

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLİ
OLGULARDA ALT UTERİN SEGMENT TUTULUMUNUN
ANJİYOLENFATİK İNVAZYON, SAĞKALIM VE EVRELEME
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. YAĞMUR SOYKAN

ANKARA
Ağustos-2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLİ
OLGULARDA ALT UTERİN SEGMENT TUTULUMUNUN
ANJİYOLENFATİK İNVAZYON, SAĞKALIM VE EVRELEME
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YAĞMUR SOYKAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. ANIL ONAN

ANKARA
Ağustos-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimimi borçlu olduğum, tezimin hazırlanmasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Anıl ONAN 'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu eğitim ve mesleki hayatımda hiçbir zaman destek ve sevgilerini benden esirgemeyen, tüm başarılarımla mimarı olan aileme, biricik kardeşim Dt. Y. Mustafa SOYKAN 'a

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Yağmur SOYKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2. Histopatoloji ve Patogenez.....	6
2.1.1. Histopatoloji	7
2.1.2. Patogenez.....	10
2.3. Risk Faktörleri.....	12
2.1.3. Tip 1 Tümörler	12
2.1.4. Tip 2 Tümörler	18
2.4. Klinik Özellikler Ve Tanı.....	19
2.4.1. Klinik Özellikler	19
2.4.2. Tanı.....	21
2.5. Evreleme ve Primer Tedavi.....	26
2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
Etik Kurul Onay Formu	61



TABLolar

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri	7
Tablo 2. Endometrial karsinomun WHO 2003 histoloji sınıflaması	8
Tablo 3. Endometrioid tümörler için risk faktörleri	12
Tablo 4. Hiperplazi tip ve kanser riskleri.	18
Tablo 5. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi	27
Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve cerrahi patolojik faktörler	34
Tablo 7. Lenf nodu metastazı açısından yaş, tümör çapı büyüklüğü, myometrial invazyon derinliğinin, lva ve tümör grade değerlendirilmesi	35
Tablo 8. İzole AUS tutulumu olan ve AUS tutulumu olmayan uterin korpus endometrioid tümörlerinin karşılaştırılması	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUS: Alt uterin segment

K- RAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LVAI: Lenfovasküler alan invazyonu

MLH1: MutL homolog 1

MSH2: MutS homolog 2

MSH6: MutS homolog 6

PMS1: Postmeiotic segregation increased 1

PMS2: Postmeiotic segregation increased 2

HNPCC: Hereditary non-polyposis colorectal cancer

IMA: Inferior mesenterik arter

FIGO: The international federation of gynecology and obstetrics

ACS: American chemical society

PTEN: Phosphatase and tension homolog

SERM: Selektif östrojen reseptör modulatörü

NSABD: National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project

PAP: Papanicolau

USG: Ultrasonografi

D&C: Dilatasyon küretaj

WHO: World health organization

ISGP: Institute on science for global policy/ International Society of Psychiatric Genetics

PIK3CA: Fosfatidylinositol 3 kinase

P53: Tumor protein 53

E-kadherin: Epitelial cadherin

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

TAH+BSO: Total abdominal histerektomi bilateral salpingoofektomi

BMI: Body mass index

MI: Myometrial invazyon

TM: Tumor

LN: Lenf nodu

LND: Lenf nodu diseksiyonu

Ort: Ortalama

Max: Maksimum

Min: Minimum

n: sayı

p: p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık

SS: Standart sapma

ark: arkadaşları

LNM: Lenf nodu metastazı

PLNM: Pelvik lenf nodu metastazı

PPLNM: Pelvik paraaortik lenf nodu metastazı

ÖZET

Amaç: Erken evre endometrioid tip endometrium kanserli olgularda uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon, sağkalım ve lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığının saptanması.

Materyal ve Metod: Çalışma Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 01 Ocak 2009 ile 15 Nisan 2017 tarihleri arasında *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde opere edilmiş* (total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi±lenf nodu disseksiyonu) *endometrioid tip endometrium kanserli evre 1a ve 1b olan* 98 hasta ile retrospektif klinik çalışma formatında gerçekleştirildi.

Endometrium kanseri nedeniyle opere olan (total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) , bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ± paraaortik lenf nodu disseksiyonu) Erken Evre Endometrioid Tip Endometrium Kanserli olgularda uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon, sağkalım ve evreleme üzerine etkileri açısından prediktif değere sahip olup olmadıklarına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 17(%17,3)'si Evre 1a iken, 65 (%66,3)'i Evre 1b, 7(%7,1)'si Evre 3c1, 8(%8,2)'i Evre 3c2 idi. Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 30(%30,6)'unda sadece pelvik lenf nodu disseksiyonu, 59(%60,2)'unda pelvik + paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılırken, sadece paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılan hasta yoktur. 76(%83,5) hastada lenf nodu metastazı saptanmazken, 7(%7,6) hastada sadece pelvik lenf nodu metastazı, 5(%5,4) hastada pelvik + paraaortik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 42(%42,9)'sinde myometrial invazyon derinliği ½'den az, 56(%57,1)'sında ½'den fazla olarak saptanırken; myometrial invazyon olmayan hasta yoktu. Myometrial invazyon derinliği ½'den fazla olan 56(%57,1) hastanın 25'inde alt uterin segment tutulumu mevcuttu, myometrial invazyon derinliği ½'den az olan 42(%42,9) hastada ise alt uterin segment tutulumu yoktu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,030). Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 43(%43,8)'ünde tümör çapı 4 cm'den küçük, 55(%56,1)'inde tümör

çapı 4 cm'den büyük olarak saptanmıştır. Tümör çapı 4 cm'den büyük 55(%56,1) hastanın 38'inde alt uterin segment tutulumu mevcuttu, tümör çapı 4 cm'den küçük 43(%43,8) hastada ise alt uterin segment tutulumu yoktu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ayrıca diğer prognostik faktörlerden olan; lenfovasküler alan invazyonu ($p=0,852$), tümör grade ($p=0,392$) ve yaş ($p=0,543$) ın alt uterin segment tutulumu ile ilişkisi olmadığı izlenmiştir.

Sonuç: Endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde alt uterin segment tutulumu olan hastalarda myometrial invazyon derinliği ($>1/2$) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, tümör çapı büyüklüğü ($>4\text{cm}$) ve pelvik lenf nodu tutulumu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca alt uterin segment tutulumu diğer prognostik faktörlerden LVAI, tümör grade ve yaş için belirleyici olarak izlenmedi.

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the predictability of lower uterine segment to angiolymphatic invasion, survival and lymph node involvement for early stage endometrioid endometrial cancer.

Materials and Methods: The study was performed retrospectively in Gazi University Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic including 98 patients who were operated at Gazi University Medical Faculty Gynecological Oncology Clinic from January 2009 to April 2017 (total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy ± lymph node dissection) and had diagnosed stage of 1a and stage 1b endometrioid type endometrial cancer.

