve cerrahi olarak hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalıdır. Kansere kalıtsal yatkınlığı taramak için kapsamlı bir aile kanseri öyküsü alınmalıdır. Pelvik ve abdominal muayene ile uterus büyüklüğü değerlendirilemiyorsa (ve eğer değerlendirme öncesinde pelvik görüntüleme yapılmadıysa), pelvik ultrasonografi genellikle hastanın minimal invaziv histerektomi için aday olup olmadığını belirlemek için tercih edilen yöntemdir.

## **Görüntüleme**

Akciğer metastazlarını dışlamak için ilk değerlendirmenin bir parçası olarak bir göğüs radyografisi yapılmalıdır. Tip 1 EK'li kadınlarda batın ve pelvik görüntüleme nadiren yapılır, ancak sıklıkla tip 2 EK'den metastazı dışlamak için kullanılır. Tip 2 kanserli kadınlarda preoperatif aksiyel görüntülemenin amacı peritoneal hastalığı saptamak ve minimal invaziv bir yaklaşımdan ziyade laparotomi ve sitoredüksiyon ihtiyacını öngörmektir. Seyrek olarak, görüntüleme klinik evreleme amacıyla yapılır. Bu, hastanın ameliyatı tolere edemeyeceği veya doğurganlığın korunmasının arzu edilmediği için cerrahi planlanmadığı zaman ortaya çıkar. Klinik evrelemede kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MRG, ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında myometrial invazyon, servikal tutulum veya lenf nodu metastazlarını saptamada en iyi radyografik modalite olarak gözükmetedir (208-213).

## **Tümör Belirteçleri**



Bazı onkologlar tarafından CA 125 veya insan epididim protein 4 (HE4) rutin olarak preoperatif istense de tümör belirteçleri rutin olarak yapılmamaktadır. Ekstuterin hastalığı tespit etmek için bu tümör belirteçlerinin etkinliği ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Serum CA 125 testi ile ilgili olarak, endometrial kanserli 141 kadında yapılan retrospektif bir çalışmada, 40 ünite / mL'den yüksek CA 125 değerinin, lenf nodu metastazları için yüzde 81'lik bir duyarlılığa ve yüzde 81'lik özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (214). Bu sonuçlar başkaları tarafından doğrulanmıştır, ancak optimal eşik (ör.> 20,> 35,> 40 birim / mL) belirlenmemiştir (215-219). Serum CA 125'in seviyeleri ilk tedaviden sonra hastaları takip etmek için de yararlı olabilir. HE4, derin miyometriyal invazyon ve ileri evre hastalık için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmıştır(220). Bununla birlikte, duyarlılık ve özgüllük iyi belgelenmemiştir ve normal değerler hala tanımlanmaktadır.

### **Evreleme Sistemi**

Endometrial kanserde, 2009 FIGO, 2017 TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Evreleme prosedürü, total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomi içerir. Pelvik yıkamalar artık cerrahi evreleme için gerekli değildir; Bununla birlikte, periton boşluğunda kanser hücrelerinin varlığı zayıf bir prognostik faktördür (221).

### **Uterusa Sınırlı EK Yaklaşım**

Histerektomi ve salpingo-ooferektomi cerrahi tedavinin temel dayanağıdır. EK için cerrahi yaklaşım zaman içinde önemli ölçüde gelişmiştir. Geleneksel olarak, hastalar midline insizyon ile laparotomi geçirirken bugün, erken evre hastalığı olan kadınların çoğunluğu minimal invaziv cerrahi (MIS) geçirmektedir. Ek olarak, retroperitoneal lenf nodu değerlendirmesine yaklaşımdaki değişiklikler zaman ve kurumlar arasında değişmiştir.

Cerrahiye aday olan ve preop muayenede ve tetkiklerde uterusu sınırlı EK düşünülen hastalarda MIS (laparoskopi veya robotik cerrahi) önerilmektedir. Bu, randomize çalışmalardan elde edilen tutarlı verilere dayanarak, laparoskopik histerektominin açık histerektomiye kıyasla daha düşük morbidite ve benzer onkolojik sonuçlarla sonuçlandığına dayanmaktadır (222-232).

Cerrahiye tolere edebilme yeteneği hastanın mevcut durumu ve komorbiditelerinin preoperatif tıbbi değerlendirmesine göre belirlenir. Başarılı bir minimal invaziv prosedürün olasılığı, hastanın cerrahi hikayesi ve uterusun büyüklüğü de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere dayanmaktadır.

### **Cerrahi Yaklaşımın Seçimi**

EK'nin cerrahi tedavisinin amacı, primer tümörü çıkarmak ve adjuvan terapinin gerekli olup olmadığını belirlemek için prognostik faktörleri tanımlamaktır. Bu, çoğu durumda MIS ile (geleneksel laparoskopi veya robotik cerrahi) mümkün olan en az cerrahi morbidite ile yaklaşım kullanılarak yapılır. Laparotomiye dönüş riski yüksek olan hastalarda (r. obez hastalar) MIS'i mümkün kılarırsa, robotik cerrahinin kullanımıyla, bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) ile geleneksel total laparoskopik histerektomi (TLH) oğu hasta için tercih edilen bir seçenektir. .

Cerrahi yaklaşım tipi, tedavi öncesi değerlendirmelere dayanan, preoperatif evre izlenimine göre planlanır.

### **Laparoskopi ya da Robotik Cerrahi**

Randomize alışmalar, EK evrelemede, laparoskopik asiste vajinal histerektomi veya TLH gibi minimal invaziv yaklaşımların, onkolojik sonuçları olumsuz etkilemeden laparotomiden daha düşük peri- ve postoperatif komplikasyon oranlarına yol açtığını göstermiştir:

**LAP2 :** The Gynecologic Oncology Group LAP2 randomize çalışmasına göre, klinik evre I ila IIA endometrium kanseri olan 1696 kadına laparoskopik evreleme ve 920 kadına da laparotomik evreleme yapılmıştır (231). Laparoskopi grubundaki kadınlarda benzer intraoperatif komplikasyon oranları ve daha uzun operasyon süresi (ortalama 204'e karşı 130 dakika) vardı, ancak daha az orta ve şiddetli postoperatif yan etki (% 21'e karşı% 21) vardı. İki günden daha uzun hastanede kalış süresi laparoskopi grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (yüzde 52'ye karşı yüzde 52). Laparoskopi grubunda daha az sayıda hastaya pelvik ve para-aortik lenfadenektomi uygulandı (yüzde 8'e karşı yüzde 8), ancak yapılanlar arasında

lenf nodu sayımında gruplar arasında fark yoktu. İleri evre hastalık saptanan grupta gruplar arasında fark yoktu (evre IIIA, IIIC veya IVB; %17 ve %17).

LAP2 çalışmasına ilişkin bir endişe, laparoskopiyeye yapılan hastaların% 25.8'inin laparotomiye döndüğüydü (sadece% 4'ü ileri hastalık nedeniyle dönmüştü). Laparotomiye dönme oranı vücut kitle indeksi (VKİ) ile korele idi, bu hastaların% 57'si VKİ  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup> laparotomiye dönüştü. Laparotomiye dönüşüm oranı yüksek olsa da, LAP2 çalışması sırasında birçok cerrahın EK evrelemesi konusunda MIS açısından yeterli tecrübeye sahip olmadığını belirtmek önemlidir. Diğer bir faktör, geleneksel laparoskopinin gerçekleştirilmesi ve robotik cerrahinin mevcut olması ve genellikle obez hastalar için tercih edilen prosedür olmasıdır.

LAP2'nin yayınlanmasından bu yana, planlanan laparoskopik evreleme prosedürleri için laparotomiye dönüşüm oranları önemli ölçüde azalmıştır (222,223). Bu, kısmen robotik cerrahiyle daha düşük dönüşüm oranından ve kısmen de LAP2'de protokole yönelik lenfadenektomi ile karşılaştırıldığında selektif tam veya rutin sentinel lenfadenektominin kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

LAP2'den elde edilen takip verileri ya laparoskopi ya da laparotomi uygulanan hastalarda benzer sağkalım göstermiştir (beş yıllık genel sağkalım: her iki grupta da yüzde 89.8) (224). Tahmini beş yıllık nüks oranları da benzerdi (13.7'ye karşılık yüzde 11,6). Yaşam kalitesi değerlendirmeleri, laparoskopi grubunda, fizyoterapi ve vücut imajı, daha az ağrı dahil olmak üzere birçok ölçümde üstündür. Normal aktiviteler ve altı haftalık iyileşme periyodu boyunca işe dönüşte laparaskopi grubunda üstündür (225).

**LACE:-** The Laparoscopic Approach to Cancer of the Endometrium (LACE), çalışması evre I endometrioid EK'li 760 hastanın TLH veya total abdominal histerektomi (TAH) ile evrelemesini inceleyen çok uluslu prospektif randomize bir çalışmadır. 4,5 yıl boyunca hastaliksız sağkalımda (% 81.6'ya karşı% 81.3) veya genel sağkalımda (mortalite: 7.4'e karşı yüzde 6.8) gruplar arasında farklılık saptanmadı (226).

Sekiz randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı 3644 EK kadının yer aldığı sistematik derlemede laparoskopi ile laparotomi yapılan kadınlar karşılaştırılmıştır. 2 grup arasında sağkalım ve rekürrens açısından fark izlenmedi (genel sağkalım: risk oranı [HR] 1.14,% 95 CI 0.62-2.10; nüksüz sağkalım: HR 1.13,% 95 CI 0.90- 1.42). İki ayrı alt meta

analizde (spesifik kriterleri karşılayan çalışmalar dahil), laparoskopi ile daha az kan kaybı ve laparotomi ile karşılaştırıldığında daha az ciddi postoperatif yan etkiler vardı (227).

**Robotik cerrahi:** Özellikle obez hastalarda robotik cerrahinin, laparotomiye dönmesi geleneksel laparoskopik cerrahi ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu kanısına varılmıştır. EK'li 49 hasta serisinde robotik cerrahi, daha az ameliyat süreleri, daha az kan kaybı, daha yüksek lenf nodu verimi ve konvansiyonel laparoskopi ile karşılaştırıldığında daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkiliydi (229). Daha yüksek robotik maliyetleri göz önüne alındığında, hangi hasta grubunun klinik ve maliyet-etkinlik perspektifinden en fazla yarar sağladığı ise belirsizdir (230).

EK için robotik ve laparoskopik evrelemenin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada (n = 99), robotik grupta daha kısa operasyon süresi buldu (223). Laparoskopik grubu ile karşılaştırıldığında robotik cerrahide hiç laparotomiye dönüş izlenmedi. Çıkarılan lenf nodu sayısı, kanama veya postoperatif hastanede kalış süreleri arasında fark yoktu. Postoperatif majör komplikasyonların oranı, robotik cerrahide laparoskopiye göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (% 22'ye karşılık % 10). EK için robotik cerrahi ile ilgili çalışmaların çoğu, robotik cerrahi evrelemenin iyi cerrahi ve onkolojik sonuçlar ile mümkün olduğunu bildiren tek kurumlu veya çok kurumlu kohortlardır. Ancak, robotik cerrahi daha maliyetlidir. Washington eyaletindeki popülasyon temelli bir çalışmada robotik cerrahinin laparoskopik cerrahiye kıyasla daha az hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (233). Laparoskopik histerektomi uygulanan EK'li 1027 kadından ve robotik histerektomi yapılan 1437 hastadan oluşan bir veritabanı çalışmasında, laparoskopik cerrahi ile karşılaştırıldığında robotik komplikasyon oranlarında da bir fark bulunmamıştır (230). Bu veriler, robotik cerrahiden kısa vadeli sonuçların laparoskopiye göre daha kötü olmadığını ve ameliyathane süresini kısalttığını ve laparotomiye dönüşüm oranının düştüğünü göstermektedir. Gelecek yönler açısından, tek lokal laparoskopik veya robotik histerektominin lenf nodu değerlendirmesiyle araştırılması, EK cerrahisinin potansiyel morbiditesini azaltmaya devam etmek için çaba sarf etmektedir (234).

**Laparotomi:** Uterus ile sınırlı olduğu, ancak MIS'in uygun olmadığı (örneğin aşırı uterin boyut, trendelenburg pozisyonununun tolere edilememesi, batın içi yapışıklıklar nedeniyle) hastalığa sahip cerrahi aday olan kadınlar için, midline insizyon ile laparotomi

yapılır. Nadir durumlarda, bir transvers (Pfannenstiel, Maylard veya Cherney) insizyonu ile görünüşte erken evre EK için histerektomi düşünülebilir (235).

**Vajinal histerektomi:** Özel durumlarda (örneğin, bölgesel anestezi gerektiren ve periton boşluğunun değerlendirilmesine gerek olmayan hastalar), EK evrelemede vajinal histerektomi düşünülebilir (236). Bu hastalarda retrospektif seriler vajinal histerektominin düşük perioperatif komplikasyon oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (237,238). Ek olarak, vajinal histerektominin maliyeti (gerektiğinde laparoskopik lenfadenektomi ile) robotik histerektomiye göre daha azdır (gerektiğinde robotik lenfadenektomi ile) (239).

### **TAH + BSO Prosedürü :**

Periton boşluğu MIS veya laparotomi ile girilir ve karın peritoneal metastazı dışlamak için araştırılır. Metastazın klinik kanıtlarının varlığında, sitoreduksiyonun mümkün olup olmadığının belirlenmesi zorunludur. Metastaz yokluğunda peritoneal sitolojinin örneklenmesi düşünülebilir. 2009'dan beri FIGO evrelemesinden çıkartılmış olsa da, bazıları peritoneal metastazın hastalık sonuçları için prognostik bir faktör olduğunu öne sürmektedir (240), diğerleri ise bu ilişkiyi tanımamıştır (241). Genel olarak, bu bilginin adjuvan tedavi için karar vermeyi etkilememesi nedeniyle, rutin periton sitolojisi toplanması 2009 yılından beri devam etmektedir. Nadir durumlarda (klinik deneme uygunluğu için sitoloji gerektiğinde), periton boşluğuna girildikten sonra toplanır. MIS histerektomisi sırasında dikkat edilmesi gerekenler arasında, vajinadan ektoserviksın maruziyetini ve bölünmesini kolaylaştırmak için uterus manipülatörünün kullanılıp kullanılmayacağı yer alır. Bir manipülatörün kullanımının, erken evre hastalıkların yayılma riskini artırdığı görünmemektedir (242). Ayrıca, endometrial neoplazi olan bir rahim vajına yoluyla bozulmadan çıkarılamazsa, bu bir neoplastik hücreler yayılabileceğinden, bir güç morselatörü kullanılmamalıdır. Bu olgularda küçük bir laparotomi insizyonunun kullanılması veya uterusun kontrollü vajinal morellasyon ile bir torbaya yerleştirilmesi seçeneklerdir (243).

Genel olarak, omental metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda, mikroskopik hastalık oranının küçük olması nedeniyle omental biyopsi yapılmaz (244). İstisnalar mikroskopik omental metastaz oranının yüzde 5 gibi yüksek olduğu non-endometrioid histolojilerin varlığında olabilir (245).

Hastalarda lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılacaksa, histerektomi öncesi enjeksiyon yapılır. Enjeksiyonun zamanlaması, cerrahın tercihinine ve enjeksiyon ile haritalama arasında en az 15 dakikalık süreye (sentinel düğümlere ulaşmak için yeterli zamana izin vermek için), ancak enjeksiyondan tamamlanmasına kadar bir saatten az süreye dayanan değişkendir.

- TH ve BSO daha sonra gerçekleştirilir.

- Retroperitoneal lenfadenektomi endike ise gerçekleştirilir. Uterus, uterus faktörlerinin intraoperatif değerlendirmesine dayanarak selektif lenfadenektomi yapılacaksa, lateral uterusdan bilateral olarak ve fundusa kadar ektoserviksten açılır. Daha sonra tümör boyutu ve invazyon derinliğinin klinik veya patolojik değerlendirmesi, cerrah ve kurumsal uygulamaya dayanarak gerçekleştirilir. Eğer lenf nodülü diseksiyonu (LND) yapıp yapılmayacağına dair intraoperatif bir karar verilirse, o zaman endometriumun (invazyon derinliği, tümör çapı ve tümör derecesi için) kaba veya patolojik değerlendirmesi gerçekleştirilir.

- Patoloji değerlendirmesi, Lynch sendromu için daha fazla test yapılması gerekenleri tespit etmek için EK'li tüm kadınlarda mikrosatellit instabilitesine yönelik numunenin test edilmesini içermelidir, çünkü bu kadınlar ayrıca over, kolon ve diğer kanser riskini artırmaktadır.

**Servikal tutulumun yönetimi:** Klinik olarak EK'in servikse uzanımı olan kadınlar için, yönetim aşağıdakileri içerebilir: (1) patolojik faktörlere dayalı postoperatif radyasyon tedavisi ile radikal histerektomi, (2) postoperatif radyasyonlu ekstrasfasyal histerektomi veya (3) primer radyasyon tedavisi ve takiben ekstrasfasyal histerektomi (246). Bu tedavi yaklaşımlarının prospektif bir karşılaştırmasının bulunmadığı göz önüne alındığında, hastalığın servikse uzaması olan hastaların yönetimi, hasta, patolojik ve sağlayıcı faktörlere göre bireyselleştirilmelidir. Normal bir klinik muayenesi olan ancak pozitif endoservikal küretaj (ECC) olan kadınlar için ekstrasfasyal histerektomi ve ardından radyoterapi yapılmalıdır. Bu, tek başına pozitif bir ECC'ye dayanan klinik evre II EK'ya sahip kadının, vakaların% 50'sinden daha azında EK'nin patolojik genişlemesine (patolojik evre II) sahip olduğu bulunmuştur (247).

**Lenf Nodu Değerlendirmesi:** EK'li kadınlarda lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım tartışma konusudur. Uygulama kurumlar ve cerrahlar arasında değişmektedir. Bu seçeneği bildiren veriler sınırlıdır, çünkü tüm seçenekler iyi tasarlanmış çalışmalarla doğrudan karşılaştırılmamıştır ve mevcut randomize deneyler bazı uzmanlar tarafından yüksek kalitede ve başkalarının tasarım kusurlarıyla sınırlı olarak kabul edilmektedir. Genel olarak, retroperitoneal lenf düğümlerinin (metastatik hastalığın yokluğunda) yönetimi için seçenekler şunlardır:

- Lenf nodu diseksiyonu yok (LND)
- Sistematik LND: Sadece lenf nodu metastazı riski belirli bir eşiği aştığında
- Lenfatik haritalamadan sonra rutin sentinel LND
- Tüm hastalarda sistematik LND

EK için cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerme kararı, cerrahi evreden (ve dolayısıyla retroperitoneal lenf nodlarının histolojik durumu) güçlü bir şekilde etkilendiğinden, farklı lenf nodu yönetimi stratejileri, adjuvanın kullanımının farklı oranlarıyla (ve modalitelerinde) ilişkili olacaktır (248). EK'de retroperitoneal lenf nodlarının yönetiminde önemli tartışmalar vardır. Lenf nodu metastaz oranını gösteren başlangıçtaki kohort çalışmalarından, tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliği arttıkça (249), lenf nodlarının diseksiyonu, evreleme, prognostik bilgi ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılmıştır. .

EK'daki lenf düğümlerinin cerrahi tedavisi dramatik olarak değişti. 1980'lerin ortasından önce, sistematik bir retroperitoneal (pelvik ve para-aortik) LND yapılmamıştır. Daha sonra, 1980'lerde lenf nodu metastaz riskini artıran faktörler daha iyi tanımlanmıştır. 1987 yılında, Gynecologic Oncology Group 33 çalışması, derin myometrial invazyonda ve yüksek grade'te artmış pelvik lenf nodu metastazı riskini tanımlamıştır (249). Böylelikle pelvik ve paraaortik lenf nodlarını da içeren komplet LND'nin tedaviye makul bir yaklaşım olduğu düşünülmüştür. Bu yaklaşımın bir dezavantajı, alt ekstremitelerde lenfödeminin morbiditesini arttırmasıdır.

EK'li hastalarının çoğunda metastaz olmadığı için, araştırmacılar, lenfadenektominin terapötik bir değeri olup olmadığını belirlemek için yola koyulmuştur. Rutin tam pelvik ve para-aortik LND'nin paradigmasına, iki randomize çalışmanın yayınlanmasıyla itiraz edilmiştir. Bu çalışmalar, sistemik LND'nin EK'li kadınlarda sağkalım avantajı sağlamadığını göstermiştir (250,251):

514 evre 1 EK'li hastanın(frozen kesitlerde myometrial invazyonun dokumante edilmesiyle) yer aldığı bir çalışmada bazı hastalara büyümüş lenf nodlarının diseksiyonuna diğerlerine ise sistemik pelvik lenf nodu diseksiyonunun yapılmasına karar verilmiştir. (250). Ortalama 30 lenf nodu çıkarılmış olup ve tedavi eden klinisyenin takdirine göre adjuvan tedavi verildi. Ancak LND yapılan grupta kontrol grubuna göre daha az sayıda hasta adjuvan tedavi aldı (% 17'ye karşı % 25). Ortalama 49 aylık takipten sonra sistemik pelvik LND ile sadece büyümüş lenf nodlarının çıkarılması karşılaştırıldığında, relaps (% 88'e karşılık% 88; HR 1.20,% 95 CI 0.75-1.91) ve ölüm (% 90'a karşı% 86) için karşılaştırılabilir risk oranlarına sahipti.

A Study in the Treatment of Endometrial Cancer (ASTECC) çalışmasında, klinik evre I veya II EK'i olan 1408 hasta incelenmiş ve hastaların bazılarında sistemik pelvik LND'u (cerrahin takdirine bağlı olarak şüpheli aortik lenf nodlarının çıkarılmasıyla) yapılmış, bazılarında ise sadece şüpheli lenf nodları diseksiyonu yapılmıştır. ve cerrahin takdirine bağlı olarak. Ortalama 12 lenf nodu çıkarıldı ve lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın hastaların (orta ve yüksek riskli erken evre hastalar) bir alt grubunda gözlem ve radyoterapi olmak üzere ikinci bir randomizasyon yapıldı. Ortalama 37 aylık takipten sonra, sistemik LND ile şüpheli lenf nodlarının çıkarılması karşılaştırıldığında genel sağkalım (% 81'e karşı yüzde 80; HR 1.04,% 95 CI 0.74-1.75) ve rekürrensiz sağkalım (79'a karşı 73) HR 1.25,% 95 CI 0.93-1.66). açısından bir fark görülmedi. Benzer şekilde subgroup analizlerinde de (düşük, orta, yüksek riskli ve ilerlemiş) genel veya rekürrensiz sağkalımda hiçbir fark görülmedi.