The purpose of this study to evaluate the predictive value of lower segment involvement to survival, lymph node and angiolymphatic invasion in the cases which were operated (total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, bilateral pelvic lymph node dissection and paraaortic lymph node dissection) for early stage (stage 1a and 1b) endometrioid type endometrial cancer.

Results: The study includes 98 patients with endometrioid type endometrial cancer. In the study 17(17.3%) patients were stage 1a, 65(66.3%) patients were stage 1b, 7(7.1%) patients were stage 3c1 and 8(8.2%) patients were stage 3c2. In the study we performed an operation to 30 patients (30.6%) containing only pelvic lymph node dissection, 59 (60.2%) patients pelvic + paraaortic lymph node dissection and we do not have any patients who were operated including only paraaortic lymph node dissection.

In 7 (7.6%) patients, only pelvic lymph node metastasis and in 5 (5.4%) patients, pelvic + paraaortic lymph node metastasis were detected. None of 76 (83.5%) patient had lymph node metastases.

42 (42.9%) patients of the study had less than ½ myometrial invasion depth and 56 (57.1%) had more than ½ and we did not detect any patients who has not myometrial invasion.

We found 56 patients (57.1%) with a myometrial invasion depth greater than ½ and 25 of this patients had lower uterine segment involvement. 42 (42.9%) patients with less than ½ of the depth of myometrial invasion had no lower uterine segment involvement. The difference between the results was statistically significant ($p = 0.030$).

In 43 patients (43.8%) the tumor diameter was less than 4 cm and 55 (56.1%) had tumor diameter greater than 4 cm. Lower uterine segment involvement was detected in 38 of 55 (56.1%) patients with a tumor diameter greater than 4 cm. There was no lower uterine segment involvement in 43 (43.8%) patients with a tumor diameter less than 4 cm. This was also statistically significant ($p = 0.001$).

It was also observed that other prognostic factors; lymphovascular invasion ($p = 0.852$), tumor grade ($p = 0.392$) and age ($p = 0.543$) were not associated with lower uterine segment involvement.

Conclusion: Myometrial invasion depth more than 50% was statistically significant as a prognostic factor for lower uterine segment involvement in follow-up pathology results including the patients who were operated with lymph node dissection due to endometrium carcinoma. The size of tumor diameter (> 4 cm) and pelvic lymph node invasion was also found to be statistically significant for lower uterine segment involvement. Furthermore, lower uterine segment involvement was not an independent prognostic factor for LVAI, tumor grade, and age.

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadın üreme sisteminin en sık görülen malignitesidir ve meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında 53.630 yeni vaka olacağı ve hastalığa bağlı 8590 ölüm olacağı öngörülmüştür (2). Ülkemizde kadın kanserlerinde 4.; jinekolojik kanserlerde ise ilk sıradadır (3). Yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %2,6 olup, ortalama görülme yaşı 62'dir (4). Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %70-80'i tanı esnasında Evre 1'dir (5).

Endometrium kanserinin tanımlanmış iki klinikopatolojik alt tipi vardır: Östrojene bağımlı (Tip 1, endometrioid) ve Östrojen bağımsız (Tip 2, nonendometrioid).

Gelişmiş ülkelerde tanı alan endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir (6). Prognoz, nüks ve sağkalım esas olarak tümörün cerrahi evresine bağlıdır. Endometrium kanseri gelişimine sebep olan birçok risk faktörü bulunmaktadır, çoğunluğunu karşılanmamış östrojen ve nedenleri oluşturur. Bunlar arasında endometrial hiperplazi, polikistik over sendromu, obezite, nulliparite, infertilite, infertilite tedavisi öyküsü, erken menarş-geç menapoz, menapozda östrojen tedavisinin progesteronsuz kullanımı gibi uzun süreli östrojene maruziyet sebepleri endometrium kanseri risk faktörlerini oluşturur. Diyabet, hipertansiyon ve hipotiroidi gibi medikal durumların da endometrium kanseri ile birlikteliği gösterilmiştir. Östrojen maruziyetini azaltan ya da progesteron düzeyini arttıran durumlar (oral kontraseptifler ya da sigara kullanımı gibi) koruyucu etkiye sahiptir (1).

Endometrial kanserlerinin yaklaşık olarak %90'ı sporadik, %10 kadarı da genetik orjinlidir (7). Her iki alt tipin spesifik genetik değişiklikleri mevcuttur. Bu değişiklikler endometrioid tiplerde mikrosatellit instabilitesi ve *PTEN*, *PIK3CA*, *K-ras* ve *CTNNB1* (β -catenin) mutasyonları şeklindeyken; nonendometrioid tiplerde (daha çok seröz ve berrak hücreli tip) *p53* mutasyonu ve kromozomal instabilite şeklindedir (8).

MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 veya PMS2 gibi gen mutasyonları olan Lynch sendromlu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser; HNPCC) kadınlarda yaşam boyu endometrium kanser riski %40-60 artmıştır (9). Lynch sendromu ile ilişkili endometrium kanseri sporadik endometrium kanserine göre 2 dekat daha erken yaşta görülmektedir (10).

Endometrial kanser hastalarının %90'ında başlıca şikayet anormal vaginal kanama olup en sık postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal ve anovulatuvar premenopozal hastalarda intermenstrüel kanama ya da uzun süreli yoğun kanama durumlarında da şüphe duyulmalıdır.

Endometrial kanserden şüphe duyulan her hastadan endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi alınmalıdır. Pozitif endometrial biyopsi durumunda tanımlayıcı tedavi için planlama yapılır. Yaklaşık %10'luk yalancı negatiflik olasılığından dolayı ağır kanaması olan ya da endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan hastalarda genel anestezi altında fraksiyonel küretaj yapılmalıdır (11). Endometrium kanserinde myometrial invazyon ve grade en önemli prognostik faktördür. İnvazyon derinliği ve grade arttıkça ekstrauterin yayılım ve lenf nodu metastaz olasılığı artmaktadır. Yaş, histolojik tip, lenfovasküler alan tutulumu, servikal tutulum (evre 2), lenf nodu metastazı ve tümör boyutu diğer önemli prognostik faktörlerdir. Endometrium kanserli gençlerde, yaşlılara göre daha iyi prognoz beklenmektedir (12). Endometrium kanserli hastaların %70-80 'i tanı anında evre 1 dir. Evre 3 ve evre 4 kanser ise daha az görülür. Evre 1 endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım %90ların üzerindedir (13). Buna karşılık nonendometrioid tipte hastaların tanı alma yaşı ortalama 69 iken en az yarısında hastalık tanı anında korpus dışına yayılmış durumdadır. Beş yıllık sağkalım berrak hücreli tipte yaklaşık %62, seröz tipte %53'tür (14). Endometrium kanseri tedavisinde ilk yaklaşım cerrahidir. Cerrahi yaklaşım erken evrede total abdominal histerektomi – bilateral salpingooferektomi, seçili olgularda bilateral pelvik paraaortik lenfadenektomi-omentektomi ve ileri evrede debulking şeklindedir (13). Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektominin terapotik olarak yararlılığı tartışmalıdır (15).