LND'nun terapötik yararı konusunda kanıt azlığına ek , alternatif olarak daha az invaziv teknikler ortaya çıkmıştır. EK'de lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) tekniği geliştirildi. Prospektif çalışmalar bu tekniğin fizibilitesini ortaya koymuş ve pozitif lenf nodlarının saptanması için düşük yanlış negatif bir oran saptamıştır (252), birçok hekimin komplet lenfadenektomi yerine SLND kullanmalarına yol açmıştır. Bu ayrıca daha düşük komplikasyon (lenfödem gibi) oranlarının algılanmasına da dayanmaktadır. SLND,



birçok jinekolojik onkoloğun ilgisini çekmiştir ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (252,253) ve Society of Gynecologic Oncology (SGO) gibi kuruluşlar tarafından desteklenmektedir (254).

LND yerine SLND kullanımı hakkında sınırlı veri vardır. SLND'nu, EK'deki lenf nodlarını yönetmenin diğer stratejileri (LND veya LND olmaksızın) ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur. SLND'nin alternatif stratejilerle karşılaştırmalı morbiditesini ele alan herhangi bir çalışma yayınlanmamıştır (bir SLND'de keşfedilen düşük hacimli hastalık tedavi edilebildiğinden önemlidir, oysa konvansiyonel LND hiç bir şekilde hastalığı saptayamamış olabilir ve bu nedenle adjuvan tedavi görmemiş olabilir).

Yüksek kalitede kanıt olmamasına rağmen, bazı cerrahlar için, lenfatik haritalamayı takiben sentinel lenfadenektomi, görünüşe göre uterusla sınırlı EK olan kadınlarda komplet lenfadenektomi veya lenfadenektomi yapılmamasına neden olmuştur. Pelvik lenf nodu haritasının yokluğunda, retroperitoneal lenf nodu metastaz riskini ve artmış risk altındaki hastalarda uterin faktörler kullanılır. Uzmanlar, lenf nodu metastazı riski Mayo kriterlerine göre belirli bir eşiği aşarsa histerektomiye takiben pelvisin haritalanmamış tarafında tam lenfadenektomiye önerir (255).

Açıkça görülüyor ki, uterusla sınırlı bir şekilde, EK'li kadınlarda lenf nodu değerlendirmesine en iyi yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Mevcut uygulamada, bireysel bir hastanın yönetimini belirlemek için kullanılan faktörler aşağıdakileri içerebilir:

- Öncelikle lenf nodu metastazı olasılığı
- Lenf düğümlerine cerrahi olarak erişiminin fizibilitesi
- Lenfödem riski ve kabulü
- Adjuvan tedavi kullanımının kabul edilebilirliği (özellikle radyoterapi)

### **Komple Pelvik Lenfadenektomi**

Rutin komplet bilateral pelvik ve aortik LND, adjuvan terapinin planlanması amacıyla malignitenin derecesi hakkında en fazla bilgiyi sağlar, ancak evrensel kullanımıyla ilgili birincil endişe alt ekstremite lenfödem ve ilişkili selülitin morbiditesidir.

Bildirilen lenfödeme riski büyük oranda değişmektedir (yüzde 5 ila 38) (256,257). EK'li kadınlarda yapılan prospektif bir değerlendirmeden elde edilen erken sonuçlar, lenfödeme oranının (alt bacak hacminde % 10'dan fazla bir artış olarak tanımlanmıştır) yüzde 34 olduğunu, altı ayda zirve yapan ve 24 aydaki değerlendirme ile uzatılan bir risk olduğunu göstermiştir (258). Bir başka EK hastasında, LND'ya bağlı alt ekstremite lenfödeme riski, valide edilmiş bir anket kullanılarak yüzde 23 bulunmuştur (259). Ek olarak, lenfödeme yaşam kalite ölçeklerinde klinik olarak önemli azalmalar ile ilişkilidir. Alt ekstremite lenfödemi ile çıkarılan lenf nodu sayısı arasındaki korelasyon tutarlı bir şekilde gösterilememiştir (255,260). Lenfödeme riski obezite ve radyoterapinin kullanımı ile artmaktadır.

Histolojik lenf nodu metastazı doğrulaması olan hastalar için, adjuvan kemoterapinin kullanımı genellikle tercih edilir. Bununla birlikte, lenf nodları negatif olduğunda, adjuvan tedavi, yüksek-orta riskli hastalığı olan hastalarda lenf nodlarının disseke edilmediği benzer hastalardan daha az tercih edilir.

### **Aortik Lenf Nodu Diseksiyonu**

EK'de aortik lenf nodlarının diseksiyon kararı, aortik lenf nodu metastaz riskinin pelvik lenf nodu metastazının varlığında arttığını düşündüren bilgiye dayanmaktadır (261,262). Aynı zamanda pelvik lenf nodu metastazı varlığında izole aortik lenf nodu rekürrensi artmaktadır (262). Bu durumda pelvik LND ve aortik LND ile sağkalımın arttığı gözlenir (263). Aort metastazı riski düşük olan hastaların tanımlanması ile metastaz riskinin lenf nodlarını çıkarma prosedüründen daha düşük olduğu öngörüldüğünde, pek çok cerrah aortik LND'nu ihmal etmiştir. Uygulamada, bir lenfadenektomi yapılırken çoğu cerrah pelvik diseksiyon ve seçici aort diseksiyonu (bu prosedürün güvenli bir şekilde tamamlanmasının fizibilitesine dayanarak, bunu intraoperatif olarak tanımlanan preoperatif veya uterus faktörlerine dayanan aort metastazı riskiyle dengeleyerek) gerçekleştirecektir.

Prospektif bir seri para-aortik nodal metastazı olan hastaların yüzde 77'sinin inferior mezenterik arterin üzerinde bir hastalığı olduğunu bildirmiştir (264). Bazı uzmanlar para-aortik lenf nodülü diseksiyonunu renal venlerin seviyesine kadar genişletir. Bu seviyeye ulaşmak laparoskopik veya robotik olarak ileri düzeyde beceriler ve muhtemelen özel teknikler gerektirir (265). Bir potansiyel çözüm, ekstrapitoneal laparoskopik evreleme kullanımınıdır. Ekstrapitoneal yaklaşım, ince bağırsak tarafından oluşan görüş alanı

zorluğunu azaltmakta, para-aortik lenf nodlarının diseksiyonu renal ven seviyesine kadar kaldırmakta ve VKİ 51 kg / m<sup>2</sup>'ye kadar olan seçilmemiş hastaların % 90'ından fazlasında başarılı olmaktadır. İnfrarenal LND'nin sonucu etkilediği kanıtlanmamış olsa da, eğer ekstraperitoneal yaklaşım, sürekli bir diseksiyon yapmak için en güvenilir yöntemi sunar.

Lenf nodu tutulumunun evreleme ve tedavi kararlarına olan önemi göz önüne alındığında, lenf nodu değerlendirmesi en iyi jinekolojik onkologlar gibi deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilir (250,257,266).

### **Selektif Lenfadenektomi**

Selektif lenfadenektomi, LND'nin güvenle atlanabileceği hastalar için pelvik ve para-aortik LND'nin tamamlanmasına alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Tam LND yapılan hastalarda adjuvan tedaviye ilişkin kararların çoğunluğunun LND'nin sonuçlarından etkilenmediği düşünüldüğünde (267), prosedürden en fazla etkiyi doğuracak popülasyonun seçilmesi riskleri dengelemenin bir yoludur. Bu yaklaşımla, LND sadece lenf nodu metastazı riski yüksek olan hastalarda gerçekleştirilir. "Yüksek riskli" hastaların tanımı konusunda herhangi bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, retroperitoneal lenf nodu metastaz olasılığının artmış olması ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler şunlardır:

- Tip 3 endometrioid EK'ler ve nonendometrioid histolojileri içeren tip 2 neoplazmlar: seröz, berrak hücreli, karışık hücreli ve farklılaşmamış
- Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif değerlendirmede derin invaziv (myometriyumun yarısında veya daha fazlasında) tümörler
- Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif değerlendirmede daha büyük (> 2 cm) tümörler

Hem ameliyat öncesi endometrial örnekleme sonuçları hem de intraoperatif muayene ve frozen sonuçları, histerektomi sonrası LND'nin yapılıp yapılmamasına karar vermek için kullanılır.

Yukarıdaki kriterler, "Mayo kriterleri" nin kaynağı olan 328 hasta üzerinde yapılan

bir çalışmaya dayanmaktadır; bu, 1. ila 2. derece endometrioid histolojisi olan, 2 cm veya daha küçük tümör boyutu olan ve yüzde 50 veya daha az olan miyometriyal invazyon, nodal metastaz olasılığının yüzde 5 ya da altındadır ve bu nedenle bu popülasyonda lenf nodu diseksiyonunu ihmal etmek mantıklıdır (255). Bu faktörler, büyük prospektif çalışmalarda (264) ve popülasyona dayalı kohortlarda (268) lenf nodu metastazı için öngörücü belirteçler olarak da doğrulanmıştır. Bu çalışmalar, bu faktörlerin yokluğunda retroperitoneal lenf nodu metastazı riskinin yaklaşık yüzde 1 olduğunu göstermiştir (269). Bu faktörlere dayanarak lenf nodu metastazı riskini öngören bir normogram da geliştirilmiştir (270). Benzer şekilde, eğer bir pelvik LND planlanırsa, eş zamanlı bir aortik LND, hastaların dörtte üçünde (düşük dereceli hastalığı olanlarda, < %50 myometrial invazyonlu ve klinik olarak pelvik lenf nodu metastazları olmayan) dahil edilemez (271). Seçici LND'nin bir kısıtlaması, intraoperatif frozen kesitteki güvenilirliktir. Birçok merkezde frozen kesitin tanısal etkinliği yüksek olsa da (272), diğerleri, özellikle tümör grade'inin belirlenmesinde, kalıcı kesitle karşılaştırıldığında güvenilir olmadığını bulmuşlardır (273). EK'nin cerrahi tedavisi için frozen kesitin doğruluğunun incelendiği prospektif bir değerlendirmede, EK'de frozen kesitteki histolojik derece ve myometrial invazyonun nihai patoloji ile zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur (273). Bununla birlikte, preoperatif endometrial biyopsiden histerektomi ve histerektomi sırasında değerlendirilen tümör çapı ile birlikte güvenilir olduğu ve düşük-kaynak ortamlarında uzman frozen bölüm ihtiyacının ortadan kalktığı gösterilmiştir (270).

**Sentinel lenf nodu değerlendirmesi:** Lenfatik haritalamanın ardından SLND, EK'de retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi için standart bir seçenek haline gelmiştir. SLND kullanımını destekleyen veriler, sistematik LND ile karşılaştırıldığında lenf nodu metastazının ve düşük yalancı negatif oranın daha fazla saptanmasını gösteren prospektif ve retrospektif çalışmalardır (252,253). NCCN (274) ve SGO (254), her ikisi de EK'li kadınların yönetiminde sentinel lenfadenektomi rolünü desteklemektedir. Her iki organizasyonda da, sentinel lenfadenektomi ile retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde alternatif stratejilerle karşılaştırılan randomize çalışmaların bulunmadığına dikkat çekilmektedir.

**Lenfatik haritalamanın tekniği:** Teknesyum-99m (99mTc) ile lenfatik haritalama, en sık kullanılan radyoaktif etiketli kolloiddir. Mavi renkli boyalar (% 1 izosülfan mavisi ve % 1 metilen mavisi dahil) ayrıca lenfatik kanalların ve sentinel lenf nodlarının doğrudan görüntülenmesi için kullanılır. Algılama için bir kızılötesi kamera varsa, indosiyanin yeşili (ICG) kullanımı birçok uygulamada 99mTc'nin yerini almıştır. Retrospektif veriler, tek başına

mavi boya (hem izosulfan mavisi hem de metilen mavisi), sentinel lenf nodlarının saptanmasında tek başına ICG'den daha düşük olduğunu ve kombine mavi boya ve ICG'nin en yüksek SLND tespit oranına sahip olduğunu göstermektedir (275,276).

Lenfatik haritalama için hangisi kullanılırsa kullanılsın, 1 mL, 27 gauge iğne kullanılarak histerektomi öncesi saat 3 ve 9 hizasından yüzeysel (2 mm) ve derin (1 cm) servikal stromaya enjekte edilir.

Fundal enjeksiyon veya histeroskopik enjeksiyon gibi diğer lenfatik haritalama tekniklerinin sentinel lenf nodlarının saptanması için uygunluğa veya duyarlılığa sahip olduğu gösterilmemiştir (277), ancak histeroskopik enjeksiyon aortik sentinel lenf nodlarının daha fazla saptanması ile ilişkili olabilir (278).

### **Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu Tekniği**

Haritalama için servikse enjekte edilen boya veya ICG'nin en uygun şekilde saptanması 15 ila 60 dakika arasında gerçekleşir (279). Hemipelvisin başarılı haritalaması, serviksten direkt olarak en az bir aday lenf noduna giden bir kanalı gözlemleyerek tanımlanır. Varsa, ortak iliak veya aortik sentinel lenf nodları da disseke edilir. Tanımlanan sentinel lenf nodları daha sonra alınır ve patolojik değerlendirme için gönderilir. Hemipelvis haritalanmazsa, hastanın yönetiminin bireyselleştirilmesi gereklidir. Seçenekler o taraftaki LND'yi içermez veya komplet pelvik LND'udur.

EK'li hastalarda SLND yapılmasını amaçlayan standartlaştırılmış bir stratejinin kullanılması SLND'nin tespit oranını arttırdığı ve komplet pelvik lenf nodu diseksiyonu oranını azalttığı gösterilmiştir (280,281). Böyle bir algoritma uygulandığında, bilateral haritalama yüzde 81, tek taraflı yüzde 12 bulunmuş ve hemipelvisin yüzde 6'sında ise haritalanma görülmemiştir. Haritalanmamış bir hemipelvisin yönetimini belirlemek için seçici bir LND stratejisi kullanılırsa, lenf düğümlerinde metastatik hastalığı tespit etme yeteneğinden ödün vermeden hastaların yüzde 10'undan azının tam bir pelvik LND'ye (281) ihtiyacı olacaktır.

Sentinel nod biyopsisinin kullanımının, özellikle komplet LND gerektiren hasta sayısı göz önüne alındığında alt ekstremitel lenfödemini azalttığını doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek olarak, lenfatik haritalamanın ve SLND'nin uygun olduğu popülasyonlar değerlendirilmektedir. Başlangıçta lenf nodu metastazı riski düşük olan hastalarda birçok merkez, spesifik durumlarda selektif komplet LND da içerecek şekilde tüm hastalarda SLND kullanmaya geçmiştir. SLND'nin lenf nodu metastazı olan non-endometrioid histolojisi olan hastalarda uygun olmadığı görülmektedir (282,283). Çünkü bu hastaların % 20'sinde, SLND veya sistematik yaklaşım kullanılıp kullanılmadığına bakılmaksızın lenf nodu metastazı saptanmıştır (282).

### **İleri Evre Hastalık**

Klinik veya radyografik metastatik hastalık kanıtı olan hastalarda, tipik olarak kesin bir tanı koymak, semptomların ve hastalık belirtilerinin hafifletilmesi ve onkolojik sonuçların iyileştirilmesi için cerrahi yapılır (284). Genel olarak, bu prosedürler laparotomi yoluyla bir midline insizyon ile gerçekleştirilir.

### **SİTOREDÜKSİYON**

EK için cerrahi sitoredüksiyon tipik olarak ekstrauterin pelvik veya intraabdominal hastalığı olan veya primer cerrahi tedavi sırasında ekstrauterin hastalığın bulunduğu durumlarda bulunan kadınlarda yapılır. Bu durum nispeten nadirdir ve yaklaşık yüzde 5 veya daha az EK'li kadınlarda görülür.

Sitoredüksiyon, EK'nin pelvik veya intraabdominal yayılımı olan kadınlara sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir, ancak yüksek kaliteli veriler eksiktir ve yönetim over kanseri için sitoredüksiyon üzerine literatürden sıklıkla tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, bu hastalıkta sağkalım, yumurtalık kanseri için sitoredüksiyon uygulanan kadınlardan daha azdır (285). Elimizdeki en iyi kanıt, 14 retrospektif çalışmadan oluşmuş bir meta-analizidir (284). Tam sitoredüksiyonu olan kadınların daha yüksek bir oranının, daha uzun ortalama sağkalım ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Genel sağkalım oranları tam sitoredüksiyon (% 30 ila 51) ve optimal sitoredüksiyon ile % 15 ile 51 olarak tanımlanmıştır.

Over kanserinde tedavi örneklerine benzer şekilde, neoadjuvan kemoterapinin ve interval sitoredüksiyonun rolünü araştıran bir çalışmada, görünür hastalıkta yüksek oranda

rezeksiyon ile karakterizedir ve neoadjuvan ile daha kısa operasyon süresini göstermiştir (286). Cerrahi olarak, EK'nin primer sitoredüksiyonuna yaklaşım, ileri over kanseri olan kadınlar için aynıdır.

## **2.9. Endometrial Kanserde Prognoz**

EK'nin prognozu öncelikle hastalık evresi ve histoloji tarafından belirlenir (hem grade hem histolojik alt tip içerir). EK'li kadınların çoğunun prognozu iyidir, çünkü çoğunluğun endometrioid histolojisi vardır ve erken evre hastalıklarla başvurmaktadır. Genel olarak, evre I hastalık için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 80 ila 90, evre II yüzde 80, evre III yüzde 50 ila 70, evre IV ise yüzde 20'dir (287,288).

### **Fertilitenin Korunması**

Düşük riskli EK'li üreme çağındaki kadınlara doğurganlığını korumak isteyip istemedikleri konusunda sorulmalıdır. Doğurganlığın korunması için aday olan kadınlar için en yaygın yaklaşım, doğurganlığın tamamlanmasına kadar progestin tedavisi ve cerrahi evrelemenin ertelenmesidir.

Doğurganlığı koruyan tedavi yaklaşımının kullanımı, ileri veya tekrarlayan hastalık için düşük riskli uygun adaylarla sınırlıdır. Hastalara tekrarlayan veya inatçı hastalık riskinin histerektomi olasılığından daha yüksek olduğu konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Konservatif tedaviye başlamadan önce, kanser derecesi ve miyometriyal invazyon derinliğini değerlendirmek için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Bu, tıbbi öykü, uterus büyüklüğü ve mobilitesi için fizik muayene ve metastatik hastalık, endometrial örnekleme ve pelvik ve abdominal görüntüleme kanıtlarından oluşur.

Ek olarak, hastalar, Lynch sendromunun bir sonucu olarak EK'i geliştirmeye yönelik potansiyel riskleri açısından değerlendirilmelidir, çünkü bir genetik mutasyonun belirlenmesinde doğurganlığın korunmasının güvenliği bilinmemektedir (özellikle over kanserinin gelişmesi için artmış risk göz önüne alındığında).

## **Inoperabl Hastalar**

Evre I EK'si olan veya cerrahi tedavi görmek istemeyen kadınlar için, primer radyoterapi kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Bu kadınlar için 1971 FIGO sistemine göre klinik evreleme yapılmalıdır (289). Bir klinik evreleme prosedürü, anestezi altında inceleme, endometrial biyopsi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi ve görüntüleme çalışmalarını kapsamaktadır.

Çalışmaların çoğunluğu miyometriyal invazyonu saptamak için geliştirilmiş manyetik rezonans görüntülemenin yaklaşık yüzde 80 ila 90 (yüzde 57 ila 100) arasında bir duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir. Servikal invazyon için duyarlılık bulguları tutarsızdır, yüzde 56 ila yüzde 100 arasında değişmektedir (290).

## **Senkron Ovaryan ve Endometrial Kanseri**

Endometrium ve overlerin eş zamanlı primer kanserleri, EK'li kadınların yüzde 5'inde, over kanseri olan kadınların ise yüzde 10'unda bulunur (291,292). EK'li kadınlarda özellikle premenapozal kadınlarda daha yüksek riskte olmak üzere senkron ovaryan malignite görülme olasılığı % 5 ila 29 oranında görülmektedir (293).

Histoloji genellikle hem endometrium hem de overde aynıdır, bu da iki ayrı primer tümörün mü yoksa endometriumdan overe veya daha az sıklıkla da overlerden endometriuma doğru bir metastazın olup olmadığı net değildir. Ovaryen hastalığı küçük, bilateral veya multinodüler yüzey implantları ve ovaryen kortekste anjiyolenfatik invazyon olduğunda, bir senkron primer olmaktan ziyade, ovaryen metastatik hastalıktan şüphelenilmelidir (294).

Hastanın metastatik hastalığı veya senkron primerleri olup olmadığına bakılmaksızın evreleme ve cerrahi tedavi aynıdır. Hem over hem de endometriumun eş zamanlı primer tümörü olan olgularda tedavi, her kanserin aşamalarına göre kombine tedavi önerilerine dayanır.

EK'li genç hastaların yumurtalık korunumu için aday olabileceği düşünüldüğünde, bu popülasyonda senkron yumurtalık kanseri riskinin kabul edilmesi, ortak karar vermeyi kolaylaştıracaktır (295). Ek olarak, genetik mutasyonun belirlenmesinde fertilitate



korunmasının güvenliği bilinmediği için, genç hastalar Lynch sendromunun bir sonucu olarak endometrium veya over kanserlerini geliştirme potansiyeli açısından değerlendirilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, postoperatif final patolojisi endometrium kanseri olan hastaların preoperatif nötrofil lenfosit, platelet lenfosit ve diğer sistemik inflamatuvar markırların postoperatif lenf nodu metastazı ve 5 yıllık sağkalımı öngörmesi ile ilgisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2017 – GOKAE - 0152 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, postoperatif final patolojisi endometrium kanseri olan 379 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların preoperatif tam kan sayımı, Ca-125, Ca 19.9, Ca 15.3 değerleri ve postoperatif final patolojileri temin edildi. Hastaların hastane bilgisayar programı olan probel üzerinden ve hastalara sistemde kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak 5 yıllık sağkalımları değerlendirildi. Takipsiz kalan ve telefonla ulaşılamayan hastalar ise sağkalım değerlendirmesinde çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) uygulanmış olup gerekli vakalara bilateral pelvik ± paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi de yapılmıştır. Bütün sitoloji ve postoperatif materyaller üniversitemizin patoloji laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Evrelemede ise FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanılmıştır.