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği ve Uluslararası Kanser Çalışma Biriminin ortak kararı sistemik lenfadenektomi uygulamasının lenf nodu biyopsi örneklemesine göre daha fazla yarar sağladığı yönündedir (16,17). Buna rağmen çoğu ülkede bu prosedür uygulanmamaktadır. Daha önceki protokoller; lenf nodu örneklemesini paraaortik bölgenin inferior mesenterik arterin (IMA) insersiyonunun olduğu yere kadar yapılmasını önerirlerdi. Son yapılan çalışmalarda önerilen protokol ise IMA üzerinden sol renal ven seviyesine kadar lenf nodu diseksiyonu yapılmasıdır. Bu alanda pozitif lenf nodu görülme oranı da daha fazladır (18,19). Cerrahi evreleme nodal metastazı tanımlamada en önemli methoddur. Standart bir cerrahi evreleme bize prognostik ve uygun tedavi yaklaşımlarında fayda sağlar. Lenf nodu metastazı endometrium kanserinin ekstrauterin olarak yayıldığı ilk alandır. Detaylı cerrahi evreleme ve nodal metastazlı hastanın tanımlanması; hastalığın prognozunu, yaygınlığını belirlemek ve hangi grup hastalara rekürrensi önlemek için adjuvan radyoterapi verip vermeyeceğimizi belirlemek için yapılmalıdır. Bu yaklaşım erken evre hastada gereksiz radyoterapi verilmesini önleyebilir (20,21).

Uterusun lenfatik drenajı 3 yolla olur ; 1) Pelvik lenf nodlarına 2) İnguinal bölge 3) İnfundibulopelvik ligament aracılığıyla paraaortik lenf nodları. Endometrium kanserinde lenf nodu metastazının sıklığı %7.7 -21 arasında değişmektedir. Bu oranın %3.3-12'sini sadece pelvik lenf nodu metastazı; %2.5-8.8 hem pelvik hem paraaortik metastazı; %0.7-2'de sadece paraaortik metastazı oluşturmaktadır. Yukarıdaki verilere göre pelvik lenf nodu tutulumu arttıkça paraaortik lenf nodu tutulumu da artmaktadır (22,23,24).

Endometrium kanseri tanısı alan hastalarda prognostik faktör olarak paraaortik lenf nodu metastazı en önemli tartışmalı konulardan biridir (22,24,25,26,27). Paraaortik lenf nodu metastazı %3.4 - 11.5 arasında değişir. Pelvik lenf nodu metastazı olan hastaların %28- 67'sinde eş zamalı paraaortik metastaz saptanmıştır. Bu görüşten yola çıkarak hastalara sadece pelvik lenfadenektomi yapmak; pozitif olan paraaortik lenf nodlarını gözden kaçırmamıza sebep olabilir (22,28). Bu sebepten dolayı pelvik lenf nodu metastazı saptanan hastada eş zamanlı paraaortik lenf nodu metastazı olabileceği yapılan araştırmalarda gösterilmiş olduğundan bu hasta grubuna ya adjuvan radyoterapi vermeli yada paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapmalıyız.

Kanser myometriyum dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için, myometrial invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını da artırmaktadır (29,30,31). Myometrial invazyon derinliğinin ekstrauterin yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi doğrulanmıştır (29). Myometrial invazyon saptanmayan hastaların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometrial invazyonu olan hastalar %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazına sahiptirler. Myometrial invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları da azalmaktadır. Genel olarak noninvaziv veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-90 iken; derin myometrial invazyonlu tümörlerde %60'tır. Myometrial invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5 mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5 mm'den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (32,33). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometrial kanserli hastalarda sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür (34,35). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2 tümörlü hastalarda myometriyumun yarısına invazyon yapmışlardan daha az) daha iyi belirlenir. Bu hastalar lenf nodu metastazı açısından %10 riske sahiplerken, tümör 2 cm olduğunda risk %18 dir. Tümörün 2 cm olduğu hastalar için sağ kalım %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64 bulunmuştur.

Endometrial karsinom uterin korpus ve fundustan kaynaklanır ancak vakaların % 3-6' sında alt uterin segment (AUS) tutulumu gözlenir (36).

AUS kaynaklı tümörler uterin korpus ve serviks arasında bulunur ve bu iki bölümün de histolojik özelliklerini gösterir. Bundan dolayı bazen ileri tetkik ve prognoz için primer tümörün saptanması gerektiğinde uterin korpus ve servikal adenokarsinomların ayırıcı tanısını zorlaştırır (37). AUS' ten kaynaklanan veya AUS'i de içeren tümörler; aynı zamanda ince mukozal ve myometrial tabakaları ile uterin korpus tümörlerinden; östrojene zayıf hormonal yanıtından dolayı farklılık gösterir (38).

Bazı raporlarda, AUS karsinomu tip I endometriyum kanserinin özellikleri taşımamaktadır ancak AUS'in ince endometrial tabakasına ve östrojene zayıf bir endometrial yanıtından dolayı olduğu düşünülen tip II karakteristiklerini gösterme eğilimindedir (39). Klinik olarak, tip I olguların, düzensiz menstrüasyon, karşılanmamış

östrojen, nulliparite, infertilite ve PCOS (polikistik over sendromu) sıklığı ile karakterizedir. Buna karşılık, tip II vakalar östrojen ve progesteron reseptörlerinin zayıf ekspresyonunu ve p53 mutasyonu gösterir ve AUS karsinoması ile benzer özellikler gösterir (40, 41-44).

AUS karsinomunun endometriyal tabakası, hücre dağılımı ve histokimya bakımından endometriyuma benzer ancak endometriyumun hacmi AUS' te daha küçük olma eğilimindedir (45). Endoservikal mukoza histolojik olarak AUS endometriyumuna kademeli olarak geçiş yaptığı için; endoservikal ve endometrial epitelyal özellikler AUS'te kombinasyonlar gösterir.

AUS kaynaklı endometrium kanseri olguları nadir olduğu için, az sayıda çalışma AUS tümörlerinin özelliklerini uterin korpus kaynaklı tümörlerle karşılaştırmıştır. AUS tutulumunun endometrium kanserinde prognostik bir faktör olarak etkisi üzerine çelişkili raporlar bulunmaktadır.