İstatistiksel yöntem olarak verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 25.0 programı kullanılmıştır.

Hastaların; yaşları, obstetrik öyküleri (gravida, parite sayıları), , preoperatif tam kan sayımından elde edilen lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, platelet sayıları ve bu parametrelerin lenfosit sayısı ile oranı, histerektomi materyalindeki cerrahi evresi, grade'i, peritoneal sitoloji durumu, tümör çapı, lenfovasküler invazyon varlığı, servikal stromal invazyon varlığı, myometrial invazyon durumu ve derecesi, lenf nodu metastazı, lenf nodunun tipi ve sağkalımları değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri tanısı alan 379 hastanın ortalama yaşı 60,5910 (SS ± 9,93439) bulunmuştur (yaş dağılımı 32-91). Olguların ortalama gravida 3,1504 (SS ± 0,06022) (dağılım 0-16) olduğu izlendi. Olguların ortalama parite değerlerinin 2,5741 (SS ± 1,71931) (dağılım 0-16) olduğu izlendi.

Olgular Ca 125, ca15-3, ca19-9 sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ortalama Ca 125 58,4956 U/ml (SS ± 202,10621 U/ml) (Ca 125 dağılımı 3-2180 U/ml), Ca 15-3 20,8498 U/ml (SS ± 17,02516 U/ml) (Ca 15-3 dağılımı 3-110 U/ml) ve Ca 19-9 43,7942 U/ml (SS ± 173,69785 U/ml) (Ca 19-9 dağılımı 1-2338 U/ml) olarak bulunmuştur (Tablo 1.1).

Hastaların ameliyat öncesi tam kan sayımından elde edilen değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir ( Tablo 1.1).

Tablo 1.1: Olguların yaş, parite, gravida, belirteçleri, preoperatif hemogram değerleri

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SS
Yaş	379	32	91	60,5910±9,93439
Parite	378	0	16	2,5741±1,71931
Gravida	379	0	16	3,1504±2,06022
Total lökosit sayısı	379	2490	20790	8355,3±2593,71
Total nötrofil sayısı	379	600	16580	5388,4±2206,48
Total lenfosit sayısı	379	270	15700	2747,9±8007,82
Total monosit sayısı	379	20	1190	467,9±162,26
Total eozonofil sayısı	379	0	780	149,6±115,96
Total platelet sayısı	379	90500	691000	301112,1±82352,04
Hemoglobin	379	7,80	16,30	12,5846±1,58133
NLO	379	0,04	29,00	2,7413±2,44730
MLO	379	0,00	0,87	0,2244±0,11907
ELO	379	0,00	0,70	0,0679±0,06526
PLO	379	1,34	1666,67	151,1007±111,39982
Ca 125	251	3	2180	58,4956±202,10621
Ca 15-3	166	3	110	20,8498±17,02516
Ca 19-9	198	1	2338	43,7942±173,69785

Hastaların operasyon sonrası patoloji materyallerinde elde edilen bulgulara göre myometriyal invazyon 234 (%61,7) hastada myometriyumun ½ sini aşmamış iken 145 (%38,3) hastada myometriyumun ½ sini aşmış myometriyal invazyon saptandı. 300 (%79,2) hastada lenfovasküler invazyon bulunmazken, 79 (%20,8) hastada lenfovasküler invazyon mevcuttu. 317 (%83,9) hastada servikal stromal tutulum yok iken 61 (%16,1) hastada servikal stromal tutulum saptandı. 63 (%16,6) olguda lenf nodu metastazı pozitif saptanırken 316 (83,4) olguda lenf nodu metastazı negatif saptandı. Lenf nodu lokalizasyonlarına göre ayrıldığında 32 (%50,8) hastada pelvik, 2 (%3,2) hastada paraaortik, 29 (%46) hastada pelvik ve paraaortik malignite pozitif lenf nodu tespit edildi. 338 (%92,4) hastada sitoloji negatif, 28 hastada (%7,6) sitoloji pozitif olarak değerlendirildi. Histolojik tiplendirmede 309 (%81,5) olgu endometrioid tip, 4 (%1,1) olgu müsinöz, 10 (%2,6) olgu seröz, 44 (%11,6) olgu mix tip ve 12 (%3,2) olgu diğer tipler olarak saptandı. Histolojik tiplendirmede 278 (%73,4) olgu tip 1, 101 (%26,6) olgu tip 2 olarak değerlendirildi. Hastaların 176' sı (%48) grade 1, 147' si (%40,1) grade 2, 44' ü (%12) grade 3 olarak değerlendirildi. Hastaların 211' i (%55,8) evre 1a, 67' i (%17,7) evre 1b, 23' ü (%6,1) evre 2, 11' i (%2,9) evre 3a, 2' si (%0,5) evre 3b, 11' i (%2,9) evre 3c1, 30' u (%7,9) evre 3c2, 9' u (%2,4) evre 4a, 14' ü (%3,7) evre 4b olarak saptandı. (Tablo 1.2).

Tablo 1.2: Olguların postoperatif patoloji sonuçlarının dağılımı

		n	%
5 yıllık sağkalım	Sağ	210	90,5
	Ex	22	9,5
Lenf nodu metastazı	Var	63	16,6
	Yok	316	83,4
Tümör çapı	0-1 cm	29	7,7
	1-2 cm	75	19,8
	2-4 cm	159	42
	>4 cm	116	30,6
Histolojik tip	Tip 1	278	73,4
	Tip 2	101	26,6
Lenfovasküler invazyon	Var	79	20,8
	Yok	300	79,2
Servikal stromal invazyon	Var	61	16,1
	Yok	317	83,9
Myometrial invazyon	<%50	234	61,7
	≥%50	145	38,3
Grade	Grade 1	176	48
	Grade 2	147	40,1
	Grade 3	44	12
Sitoloji	Benign	338	92,4
	Malign	28	7,6
Lenf nodu pozitif hastalarda lenf nodu tipi	Pelvik	32	50,8
	Paraaortik	2	3,2
	Pelvik + paraaortik	29	46
Histolojik tip	Endometrioid	309	81,5
	Müsinöz	4	1,1
	Seröz	10	2,6
	Mix	44	11,6
	Diğerleri	12	3,2
Evre	1a	211	55,8
	1b	67	17,7
	2	23	6,1
	3a	11	2,9
	3b	2	0,5
	3c1	11	2,9
	3c2	30	7,9
	4a	9	2,4
	4b	14	3,7

Tablo 1.3: Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin myometrial invazyon bulgularına göre dağılımı

	Myometrial invazyon	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	<%50	2,2134(1,6041-2,8501)	0,142
	≥%50	2,2621(1,8177-3,0234)	
MLO	<%50	0,1987(0,1512-0,2469)	0,152
	≥%50	0,2083(0,1647-0,2665)	
ELO	<%50	0,0506(0,0296-0,0767)	<b>0,001</b>
	≥%50	0,0690(0,0335-0,1015)	
PLO	<%50	125,5236(102,4605-163,9106)	<b>0,045</b>
	≥%50	134,3750(108,6240-182,4669)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin myometrial invazyon bulgularına göre dağılımı incelendiğinde ELO ve PLO ile myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptandı. Myometrial invazyonu %50'den fazla olan olgularda ELO ve PLO değerleri anlamlı derecede yüksekti. NLO ve MLO ile myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.3.).

Tablo 1.4: Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenfovasküler invazyon bulgularına göre dağılımı

	Lenfovasküler invazyon	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Yok	2,2305(1,6319-2,8811)	0,382
	Var	2,2510(1,7817-3,1244)	
MLO	Yok	0,2009(0,1535-0,2518)	0,758
	Var	0,2000(0,1658-0,2688)	
ELO	Yok	0,0508(0,0296-0,0832)	<b>0,001</b>
	Var	0,0741(0,0414-0,1030)	
PLO	<%50	126,0666(102,4227-165,1010)	<b>0,044</b>
	≥%50	140,3846(111,4983-182,1012)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenfovasküler invazyon bulgularına göre dağılımı incelendiğinde ELO ve PLO ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptandı. Lenfovasküler invazyon pozitif olan olgularda ELO ve PLO değerleri anlamlı derecede yüksekti. NLO ve MLO ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.4).

Tablo 1.5: Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin servikal stromal invazyon bulgularına göre dağılımı

	Servikal stromal invazyon	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Yok	2,1450(1,6289-2,8350)	<b>0,005</b>
	Var	2,5969(1,9371-3,8717)	
MLO	Yok	0,1978(0,1551-0,2479)	0,213
	Var	0,2117(0,1655-0,2837)	
ELO	Yok	0,0528(0,0308-0,0837)	0,064
	Var	0,0741(0,0337-0,1000)	
PLO	Yok	125,6410(103,0005-164,8822)	0,054
	Var	141,2500(109,2096-195,0122)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin servikal stromal invazyon bulgularına göre dağılımı incelendiğinde sadece NLO ile servikal stromal invazyon arasında anlamlı ilişki saptandı. Servikal stromal invazyon pozitif olan olgularda NLO değerleri anlamlı derecede yüksekti. MLO, ELO ve PLO servikal stromal invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.5.).

Tablo 1.6: Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin peritoneal sitoloji bulgularına göre dağılımı

	Peritoneal sitoloji	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Benign	2,2039(1,6706-2,8495)	<b>0,018</b>
	Malign	2,6638(1,9631-7,0538)	
MLO	Benign	0,2000(0,1560-0,2491)	0,207
	Malign	0,2101(0,1680-0,5160)	
ELO	Benign	0,0546(0,0298-0,0854)	<b>0,034</b>
	Malign	0,0789(0,0458-0,0997)	
PLO	Benign	126,8118(102,8523-165,3775)	<b>0,014</b>
	Malign	154,2068(118,7214-259,3734)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin peritoneal sitoloji bulgularına göre dağılımı incelendiğinde NLO, ELO ve PLO ile peritoneal sitoloji arasında anlamlı ilişki saptandı. Peritoneal sitoloji malign olan olgularda NLO, ELO ve PLO değerleri anlamlı derecede yüksekti. MLO ile peritoneal sitoloji arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.6).

Tablo 1.7 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin LNM(+) olan olgularda lenf nodu tipine göre dağılımı

	LNM(+) olan olgularda Lenf nodu tipi	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Pelvik	2,3799(1,6965-3,0778)	0,199
	Paraaortik	4,7684(4,5871-)	
	Pelvik + paraaortik	2,5494(1,9595-4,7239)	
MLO	Pelvik	0,1932(0,1428-0,2379)	<b>0,009</b>
	Paraaortik	0,3637(0,3419-)	
	Pelvik + paraaortik	0,2646(0,1823-0,4361)	
ELO	Pelvik	0,0745(0,0378-0,1024)	0,745
	Paraaortik	0,0933(0,0710-)	
	Pelvik + paraaortik	0,0847(0,0348-0,1305)	
PLO	Pelvik	136,4794(110,6062-170,2471)	0,141
	Paraaortik	158,9010(150,9677-)	
	Pelvik + paraaortik	162,9496(115,5441-209,1569)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin LNM(+) olan olgularda lenf nodu tipine göre dağılımı incelendiğinde MLO ile LNM(+) olan olgularda lenf nodu tipi ile arasında anlamlı ilişki saptandı. NLO, ELO ve PLO ile LNM(+) olan olgularda lenf nodu tipi ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.7).



Tablo 1.8 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin evreye göre dağılımı

	Evre	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Evre 1	2,1563(1,5982-2,8426)	<b>0,010</b>
	Evre 2	2,4112(1,8616-3,1345)	
	Evre 3	2,1543(1,7849-2,8737)	
	Evre 4	2,9381(1,9341-7,1973)	
MLO	Evre 1	0,1973(0,1546-0,2444)	<b>0,012</b>
	Evre 2	0,2267(0,1653-0,2719)	
	Evre 3	0,1988(0,1467-0,2666)	
	Evre 4	0,2646(0,1989-0,5453)	
ELO	Evre 1	0,0521(0,0298-0,0802)	<b>0,005</b>
	Evre 2	0,0479(0,0313-0,0981)	
	Evre 3	0,0706(0,0333-0,0973)	
	Evre 4	0,0914(0,0435-0,1316)	
PLO	Evre 1	125,6112(102,4605-164,6633)	<b>0,037</b>
	Evre 2	129,3040(97,8166-195,6522)	
	Evre 3	131,6907(111,9671-163,9208)	
	Evre 4	164,7619(115,5039-307,8261)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin evreye göre dağılımı incelendiğinde NLO, MLO, ELO ve PLO ile evre arasında anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda evrelerin kendi içindeki ilişkileri incelendiğinde ise bütün sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinde evre 1 ile evre 4 arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 1.8).

Tablo 1.9 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tipe göre dağılımı

	Histolojik tip	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Endometrioid	2,2128(1,6580-2,8693)	0,748
	Müsinöz	3,4320(1,8444-6,2214)	
	Seröz	2,3930(1,7867-3,1830)	
	Mix	2,2027(1,7179-3,0412)	
	MMMT	2,1715(1,5250-2,6799)	
MLO	Endometrioid	0,1978(0,1562-0,2469)	0,563
	Müsinöz	0,2340(0,1906-0,4110)	
	Seröz	0,2034(0,1351-0,2610)	
	Mix	0,2283(0,1509-0,3013)	
	MMMT	0,1921(0,1500-0,2502)	
ELO	Endometrioid	0,0549(0,0303-0,0848)	0,614

	Müsinöz	0,0361(0,0123-0,0849)	
	Seröz	0,0635(0,0240-0,1017)	
	Mix	0,0513(0,0336-0,0935)	
	MMMT	0,0565(0,0343-0,0858)	
PLO	Endometrioid	128,1250(103,1437-167,2102)	0,411
	Müsinöz	162,5399(134,0770-304,5472)	
	Seröz	127,0939(108,5715-179,5646)	
	Mix	122,9978(103,0314-171,2157)	
	MMMT	119,7630(92,8322-141,3582)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tip bulgularına göre dağılımı incelendiğinde histolojik tip ile hiçbir sistemik inflamatuvar yanıt belirteci arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.9).

Tablo 1.10 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tipe göre dağılımı

	Histolojik Tipi	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Tip 1	2,2181(1,6260-2,8933)	0,556
	Tip 2	2,2621(1,7739-2,9526)	
MLO	Tip 1	0,1981(0,1570-0,2466)	0,389
	Tip 2	0,2113(0,1561-0,2692)	
ELO	Tip 1	0,0554(0,0309-0,0848)	0,930
	Tip 2	0,0536(0,0321-0,0934)	
PLO	Tip 1	127,2926(102,4196-167,6069)	0,263
	Tip 2	134,2342(107,5600-168,5573)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik tip bulgularına göre dağılımı incelendiğinde histolojik tip ile hiçbir sistemik inflamatuvar yanıt belirteci arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.10).

Tablo 1.11 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin histolojik grade'e göre dağılımı

	Histolojik Grade	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Grade 1	2,1436(1,5876-2,7807)	0,216
	Grade 2	2,2733(1,7495-3,1338)	
	Grade 3	2,2223(1,7175-2,8128)	
MLO	Grade 1	0,1964(0,1486-0,2465)	0,339
	Grade 2	0,2081(0,1654-0,2630)	

	Grade 3	0,2054(0,1566-0,2840)	
ELO	Grade 1	0,0532(0,0335-0,848)	0,932
	Grade 2	0,0562(0,0289-0,0875)	
	Grade 3	0,0514(0,0272-0,0974)	
PLO	Grade 1	124,7951(98,0538-163,0337)	0,053
	Grade 2	131,9328(104,8327-182,7586)	
	Grade 3	141,4752(111,9015-166,3161)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin grade'e göre dağılımı incelendiğinde hiçbirisiyle grade arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.11).

Tablo 1.12 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenf nodu metastazına göre dağılımı

	Lenf nodu metastazı	Ortalama (%25-%75)	P
NLO	Negatif	2,1502(1,6160-2,8452)	<b>0,009</b>
	Pozitif	2,5393(1,8791-4,0260)	
MLO	Negatif	0,1987(0,1564-0,2469)	0,226
	Pozitif	0,2083(0,1563-0,3254)	
ELO	Negatif	0,0522(0,0299-0,0828)	<b>0,002</b>
	Pozitif	0,0748(0,0370-0,1087)	
PLO	Negatif	125,6112(102,1635-163,8141)	<b>0,003</b>
	Pozitif	141,9214(113,6364-184,4311)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin lenf nodu metastazına göre dağılımı incelendiğinde NLO, ELO ve PLO ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptandı. Lenf nodu metastazı pozitif olan olgularda NLO, ELO ve PLO değerleri anlamlı derecede yüksekti. MLO ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.12).

Tablo 1.13 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin tümör çapına göre dağılımı

	Tümör çapı	Ortalama (%25-%75)	P
NLO	0-1	1,9057(1,5742-2,4261)	0,053
	1-2	2,2128(1,6262-2,9247)	
	2-4	2,1515(1,6128-2,8377)	
	>4	2,4757(1,8660-3,1506)	
MLO	0-1	0,1577(0,1264-0,2689)	0,072
	1-2	0,1977(0,1561-0,2422)	
	2-4	0,1971(0,1561-0,2469)	
	>4	0,2165(0,1693-0,2713)	

ELO	0-1	0,0405(0,0295-0,0682)	<b>0,005</b>
	1-2	0,0440(0,0239-0,0722)	
	2-4	0,0553(0,0296-0,0847)	
	>4	0,0624(0,0360-0,1024)	
PLO	0-1	119,3694(96,8005-162,2054)	0,063
	1-2	126,5517(109,1603-163,8211)	
	2-4	124,1206(98,5366-162,6943)	
	>4	140,8173(110,5388-193,8412)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin tümör çapına göre dağılımı incelendiğinde sadece ELO ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptandı. Tümör çapları kendi içinde değerlendirildiğinde ise sadece tümör çapı 1-2 cm ile >4 cm arasında anlamlı ilişki saptandı. NLO, MLO ve PLO ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 1.13.).

Tablo 1.14 : Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin 5 yıllık sağkalıma göre dağılımı

	5 yıllık sağkalım	Ortalama (%25-%75)	p
NLO	Sağ	2,2569(1,6760-3,0427)	0,672
	Ex	2,0462(1,6369-2,9926)	
MLO	Sağ	0,2087(0,1585-0,2615)	0,882
	Ex	0,2112(0,1403-0,2960)	
ELO	Sağ	0,0518(0,0299-0,0846)	<b>0,039</b>
	Ex	0,0881(0,0376-0,1071)	
PLO	Sağ	127,8191(102,8523-170,0209)	0,888
	Ex	140,8894(113,4881-159,9997)	

Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin 5 yıllık sağkalıma göre dağılımı incelendiğinde sadece ELO ile arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 1.14).

## 5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda sırasıyla NLO, ELO ve PLO seviyeleri ile patolojik lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. MLO ile patolojik lenf nodu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Lenf nodu pozitif olan grupta NLO, ELO ve PLO değerleri daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım için NLO, MLO ve PLO değerleri incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı. ELO ile 5 yıllık sağkalım arasında ise anlamlı fark bulundu.

Çalışmamızda servikal stromal tutulum için sadece NLO değeri ile anlamlı bir fark bulundu. Servikal tutulumu olan hastalarda NLO değerleri daha yüksek hesaplandı. MLO, ELO ve PLO ile servikal stromal tutulum arasında ise anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızda ELO ve PLO ile lenfovasküler alan invazyonu arasında anlamlı farklılık mevcutken NLO ve MLO değerleri ile lenfovasküler invazyon açısından farklılık göstermedi.

Temur ve ark, endometrium kanserli 763 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada preoperatif NLO, PLO, MPV ve monosit sayısını klinikopatolojik prognostik faktörler ve genel sağkalım açısından değerlendirmişlerdir. NLO, monosit sayısı ve PLO değerlerinin hastalığın ileri evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu; grade açısından ise sadece monosit sayısının anlamlı olduğu saptandı. Daha yüksek NLO ve PLO değerlerinin hastalığın ileri evresi, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lenfovasküler alan invazyonu ve nodal tutulum ile ilişkili olduğu bulunmuştur. NLO için eşik değeri 3 alındığında lenf nodu metastazını öngörmek için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %68 ve %69 olarak bulunmuştur. Servikal stromal invazyon için sensitiviteyi %63, spesiviteyi ise %72 bulmuşlardır. NLO için servikal invazyonu gösterebileceği eşik değeri 3 bulmuşlardır. NLO sağkalım için prognostik faktör olarak bulunmuştur. Sonuç olarak NLO'nun sağkalım için prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır. Ayrıca NLO ve PLO'nun lenf nodu tutulumu ve servikal stromal invazyon için öngörü değeri olduğunu bulmuşlardır (296). Bizim çalışmamızda ise NLO ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamış fakat NLO'nun servikal stromal invazyonu predikte edebileceği gösterilmiştir.

Kurtoğlu ve ark, benign uterin hastalık nedeniyle total abdominal ve vajinal histerektomi yapılan 105 hasta ile endometrial adenokanser nedeniyle ameliyat edilen 114

hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada preoperatif alınan tam kan değerlerinden beyaz küre, platelet sayısı, platelet indeksleri (MPV, PCT, PDW), NLO ve PLO değerlerini hem benign hem de malign endometrial patolojiler, endometrial adenokarsinom derecesi, tümör evresi, lenfovasküler alan invazyonu varlığı açısından değerlendirmişlerdir. Endometrium kanseri olan hastaları benign hastalıkları olan hastalardan ayırmada MPV malign grupta anlamlı derecede artmış iken; benign gruba göre PDW değerinde anlamlı bir azalma olmuştur. Benign ve malign grupların ayırımında en iyi eşik değeri olan malign olguların MPV için 7,54, PDW için 37,8' in üzerine çıktığını bildirmişlerdir. Erken evre endometrium kanserinin ileri evre hastalık ve lenfovasküler invazyondan malign gruptan ayrılmasında kesin faktörler ROC analizine göre değerlendirildiğinde, kan parametreleri ile evre ve hastalığın lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak MPV ve PDW benign ve malign endometrium hastalıklarının ayırımında prediktif değere sahip olabileceğini bulmuşlardır (297).