Örneğin evre 1 endometrial kanseri olan 481 hastalık geniş bir çalışmada hastaların %46,4 ünde alt uterin segment tutulumu vardır. Bu çalışmada alt uterin segment tutulumunun sağkalımı azaltmakla ilişkili olduğu raporlanmıştır (46).

Diğer yandan evre1 endometrium karsinomunda Disaia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sadece fundustaki tümörde nüks oranı %13 bulurken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında nüks oranının %44 olduğu gösterilmiştir (47).

Biz bu çalışmada erken evre endometrioid tip endometrium kanserli olgularda uterus alt segment tutulumunun lenf nodu tutulumu, anjiyolenfatik invazyon ve sağkalım üzerine etkilerinin incelenmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2012 yılında dünyada 320.000 kadın uterin kanser tanısı almıştır (1). Gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin 100.000'de 12.9 insidans ve 100.000'de 2.4 mortalite oranı ile en sık görülen kanseridir (48). Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 100.000 'de 5.9 insidans ve 100.000 de 1.7 mortalite oranı ile 2. Sırada yer alır (48).

Ülkemizde endometrium kanseri meme, tiroit, kolorektal ve mide kanseri takiben 5. sırada yer almaktadır ve ülkemizde endometrium kanseri insidansı 3787 (6,1/100,000), mortalite ise 951 (2,9/100,000) olarak bulunmuştur (49,50). Genellikle bir ileri yaş hastalığı olup olguların çoğunluğu postmenopozal dönemde tanı alırlar. Ortalama görülme yaşı 61 olup, en sık görülen yaş aralığı 55 ile 64 yaş arasındadır (51).

Bir kadında yaşam boyunca endometrium kanseri gelişme riski kabaca %2.6 oranındadır (51). Endometrium kanserli kadınların büyük çoğunluğu erken evrede tanı alırlar ve %68 uterusa sınırlıdır. Komşu organlar ve lenf noduna metastaz %20 oranındadır. Uzak metastaz ise %8 oranında görülür (51). Endometrium kanserlerinin en sık görülen patolojik tipi endometrioid tip adenokarsinomdur. Beş yıllık sağkalım erken evrede tanı alan hastalarda %90 civarında iken, ileri evrede bu oran %20'ye düşmektedir (52).

2.2. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrial karsinomlar içinde insidans, östrojene yanıt ve prognoz açısından farklılıklar gösteren iki histolojik alt tip mevcuttur (53,54);

Tip 1: Endometrioid histolojide grade 1 ya da 2 tümörleri içerir; tüm endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozludur, östrojene duyarlıdır ve endometrial bir neoplazi zemininde gelişmişlerdir (basit ya da kompleks atipili endometrial hiperplazi).

Tip 2: Endometrial kanserlerin %10-20'sini oluşturur. Grade 3 endometrioid tümörleri ve ek olarak, endometrioid histolojide olmayan tümörleri içerir (seröz, berrak hücreli, müsinoz, skuamöz, tranzisyonel hücreli, mezonefrik ve andiferansiye). Bu tümörler genellikle yükek grade'li, kötü prognozlu, östrojene yanıtı tam ortaya konamamış tümörlerdir ve prekürsör lezyon nadiren ortaya konur.

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserlerinin klinik ve moleküler özellikleri

	Tip 1 endometrial karsinom	Tip 2 endometrial karsinom
Yaş	55-65y	65-75y
Klinik	Karşılanmamış östrojen Obezite Hipertansiyon Diyabet	Atrofi
Öncü lezyon	Endometrial intraepitelyal neoplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Non-neoplastik endometrium	Endometrial hiperplazi	Atrofik endometrium
Klinik	Düşük grade, evre Yavaş progresyon Daha iyi prognoz	Yüksek grade, evre Kötü prognoz
Morfoloji	Endometrioid	Non endometrioid
Moleküler genetik	PTEN İnaktivasyonu KRAS Mikrosatellit İnstabilitesi β -katenin PIK3CA	P53 Her2/neu P16INK4A E-kadherin Genetik instabilite

2.1.1. Histopatoloji

Endometrium kanseri genel olarak endometrial gland ve endometrial yüzeyden gelişmekle beraber, endometrial polip zemininden de gelişebilmektedir. Endometrium karsinomu sıklıkla fundustan köken alır. Endometrial kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriumu kaplayacak şekilde diffüz olarak gelişebilir. Yüksek dereceli endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinom ayrımı

genellikle sınırlı bir immünohistokimyasal çalışma üzerinden yapılır. 5 yıllık sağ kalım en yüksek %91.2 ile adenoakantomda, sonrasında % 74.1 ile endometrioid tiptedir. En kötü 5 yıllık sağ kalım ise %27 ile seröz papiller karsinomda izlenmiştir.

Endometrial kanserler histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliği (ISGP)'nin sınıflamalarına göre ayrılır.

Tablo 2.Endometrial karsinomun WHO 2003 histoloji sınıflaması

Histolojik tip	Yüzdesi
1.Endometrioid adenokarsinom • Skuamoz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom • Silialı adenokarsinom • Sekretuar adenokarsinom • Villoglanduler adenokarsinom • Diğer	75-80
2.Müsinöz adenokarsinom	1
3.Seröz adenokarsinom (Uterin papiller seröz karsinom)	5-10
4.Şeffaf hücreli adenokarsinom	5
5.Mikst adenokarsinom	<1
6.Skuamoz hücreli karsinom	<1
7.Transizyonel hücreli karsinom	<1
8.Küçük hücreli karsinom	<1
9.Andiferansiye karsinom	<1

2.1.1.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomun bu en sık görülen tipinde endometrioid büyüme paterni mevcuttur (vakaların %70-80'i). Endometrioid karsinomların çoğu iyi diferansiye,

gland formasyonu gösteren neoplazilerdir. Endometriümda invazyonu belirlemek güçtür; ve araya giren stroma görülmeksizin peşpeşe glandların izlenmesi ya da kribriform büyüme paterni çoğu kez invazyon lehine yorumlanan özelliklerdir.

Endometrioid karsinomlar iyi diferansiasyondan, az –solid diferansiasyona kadar uzayan geniş bir spektrum içerebilir. Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) tümörde skuamöz alanlar dışında izlenen solid büyüme alanlarının miktarına göre histolojik derecelendirme belirlemiştir (55).

Endometrium Karsinomunda FIGO'nun Grade Tanımlaması-1989

Diferansiasyonun histopatolojik derecesi

Grade 1: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri < % 5

Grade 2: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 5 - 50

Grade 3: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri > % 50

(1) Yapısal grade ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade'i 1 puan yükseltir.

(2) Seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom ve skuamöz adenokarsinomda nükleer gradeleme kullanılır.

(3) Skuamöz diferansiasyonlu adenokarsinomlarda grade, glandüler komponentin nükleer gradine göre yapılır.

2.1.1.2. Seröz ve Berrak Hücreli Karsinom

Seröz ve berrak hücreli karsinomlar genellikle endometrioid karsinomlardan daha ileri evrede kendilerini gösteren son derece agresif tümörlerdir. Myometrial ve vasküler invazyon daha sıktır ve metastaz bunların yokluğunda bile görülebilir. Bu alt tipler endometrial kanserlerin sırasıyla %1-5 ve %5-10'unu oluşturur. İkisi de yüksek dereceli kabul edilir ve endometrioid karsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir (56).

Seröz karsinomlar overin seröz karsinomuna benzer kompleks papiller yapıya sahiptir ve her zaman dikkat çeken nükleer atipi görülür; Psammoma cisimleri izlenebilir.

Berrak hücreli karsinomlar tubulokistik, papiller ya da solid paternlerle karakterizedir. Seröz karsinomlardan farklı olarak Psammoma cisimleri çok daha az görülür. Glikojen varlığına bağlı olarak sitoplazmaları berraktır. Bazı patologlar neoplaziyi berrak hücreli olarak sınıflamak için %50' lik berrak hücre görünümü gerektiğini belirtirken (57), bazıları için bu oran en az %25' tir (58,59).

Myometrial invazyon berrak hücreli ve seröz karsinomların yaklaşık %80'inde mevcuttur.

2.1.1.3. Mikst Karsinomlar

Hem endometrioid hem seröz pattern gösteren mikst karsinomlar da görülebilir. Eğer karsinomun %50 ya da fazlasında seröz komponent varsa seröz olarak, %10-50 arası seröz komponent varsa mikst karsinom olarak sınıflandırılır. Mikst karsinomların prognozu hasta sayısının azlığından dolayı tartışmalı olup, tedavi yaklaşımı seçiminde dikkatli olunmalıdır (60-62).

Skuamoz hücreli karsinom, endometrial karsinomların %1'inden azını oluşturmaktadır, endometrioid tümörün skuamoz farklılaşma gösteren varyantından ve primer serviks skuamoz hücreli karsinomun endometrial yayılımından ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Endometrial karsinomun diğer nadir görülen tipleri transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve andiferansiye karsinomdur.

2.1.2. Patogenezi

Endometrial karsinomun moleküler patogenezi her histolojik alt tip için farklıdır.

2.1.2.1. Endometrioid Karsinom

Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi (intraepitelyal neoplazi) ve daha genç hasta yaşıyla ilişkilidir. Bu karsinomların

hormonal faktörler ve mutajenik olayların kombinasyonları sonucu oluştuğu düşünülür. Endometrial epiteldeki gen ekspresyonu hormonal faz ile değişiklik gösterir (63); sekretuar endometriumda en fazla eksprese edilen gen grupları endometrial karsinomda düşük düzeydedir. Genetik ekspresyon profilinden yola çıkılırsa bu neoplaziler sekretuardan çok proliferatif epitele benzemektedirler. Bu durum progesteronun anti-neoplastik etkilerini kısmen açıklayabilir (64).

Endometrioid neoplazilerde (intraepitelyal neoplazi/hiperplazi ve endometrioid karsinom) tanımlanan ve sık görülen genetik anormallikler mikrosatellit instabilitesi, K-ras ve PTEN mutasyonları ve DNA mismatch tamir defektlerini içerir (65-67). p53 mutasyonları nadirdir; tip 1 karsinomlarda geç dönemde, tip 2 karsinomlarda ise erken dönemde ortaya çıkar ve bu iki endometrial karsinom tipinin progresyon özelliklerinin ortaya çıkmasında kısmi rol oynuyor olabilir (66). Epigenetik alanındaki keşiflerin klinik uygulamaları endometrial karsinomun önlenmesi tanısı ve tedavisinde önemli hale gelebilir (68).

2.1.2.2. Nonendometrioid Histoloji

Endometrioid histolojiden farklı olarak, nonendometrioid karsinomlar genellikle p53 mutasyonlarıyla birliktelik gösterirler, ki bu durum anormal p53 proteini birikimine ve yüksek Ki-67 etiketlemesine neden olur (69-72). Bu karsinomların diğer çelişen özellikleri nondiploid karyotip ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu (c-erbB-2) overekspresyonudur (73).

Seröz karsinomların endometrial atrofi zemininde, yüzey epitelinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen bir lezyon olan “Endometrial İntraepitelyal Karsinom” (EIC) geliştiğine inanılmaktadır (65).

Berrak hücreli karsinomlar için ise tanımlanmış herhangi bir prekürsör lezyon ya da epidemiyolojik risk faktörü yoktur. Varsayılan bir prekürsör lezyon mevcuttur ancak konfirmasyon için daha çalışmaya ihtiyaç var görünmektedir (74). Bu karsinomlar gen ekspresyon profili bakımından belirgin bir patern gösterirler (75). Genellikle östrojen ya da progesteron reseptörü eksprese etmezler ve seröz karsinoma kontrast olarak p53 mutasyonu içermezler.

2.3. Risk Faktörleri

2.1.3. Tip 1 Tümörler

Endometrioid endometrial tümörler östrojene duyarlıdır ve bu hastalık için ana risk faktörü endojen ya da eksojen östrojene progestin olmaksızın uzun süreli maruziyettir (76). Diğer risk faktörleri obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi durumları içerir. Endometrioid tümörler için risk faktörleri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 3. Endometrioid tümörler için risk faktörleri

Risk faktörü	Relatif risk
Artan yaş	50-70 yaş arası kadınlarda % 1.4
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	Bilinmiyor
Geç menopoz (55 yaştan sonra)	2
Nulliparite	2
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)	3
Obezite	2-4
Diabetes mellitus	2
Östrojen salgılayan tümör	Bilinmiyor
Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser)	Yaşam boyu risk %22-50
Cowden sendromu	Yaşam boyu risk %13-19
Ailede endometrium,over,meme yada kolon kanseri öyküsü	Bilinmiyor

Smith ve ark. Amerikan Kanser Cemiyeti Endometrial Kanserde Erken Tanı Kılavuzları 2001 güncellemesinden uyarlanmıştır.

Eksojen östrojen maruziyeti postmenopozal östrojen terapisi ya da tamoksifen yoluyla gerçekleşebilirken, endojen östrojen maruziyeti obezite, anovulatuvar menstrüel sikluslar ya da östrojen salgılayan tümörlere bağlı olarak gelişebilir.