Çakmak ve ark endometrial hiperplazili hastalarda NLO ve PLO değerlerini incelemiştir. 110 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada endometrial küretaj öncesi hastalardan aldıkları tam kan değerlerini incelemiştir. Hastalar patoloji sonuçlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1, atipisiz endometrial hiperplazili hastalar (n=40); grup 2, atipili endometrial hiperplazili hastalar (n=15); ve grup 3 kontrol grubu (n=55). Bu gruplar arasında kan hücresi sayımı, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı. Hemoglobin ve trombosit sayılarına göre bu gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Lökosit ve nötrofil sayıları grup 2' de (atipili EH) grup 1 ve grup 3'e göre daha yüksekti. Grup 2'nin NLO'su grup 1 ve grup 3'e kıyasla anlamlı derecede yüksekti. PLO grup 1 ve grup 2' de kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sonuç olarak atipili EH'si olan kadınlarda NLO ve PLO gibi spesifik olmayan inflamatuvar belirteçler yükselmiştir. Bu belirteçlerin, anormal uterin kanaması olan hastalarda atipili EH'nin bir prediktörü olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. (298).

Kadan ve ark histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan 534 endometrial kanser hastasını inceledikleri retrospektif çalışmada incelenen hastaların preoperatif grade bir veya iki endometrioid karsinom tanısı ve makroskobik ekstrauterin hastalığı yoktu. Lenf nodu pozitif hastalarla lenf nodu negatif hastalar karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizlerde lenf nodu pozitif grupta ortalama NLO değeri negatif gruba göre daha yüksek saptandı (3,4; 2,9). Çok değişkenli analizde ise düşük VKİ'nin nodal metastaz için bağımsız bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak düşük VKİ'nin düşük riskli endometrial kanserde lenf nodu tutulumu için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. NLO değerinin ise lenf nodu

tutulumu için prediktif olduğunu bildirmişlerdir (299). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NLO' nun lenf nodu tutulumu için prediktif olduğu sonucuna varılmıştır.

Pergialiotis ve ark yaptıkları retrospektif çalışmada endometrial küretaj sonucuna göre 106 endometrioid endometrial karsinomlu hasta ve atipili EH dışında 72 kişilik benign patolojisi olan kontrol grubundan oluşan çalışmada 2 grup arasında NLO ve PLO değerlerini karşılaştırmışlardır. 2 grup arasında ne NLO ne de PLO açısından anlamlı farklılık izlendi. Pergialiotis ve ark bu çalışmayla birlikte yaptıkları sistematik derlemede 11 çalışma ve 4168 hastayı incelemişlerdir. 1013 hastanın yer aldığı metaanalizde PLO değerleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi. Öte yandan, endometrial karsinomlu hastalarda NLO anlamlı olarak yüksek saptandı. Sonuç olarak meta-analizimizde, endometrial kanserli hastalarda NLO değerlerinin kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, pozitif lenf nodları, lenfovasküler alan tutulumu ve uzak metastazlar dahil ileri evre hastalığı olan hastalarda PLO ve NLO değerlerinin arttığını destekleyen kanıtlar var gibi görünmektedir. Bu alanda sağlam sonuçlara ulaşmak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır ve bunlar özellikle ileri evre hastalığı olan hastaları hedef almalıdır (300). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NLO, ELO ve PLO' nun lenf nodu tutulumu için prediktif olduğu bulunmasına karşın farklı olarak NLO' nun lenfovasküler alan invazyonu açısından prediktif olmadığı bulunmuştur.

Li ve ark retrospektif olarak yaptıkları çalışmada endometrial karsinom nedeniyle opere edilen 282 hastayı incelemişlerdir. Preoperatif altı serum biyobelirteç konsantrasyonlarını (ca 125, ca15-3, CRP, D-dimer, NLO, PLO) klinikopatolojik özellikler ile birlikte değerlendirmişlerdir. Tek değişkenli analizlerde 5 yıllık toplam sağkalım oranı maksimum 75 aylık takip süresi için %86,5 idi. Yüksek ca 125, ca15-3, CRP, D-D, PLO ve NLO konsantrasyonlarının her biri kötü sağkalımı anlamlı bir şekilde predikte ettiği bildirilmiştir (301). Bizim çalışmamızda ise NLO' nun sağkalımla ilişkisi bulunamamıştır.

Cummings ve ark, 605 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada endometrial kanser nedeniyle opere edilen ve 5 yıl boyunca takip edilen hastalarda preoperatif NLO, PLO, MLO oranlarını incelemişlerdir. Eşik değeri NLO için 2.4, PLO için 240 alındığında bağımsız prognostik faktör olduğu görüldü. NLO ve PLO skorlarının birleştirilmesi hastaları düşük(NLO-düşük ve PLO-düşük) orta(NLO-yüksek veya PLO-yüksek) ve yüksek riskli(NLO-yüksek ve PLO-yüksek) gruplara ayırmıştır. Artmış NLO ve PLO en ileri düzeyde ileri evre ile ilişkiliydi. Artmış MLO ise ileri yaşla kuvvetle ilişkiliydi ( $p<0,024$ ). NLO ( $p=0,002$ ) ve

PLO ( $p=0,006$ ) değerlerinin lenfovasküler alan invazyonu pozitif olan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak NLO ve PLO ile lenfovasküler alan invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. MLO değeri ile lenfovasküler alan invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sağkalımı değerlendirdikleri aynı çalışmada yüksek NLO ve PLO değerlerinin sağkalımda bağımsız gösterge olduğunu, MLO ile sağkalım arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (302). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde PLO ile lenfovasküler alan invazyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuş fakat NLO ve MLO ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sağkalım değerlendirildiğinde ise sadece ELO ile anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bacanakgil ve ark 247 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada endometrial hiperplazi ve endometrial kanser hastalarında NLO ve PLO gibi hematolojik belirteçlerin prediktif değerini araştırmışlardır. Anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalara yapılan endometrial küretaj sonrası 83 hastada endometrial adenokarsinom (grup 1), 64 hasta endometrial hiperplazi (grup 2) ve 100 kontrol grubu (grup 3) hastası incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarında endometriyal adenokarsinom grubu için NLO değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Optimal eşik değeri 4 alındığında, duyarlılık % 20.5, özgüllük % 99, pozitif prediktif değer (PPV) % 94.4 ve negatif öngörü değeri (NPV) % 60 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak anormal uterin kanama şikayeti ile başvuran hastalarda müdahaleden önce endometrial patolojileri ayırmada  $NLO > 4$  anlamlıdır (303).

Ethier ve ark 26 çalışmadan oluşan 10530 hasta ile yaptıkları sistematik derleme ve metaanalizde ovaryen, endometrial ve servikal kanser hastaları arasındaki tedavi öncesi NLO ile genel sağkalım ve nüksüz sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran yayınları tanımlamak için elektronik veri tabanları araştırması yapılmıştır. Sonuç olarak yüksek NLO jinekolojik kanserlerde azalmış genel sağkalım ve nüksüz sağkalım ile ilişkilidir ve prognostik değeri ovaryen, servikal ve endometrial kanserli hastalar arasında tutarlıdır. Bununla birlikte NLO'nun bir prognostik belirteç olarak kullanılması prospektif bir klinik çalışmada doğrulanmalıdır. NLO preoperatif ortamda halihazırda mevcut olan bir prognostik belirteçtir ve tedavi yönetimine ve immün güdümlü ve hedefe yönelik tedaviler üzerindeki etkisini yönlendirmeye yönelik rolü daha fazla araştırmayı gerektirmektedir şeklinde rapor etmişleridir (304).

Açıkgöz ve ark 639 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada preoperatif NLO ve PLO'nun endometrioid endometrial adenokanserli hastalarda servikal stromal invazyonu



predikte edip etmediğini incelemişlerdir. 118 kadında servikal stromal tutulumun mevcut olduğunu bulmuşlar ve bu hastalarda lenf nodu pozitifliğinin daha sık olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0,001$ ). NLO için 2,41 eşik değer alındığında servikal stromal tutulum varlığı için duyarlılık %62,7, özgüllük %60,1, pozitif prediktif değer %61,1, negatif prediktif değer %61,8 hesaplanmıştır. Çok değişkenli analizde artmış NLO servikal stromal tutulum için anlamlı bir prediktif değere sahipken, PLO ile servikal stromal tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (305). Bizim çalışmamızda da yine benzer bir sonuç olarak NLO' nun servikal stromal invazyonu göstermede prediktif olduğu fakat PLO' nun prediktif olmadığı bulunmuştur.

Templeton ve ark yaptıkları 100 çalışma, 40559 hastayı içeren bir metaanalizde solid tümörlerde preoperatif NLO ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yüksek NLO değerlerinin kısa sağkalım süresi ile ilgili olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda yüksek NLO değerlerinin jinekolojik kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (306). Bizim çalışmamızda ise NLO ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometrium adenokanserli hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerini incelediğimiz çalışmamızda preoperatif NLO ile servikal stromal tutulum, sitoloji pozitifliği, evre arasında anlamlı farklılık saptandı. 5 yıllık sağkalımda ise sadece ELO ile anlamlı ilişki saptandı. Bununla birlikte ELO' nun sağkalımı predikte etmesi ile ilgili daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrıca sırasıyla NLO, ELO ve PLO seviyeleri ile patolojik lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. MLO ile patolojik lenf nodu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Lenf nodu pozitif olan grupta NLO, ELO ve PLO değerleri daha yüksek saptandı. Çalışmamızda NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazı pozitif olan grupta yüksek saptanması literatürle uyumludur. ELO'nun lenf nodu metastazını predikte etmesi ile ilgili yine çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
3. Clarke SJ, Chua W, Moore M, Kao S, Phan V, Tan C, Charles K, McMillan DC (2011) Use of inflammatory markers to guide cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 90(3): 475–478.
4. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;29(6)106 dju124.
5. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* 2014;23 (1):31–9.
6. Li J, JiangR, LiuWS, Liu Q, Xu M, Feng QS, Chen LZ, BeiJX, ChenMY, Zeng YX (2013) A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 8(12): e83069.
7. Coussens LM, Werb Z. 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420:860–867.
8. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016).
9. Jamison PM, Noone AM, Ries LA, et al. Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:233.

10. Keshavarz H, Hillis SD, Kieke BA, Marchbanks PA. Hysterectomy (Accessed on February 26, 2016).
11. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
12. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
13. Woodruff JD, Pickar JH. 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; 170:1213.
14. Schiff I, Sela HK, Cramer D, et al. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982; 37:79.
15. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000402.
16. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
17. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989; 298:147.
18. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
19. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.

20. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.
21. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164.
22. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.
23. Furness S, University of Manchester, Manchester England, personal communication regarding unpublished data from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, 2009.
24. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94:256.
25. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739.
26. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:318.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
28. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618.
29. Mourits MJ, De Vries EG, Willemsse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.

30. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:237.
31. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007245.
32. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527.
33. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164.
34. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394.
35. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158.
36. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
37. Bandera EV, Williams MG, Sima C, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1117.
38. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, et al. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:67.

39. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18:732.
40. Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
41. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.
42. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 84:975.
43. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108:425.
44. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, et al. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:1115.
45. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127.
46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569.
47. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640.
48. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014; 311:806.

49. Ko EM, Walter P, Clark L, et al. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2014; 133:28.
50. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, et al. Body Size, Metabolic Factors, and Risk of Endometrial Cancer in Black Women. *Am J Epidemiol* 2016; 183:259.
51. Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000; 11:707.
52. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
53. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31:2607.
54. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
55. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989; 49:6828.
56. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
57. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
58. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.



59. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
60. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.
61. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
62. Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33:73.
63. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635.
64. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1195.
65. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108:613.
66. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:667.
67. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010; 126:208.
68. Berek JS, Hacker NF. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*, 6th edition, Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.

69. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180.
70. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:431.
71. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
72. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
73. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, et al. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005; 99:388.
74. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:470.
75. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23:4609.
76. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95.
77. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, et al. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:167.
78. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA* 2016; 315:68.
79. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125:89.

80. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107:159.
81. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29:2247.
82. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
83. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7.
84. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:1097.
85. Hornreich G, Beller U, Lavie O, et al. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 75:300.
86. Lavie O, Hornreich G, Ben Arie A, et al. BRCA1 germline mutations in women with uterine serous papillary carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 96:28.
87. Goshen R, Chu W, Elit L, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol* 2000; 79:477.
88. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92:521.
89. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.

90. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8:6.
91. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
92. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, et al. Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2007; 18:967.
93. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ, et al. Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:570.
94. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:434.
95. Loerbroks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007; 18:551.
96. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, et al. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* 2008; 122:634.
97. Sun Q, Xu L, Zhou B, et al. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:125.
98. Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:373.
99. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76:784.

100. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, et al. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19:428.
101. Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354:1586.
102. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005; 161:607.
103. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Womens Health (Lond)* 2010; 6:831.
104. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
105. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010; 24:345.
106. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50:1365.
107. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:234.
108. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320.
109. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.

110. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1797.
111. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:185.
112. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950.
113. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 1999; 81:539.
114. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:276.
115. Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, et al. Diabetes and endometrial cancer: effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br J Cancer* 2007; 97:995.
116. Zhang Y, Liu Z, Yu X, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* 2010; 117:41.
117. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3.
118. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003; 35:694.
119. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, et al. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:405.
120. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, et al. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.

121. Liang SX, Pearl M, Liang S, et al. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011; 128:763.
122. Winer I, Lehman A, Wactawski-Wende J, et al. Tubal Ligation and Risk of Endometrial Cancer: Findings From the Women's Health Initiative. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:464.
123. Felix AS, Brinton LA, McMeekin DS, et al. Relationships of Tubal Ligation to Endometrial Carcinoma Stage and Mortality in the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group 210 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
124. Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, et al. Impact of tubal ligation on routes of dissemination and overall survival in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013; 128:71.
125. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:23.
126. Tao MH, Xu WH, Zheng W, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006; 119:2142.
127. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95:385.
128. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R263.
129. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:1061.
130. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:580.e1.

131. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41:428.
132. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996; 41:419.
133. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651.
134. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.
135. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
136. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:130.
137. Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:931.
138. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96.
139. Tang NP, Li H, Qiu YL, et al. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:605.e1.
140. Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:397.
141. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132:3456S.



142. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
143. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129:1059.
144. Zhan B, Liu X, Li F, Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6:38398.
145. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM (Eds), Springer, New York 2010. p.360-361.
146. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135.
147. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York 1994. p.13.
148. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:804.
149. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1012.
150. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1102.

151. Skov BG, Broholm H, Engel U, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:33.
152. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 2008; 32:691.
153. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982; 49:2547.
154. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
155. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63:39.
156. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76:287.
157. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:930.
158. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190:462.
159. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005; 18:324.
160. Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MR, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113:2073.

161. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005; 103:2304.
162. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1160.
163. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
164. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006; 106:812.
165. Joiner AK, Quick CM, Jeffus SK. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34:40.
166. Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:678.
167. Allison KH, Upson K, Reed SD, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31:151.
168. Laas E, Ballester M, Cortez A, et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:205.
169. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1683.

170. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2015; 139:261.
171. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403.
172. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:365.
173. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28:788.
174. Endometrial Hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008; 98:45.
175. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.
176. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:145.
177. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460.
178. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:717.
179. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368.

180. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16:9.
181. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016).
182. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678.e1.
183. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197. Reaffirmed 2016.
184. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11:201.
185. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007; 105:801.
186. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012; 120:998.
187. Twu NF, Chen SS. Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000; 63:628.
188. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
189. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338.
190. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.

191. Dash RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45:835.
192. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
193. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8:6.
194. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
196. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18:400.
197. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf) (Accessed on January 18, 2012).
198. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
199. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
200. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol* 2017; 144:243.
201. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014. p.126, 150.
202. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, et al. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:3254.

203. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 84:975.
204. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
205. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 91:463.
206. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 107:190.
207. Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009; 115:142.
208. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.
209. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, 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; 262:530.
210. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008; 8:8.
211. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108:486.
212. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:546.

213. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009; 19:1529.
214. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86:28.
215. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1328.
216. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1265.
217. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585.
218. Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1501.
219. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010; 118:283.
220. Kalogera E, Scholler N, Powless C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124:270.
221. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:329.e1.
222. DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby GE 4th, et al. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111:412.



223. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:588.e1.
224. Walker JL, Piedmonte MR, Spirto NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:695.
225. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5337.
226. Janda M, Gebski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:1224.
227. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD006655.
228. Janda M, Gebski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:772.
229. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008; 111:41.
230. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:783.
231. Walker JL, Piedmonte MR, Spirto NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27:5331.

232. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003677.
233. Beck TL, Schiff MA, Goff BA, Urban RR. Robotic, Laparoscopic, or Open Hysterectomy: Surgical Outcomes by Approach in Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25:986.
234. Corrado G, Calagna G, Cutillo G, et al. The Patient and Observer Scar Assessment Scale to Evaluate the Cosmetic Outcomes of the Robotic Single-Site Hysterectomy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28:194.
235. Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, et al. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. *Gynecol Oncol* 2003; 88:404.
236. Beck TL, Morse CB, Gray HJ, et al. Route of hysterectomy and surgical outcomes from a statewide gynecologic oncology population: is there a role for vaginal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:348.e1.
237. Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2005; 96:362.
238. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol* 2001; 97:707.
239. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, et al. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. *Gynecol Oncol* 2017; 145:555.
240. Garg G, Gao F, Wright JD, et al. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:77.
241. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145:262.
242. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:592.e1.

243. Favero G, Anton C, Silva e Silva A, et al. Vaginal morcellation: a new strategy for large gynecological malignant tumor extraction: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2012; 126:443.
244. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3695.
245. Freij MA, Burbos N, Mukhopadhyay R, et al. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging. *Gynecol Surg* 2009; 6:251.
246. Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1388.
247. Bijen CB, Vermeulen KM, Mourits MJ, de Bock GH. Costs and effects of abdominal versus laparoscopic hysterectomy: systematic review of controlled trials. *PLoS One* 2009; 4:e7340.
248. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, et al. Prognosis of women with apparent stage I endometrial cancer who had supracervical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2017; 145:41.
249. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.
250. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1707.
251. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
252. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18:384.

253. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12:469.
254. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:405.
255. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506.
256. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
257. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714.
258. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244, the lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. Abstract, Society of Gynecologic Oncology, New Orleans, LA, March 2018. Abstract #11.
259. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014; 124:307.
260. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG* 2013; 120:384.
261. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132:38.
262. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2014; 132:28.

263. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165.
264. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109:11.
265. <https://gogmember.gog.org/manuals/pdf/surgman.pdf>.
266. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:905.
267. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005; 105:487.
268. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133:216.
269. AlHilli MM, Mariani A. Preoperative selection of endometrial cancer patients at low risk for lymph node metastases: useful criteria for enrollment in clinical trials. *J Gynecol Oncol* 2014; 25:267.
270. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, et al. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128:294.
271. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130:441.
272. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127:525.

273. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1375.
274. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (Accessed on February 22, 2018).
275. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:542.
276. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138:478.
277. Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1704.
278. Martinelli F, Ditto A, Bogani G, et al. Laparoscopic Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer After Hysteroscopic Injection of Indocyanine Green. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24:89.
279. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecol Oncol* 2012; 124:78.
280. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012; 125:531.
281. Tanner E, Puechl A, Levinson K, et al. Use of a novel sentinel lymph node mapping algorithm reduces the need for pelvic lymphadenectomy in low-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 147:535.

282. Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol* 2017; 147:541.
283. Baiocchi G, Mantoan H, Kumagai LY, et al. The Impact of Sentinel Node-Mapping in Staging High-Risk Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:3981.
284. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118:14.
285. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112:337.
286. Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:63.
287. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
288. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
289. In memoriam William Henry Daines Trubshaw 1908-1971. *S Afr J Surg* 1971; 9:172.
290. Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2012; 126:413.
291. Zaino R, Whitney C, Brady MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:355.

292. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94:456.
293. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:693.
294. Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985; 16:28.
295. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 128:761.
296. Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jul;226:25-29.
297. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Sari S, Tosun M. platelet indices may be useful in discrimination of benign and malign endometrial lesions, and early and advanced stage endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5397-400.
298. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, Ozsoy Z, Nacar M, Koseoglu D. Neutrophil-lymphocyte and platelet- lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci.* 2015 Mar;58(2):157-61.
299. Kadan Y, Calvino AS, Katz A, Katz S, Moore RG. Predictors for lymph nodes involvement in low risk endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2017 May;37(4):514-518.
300. Pergialiotis V, Oikonomou M, Damaskou V, Kalantzis D, Chrelias C, Tsantes AE<sup>4</sup>, Panayiotides I<sup>3</sup>. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Dec;47(10):511-516.
301. Li J, Lin J, Luo Y, Kuang M, Liu Y. Multivariate analysis of prognostic biomarkers in surgically treated endometrial cancer. *PLoS One.* 2015 Jun 24;10(6):e0130640
302. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, Begum N, Thacoor A, Green B, Sarveswaran J, Hutson R, Orsi NM. Preoperative neutrophil:



lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer*. 2015 Jul 14;113(2):311-20.

303. Bacanakgil BH<sup>1</sup>, Kaban I, Unal F, Guven R, Sahin E, Yildirim SG. Predictive value of hematological inflammatory markers in endometrial neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1529-1532.

304. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017 Jun;145(3):584-594.

305. Acikgoz AS, Cakmak B, Tuten A, Oncul M, Eskalen S, Demirkiran F, Arvas M, Guralp O. Can preoperative neutrophil lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict cervical stromal involvement in endometrioid endometrial adenocarcinoma?. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(1):20-24.

306. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 29;106(6):dju124.