2.1.3.1. Uzun süreli karşılanmamış östrojene maruz kalma

Karşılanmamış östrojen eksojen olabileceği gibi endojen de olabilir. Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometrium kanser riskini artırır. Patogenetik olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (77,78). En sık rastlanan tipi karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu "östrojen bağımlı" tümörler daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve hiperöstrojenizm ile birlikte olmayan tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptirler. Diğer endometrium karsinomu tipi, endometriumu stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden oluşan bu kanserler patolojik olarak endometrial hiperplazi ile birlikte değildirler, ancak atrofik endometrium zemininde gelişebilirler. Bunlar daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu "östrojen-bağımlı olmayan" tümörler daha yaşlı postmenopozal zayıf kadınlarda görülme eğilimindedir ve orantısız olarak Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir (79). Menopoza genç bir yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesiyle endometrium daha uzun bir süre ekzojen östrojen stimülasyonunu maruz kalır. Karşılıksız östrojenin iki yıldan fazla kullanılmasıyla endometrium kanser gelişme riski 2-3 kat artmakta, tedaviye progestasyonel ajanların eklenmesi ile risk artışı olmamaktadır (80,81). Endojen östrojen maruziyeti; obezite varlığında, kronik anovulasyonda (polikistik over sendromunda olduğu gibi) ve östrojen salgılayan granüloza-teka hücreli neoplazilerde gelişebilir. Böylece obezite, geç menopoz ve ekzojen östrojen kullanımı gibi majör risk faktörleri ve infertilite, anovulatuvar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi minör risk faktörlerinin hepsi, teorik ve açık olmayan bir şekilde "endometrial kavitenin artmış östrojen uyarımı" şeklindeki ortak bir noktada birleşmektedir.

2.1.3.2. Obezite

Endometrium karsinomu ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. Ekstraglandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometrium karsinomu oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (82,83,84,85). Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir (86). Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Obezitenin derecesiyle paralel olarak östrojen biyoyararlanımında artış söz konusudur.

2.1.3.3. Erken Menarş - Geç Menopoz

Yapılan prospektif çalışmalarla ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir (86). Kaplan ve Cole yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada; 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometrium karsinomu riskinin 2,4 kat arttığını göstermişlerdir (87). Bu durum, endometriyal kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. Olasılıkla daha çok anovulatuvar siklusa neden olmaktadır . Ayrıca bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş olanlarda, endometrium kanseri riskinin 1,6 kat arttığı bulunmuştur (88).

2.1.3.4. Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengelemesi ve endometriumu proliferatif etkiden uzak tutması sonucu gebelik sayısı arttıkça endometrium kanseri sıklığının düşmesi beklenebilir. Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Meme kanserinde olduğunun aksine endometriyal kanser ilk doğumun yapıldığı yaşla bağlantılı değildir (89). Bununla birlikte son doğumdaki geç yaşın bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir (90).

2.1.3.5. Diyabet

Diyabetik kadınlarda endometrium kanserinin 2.8 kat arttığı iddia edilmiştir, ancak istatistiki olarak kanser için risk faktörü değildir. Kaplan ve Cole'nin çalışmalarında, anormal glukoz toleransı varlığında riskin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir (87). Frick ve ark. hastaların % 5-41'inde anormal glukoz toleransı saptamıştır. Endometrium kanseri-diyabet ilişkisi etiyolojik bir gösterge değil, önemli bir tarama göstergesidir.

2.1.3.6. Polikistik over sendromu ve hormon salgılayan tümörler

Artmış endojen östrojen seviyelerine sahip kadınlar artmış endometriyal kanser riskine sahiptir. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (91,92). Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistik over sendromu ile endometriyum kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır (77). En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli tümörlerdir. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans %3.5 - %27 arasında değişmektedir. Endometrium karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Diddle, 1189 adet granüloza - teka hücreli tümör serisinde %35 oranında endometrium hiperplazisi ve %6 oranında endometrium kanseri tespit etmiştir. Larson ise postmenopozal dönemdeki granüloza-teka hücreli tümör tespit edilen bir grup hastada %10.3 oranında endometrium kanseri bulunduğunu bildirmiştir (93).

2.1.3.7. Eksojen Östrojen

Östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda görülen endometriyal kanser olguları ilk olarak 1960'larda yayınlanmıştır (94). Günümüze kadar yapılan olgu-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyal kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1.4 - 10 kat oranında artış göstermektedir (95). Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometrium kanseri riskinin 2.3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir (96).

2.1.3.8. Sigara

Daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometrial kanser görülme riski azalmaktadır (97,98). Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın etkisi menstrüel durum veya eksojen östrojen alımından bağımsız izlenmiştir. Vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında ise, en yüksek düşüş vücut ağırlığı en yüksek grupta görülmüştür (99).

2.1.3.9. Oral kontraseptif kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometrium kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (100). Bir çok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometrial kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (101). Stanford ve arkadaşları, endometrium karsinomu rölatif riskini 0,4 bulmuşlardır (102).

2.1.3.10. Herediter ve aile öyküsü

Endometrium karsinomunda herediter ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, endometrial kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir (103,104). %10 kadarı genetik orjinlidir. İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların % 15'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. HNPCC genlerinde bir mutasyonu olan bir kadında genellikle 50 yaş öncesinde endometrial kanser görülmektedir (105,106). Bu kişilerin hayatları boyunca endometrial kanser geliştirme riski %22-50'dir. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCK) için riski olan yada HNPCK'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi ile endometrial kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (107).

2.1.3.11. Tamoksifen

İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojen olarak nitelendirilse de, bazı dokularda zayıf östrojenik etki gösterir. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum üzerinde ise stimülatör etkiye sahiptir. 1980'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifene bağlı olarak gelişen endometrial kanserler 1985'de rapor edildi (108). NSABD (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) randomize bir çalışma ile tamoksifen kullanımı ile endometrial karsinoma riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi differansiye ve survilerinin yüksek olduğu ortaya kondu (109). Tamoksifen kullanan hastalarda yıllık rutin jinekolojik muayene yapılıp, PAP smear alınması ve transvajinal USG yardımıyla taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biyopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

2.1.3.12. Endometrial hiperplaziler

Endometrial hiperplazi progestagenlerle karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenik stimülasyona bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan "proliferatif endometrium" zemininde gelişirler. Anormal uterin kanamaya neden olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu ortaya çıkabilmeleri ve endometrium karsinomu ile birlikte veya öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar.

Yapılan genetik çalışmaların neticesinde endometrial kanserin öncül prekürsörleri, atipili kompleks endometrial hiperplazi gibi, monoklonal olarak tanımlanmıştır ve genetik olarak da ilişkili olduğu saptanmıştır. Zeillinger ve ark. yaptıkları çalışmalar neticesinde 8. kromozomun kısa kolundaki delesyon sıklıkla endometrial hiperplazi ve kanser örneklerinde görülmüştür ve bu delesyonlar endometrial kanser gelişimi için erken belirteçler olarak önerilmişlerdir (110). Endometrial hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi, histeroskopi, doppler ve üç

boyutlu ultrasonografi kullanılmakla beraber, endometrial hiperplazinin kesin tanısı D&C ve endometriumun patolojik incelenmesiyle yapılabilir.

Tablo 4. Hiperplazi tip ve kanser riskleri.

Hiperplazi Tipi	Kansere İlerleme
Basit (kistik, atipisiz)	% 1
Kompleks(adenomatöz, atipisiz)	% 3
Atipik Basit (kistik, atipili)	% 8
Kompleks (adenomatöz, atipili)	% 29

WHO ve ISGP'nin kabul ettiği hiperplazi sınıflaması ve (Kurman ve ark. 1985) kansere dönüşüm oranları

Atipik hiperplazi sitolojik atipiyi yansıtmaktadır, eşlik eden glandüler yapıya bağlı olarak basit ya da kompleks olarak sınıflandırılır. Sitolojik atipi kriterleri içerisinde polaritesini kaybetmiş değişik şekil ve büyüklüklerde geniş nukleuslar, artmış çekirdek sitoplazma oranı, belirgin nukleolus ve parakromatin berraklaşmalı düzensiz kümeleşme gösteren kromatin bulunur (111,112). Endometrial kavitenin küretajı sonucu alınan biyopside kompleks atipili hiperplazi saptanan olguların %17-43'ünde histerektomi sonrası yapılan biyopside iyi diferansiye adenokarsinom saptanmaktadır (113).

Sitolojik atipi mevcut ise fertilitenin devamı gerekli olmadıkça uygun tedavi histerektomidir (114). Ayrıca atipik endometrial hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan olgularda operasyon esnasında frozen-section yapılmasını öneren çalışma da mevcuttur (115).

2.1.4. Tip 2 Tümörler

Tip 2 endometrial kanserler geleneksel olarak birkaç yönden tip 1 kanserlerden ayrılırlar. Bunlardan bazıları iyi anlaşılmişken bazıları halen tartışmalıdır (116,117).

Çoğu çalışmada tanı anındaki ortalama yaş tip 2 tümörlerde daha fazladır (118). Bununla birlikte, 1 milyondan fazla Norveçli kadını kapsayan ve 25 yıl süren bir

prospektif çalışmada 992 tip 2 kanserli kadın bildirilmiş ve ortalama tanı yaşı hem tip 1 hem tip 2 kanser grubunda 65 olarak bulunmuştur (119).

Obezite tip 1 kanserler için bilinen bir risk faktörüdür ancak tip 2 kanserle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (116). Ancak, obezitenin tüm endometrium kanser tipleri için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (119,120). Örneğin, yukarıda bahsedilen Norveç kohortunda obezite her iki tümör tipi için artmış riskle ilişkili bulunmuş ancak tip 1 ile ilişkisi daha fazla olarak raporlanmıştır (119).

Tip 2 tümürlü kadınlar nullipardan çok paröz olma eğilimindedirler (121,122).

Tip 2 kanserler tip 1 kanserlerden farklı bir ırksal dağılım gösterirler. Endometrium kanseri olan kadınlara bakıldığında siyahlarda tip 2 tümörlerin beyazlara göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (117, 123). Bu durum endometrium kanseri olan siyah kadınların beyaz kadınlara göre daha kötü olan prognozlarına katkıda bulunuyor olabilir (124,125).

2.4. Klinik Özellikler Ve Tanı

2.4.1. Klinik Özellikler

Endometrium kanseri tipik olarak postmenopozal kadınlarda ve premenopozal dönemin ileri evrelerindeki kadınlarda anormal uterin kanama olarak kendini gösterir. Zaman zaman anormal uterin kanama şikayeti olmayan kadınlarda da anormal servikal sitoloji bulgusu sonucu tanı konur. Endometrial neoplazi (hiperplazi ya da karsinom) şüphesi semptomlar, yaş ve risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak oluşur. Anormal uterin kanama endometrium kanseri olan hastaların %75-90'ında mevcuttur (126,127). Kanama miktarı kanser riski ile korelasyon göstermez.

Farklı hasta popülasyonları için aşağıdaki kanama paternleri endometrial değerlendirmeyi gerektirir.

Postmenopozal kadınlarda damlama ya da lekelenme şeklinde dahi olsa her türlü kanamada endometrial inceleme gereklidir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken; %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir (128-130).

45 yaşından büyük premenopozal kadınlarda, ovulatuvar kadınlardaki intermenstrüel kanama, 21 günden daha sık aralıklarla olan düzenli kanama, total hacmi 80 ml'yi aşan kanama ve 7 günden uzun süren kanamalar incelemeyi gerektirir. Ek olarak 6 aydan daha uzun süren amenore dönemleri tarifleyen anovulatuvar kadınlarda da endometrial neoplaziden şüphelenilmelidir. Endometrial kanser vakaları içinde %19'u 45-54 yaş arası kadınlarda görülürken, 35-44 yaş arasında bu oran %6'dır.

45 yaşından küçük kadınlarda, persiste eden, karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü sonrasında ortaya çıkan (obezite ya da kronik anovulasyon), medikal tedaviyle önüne geçilememiş ya da Lynch sendromu gibi endometrial kanser riskinin yüksek olduğu bir durumu mevcut olan hastalarda endometrial inceleme gereklidir

45 yaşın, endometrial neoplazi araştırması planlanırken eşik olarak kullanılması endometrial hiperplazi ya da kanserin bu yaştan önce anlamlı olarak düşük görüldüğünü bildiren literatür ile desteklenmektedir (131). Bu yaş eşiği ayrıca ACOG tarafından yayınlanan kılavuzlarla da tutarlılık göstermektedir.

Genel olarak bakıldığında anormal uterin kanamalar çoğunlukla benign nedenlere bağlı görülmektedir. Bununla birlikte endometrial neoplazi riski göz önüne alındığında her anormal uterin kanama, özellikle postmenopozal kanama ileri tetkik gerektirir.

Bazı servikal sitoloji bulguları da endometrial neoplazi ile ilişkilidir. Servikal sitolojilerinde adenokarsinom, atipik glanduler hücreler ya da endometrial hücrelerin varlığı raporlanan hastalar endometrial neoplazi açısından değerlendirilmelidir.

Bazen başka endikasyonlarla yapılan ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tesadüfen endometrial kalınlaşma görülebilir. Bu gibi durumlarda endometriumun ileri incelemesi gerekebilir.

Benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerde de bazen endometrial hiperplazi ya da kanser tespit edilebilir. Histerektomi öncesi anormal uterin kanama semptomu görülen tüm kadınlara bu nedenle endometrial örnekleme yapılmalıdır. Endometrial neoplazinin preoperatif dönemde tespit edilmesi cerrahi planlamaya önemli katkıda bulunur.

2.4.2. Tanı

Endometrium karsinomu tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülür. Ancak hastaların %35' inde obezite ve hiperöstrojenizm belirtileri yoktur.

Fizik muayene dahil gerekli tüm tanı yöntemleri kullanılarak endometrium kanseri olmadığı ispatlanması gereken bazı klinik durumlar vardır: Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar, pap smearlerinde endometrial hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar, menometroraji veya intermenstrüel kanaması bulunan perimenopozal hastalar ve özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı hastalar.

Endometrial kanser şüphesi olan hastada, endometrial biyopsi endometrium kanserini dışlamak ve tanı koymak için en iyi seçenektir. Endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj işlemlerinden sonra yapılan histereskopi tanısal doğruluğu artırabilir (132,133).

İleri evrelerde asit, karaciğer ve omentum metastazı olmadıkça abdominal muayene genelde negatiftir. Bazen uterus hematometra nedeniyle pelvisten orta hatta yükselen yumuşak kitle şeklinde tesbit edilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vaginal kanama nedenlerini ekarte etmek için vulva/vagina ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Uterus global olarak büyük olabilirse de genelde normal boyuttadır. Tuba uterinalar, overler ve cul-de-sac'ın değerlendirilmesi için rektovaginal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bu bölgelere endometrium kanseri metastazları olabilir. Bunun yanında granüloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri tesadüfen birlikte bulunabilirler.

Pelvik anatomiye değerlendirmede, pelvik ve paraaortik bölgedeki büyümüş lenf nodlarının görüntülemede, karaciğer ve akciğerdeki uzak metastazı saptamada bilgisayarlı tomografi faydalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) zellikle myometrial invazyonu ve alt uterin segment veya servikal tutulumu göstermede faydalıdır. MRI, fertilitte koruyucu cerrahi yapılması planlanan hastalarda bize yardımcı olur (132,133).

Metastazların sık rastlandığı bölgelere özellikle dikkat edilmelidir. Periferel lenf nodları ve meme özenle değerlendirilmelidir (134).

Endometrial kanserin tanısında kullanılan teknikler:

KESİN TEKNİKLER

- Dilatasyon ve Fraksiyone küretaj

SİTOLOJİK DEğERLENDİRME

- Servikovaginal papanicolaou smear
- Endometrial fırça
- Endometrial lavaj

DÖRT KADRAN BİYOPSİ

- Novak kret

HİSTOLOJİK ÖRNEKLEME CİHAZLARI

- Vabra aspiratör
- Pipelle

ENDOSKOPIK TEKNİKLER

- Histeroskopi

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- Ultrasonografi (vaginal yada abdominal)
- Salin infüzyon sonografi
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans

Klinik kuşku olması durumunda; evre 2, 3, 4 olduğu düşünülen vakalarda sistoskopi, proktosigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılmalıdır.

Endometrial hiperplazi ya da kanser şüphesi olan reproduktif çağıdaki kadınlarda kan ya da idrar β -hCG değeri incelenerek anormal uterin kanama nedeni olarak gebelik olasılığı ekarte edilmelidir. Böylece olası bir endometrial örnekleme durumunda gebeliğin yanlışlıkla sonlandırılmasından da kaçınılmış olur. Eğer kanama ağırsa ya da anemi ve koagulopatiden şüpheleniliyorsa serum hematokriti ve pıhtılaşma faktörleri incelenebilir.

Endometrial incelemede kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yolla anormal uterin kanamaya neden olabilecek diğer patolojiler (leiomyomlar gibi) ekarte edilebilir. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın transvaginal ultrason ile değerlendirilmesi seçilmiş hastalarda endometrial neoplazi açısından ilk basamak inceleme olarak kullanılabilir. Bu hastalarda, eğer endometrial kalınlık 4 mm'nin altında ise endometrial örnekleme ertelemek mantıklı bir seçenektir. Bu yaklaşım, endometrial kalınlık artışının incelenmesinde altın standart yöntem olan endometrial örnekleme bir alternatiftir. Bununla birlikte endometrial kalınlık 4 mm'nin altında olmasına rağmen hasta kanamaya devam ediyorsa örnekleme

gereklidir. Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık ölçümü örnekleme alternatif olarak kullanılamaz.

Endometrial örnekleme için genellikle anestezi ihtiyacı olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen, aynı zamanda en az invazif yaklaşım olan ofis endometrial örnekleme yöntemi kullanılır. Ofis bazlı örnekleme tetkikleri, özellikle Pipelle yöntemi endometrial hiperplazinin tespitinde son derece etkindir. Negatif örnekleme sonucu gibi bazı klinik durumlarda endometrial örnekleme takiben dilatasyon ve küretaj (D&C) işlemi uygulanabilir. Bazı durumlarda da cerrah ilk metod olarak D&C'yi tercih edebilir. Bu durumlar ofis biyopsiyi tolere edemeyen hastalar, ağır kanaması olan hastalarda eş zamanlı tedavi etkisinin olması ve Lynch sendromu gibi endometrial kanser riski yüksek olan hastalardır. Bazı cerrahlar fokal odakların da görülüp örneklenmesi amacıyla D&C ile eş zamanlı olarak histeroskopi işlemini de uygulayabilirler.

Endometrium kanseri tanısı endometrial biyopsi, küretaj örneği ya da histerektomi spesimeninin histopatolojik incelemesi sonucu konur.

Endometrial örnekleme negatif olarak raporlanırsa sensitivitesinin %90'ın üzerinde olduğu gözönüne alınarak planlama yapılmalıdır. Yalancı negatif endometrial örnekleme için risk faktörleri kolorektal kanser öyküsü, morbid obezite ve endometrial poliplerdir (135).

Endometrial örnekleme sonucunda yetersiz endometrial hücre elde edilmiş hastalara ikinci bir ofis biyopsi ya da D&C yapılmalıdır. Yetersiz örneklemenin önemli bir nedeni olan servikal stenoz problemi, servikal hazırlık ya da dilatasyon ile çözülebilir.

Benign bulgular olarak raporlanan endometrial örnekleme sonrası kanama devam eder ya da tekrarlırsa ek inceleme gereklidir. Bu durumda hastaların 3 ila 6 ay sonra tekrar incelenmesi mantıklı görünmektedir. İncelemede anormal uterin kanamaya neden olabilecek yapısal lezyonları ekarte etmek için transvaginal ultrasonografi, sonohisterografi ve histeroskopi yapılabilir. Yapısal lezyonların ekarte edilmesine ek olarak endometrial örneklemenin tekrarlanması hayati önem taşır. Persistan ya da

tekrarlayan postmenopozal kanamalı kadınlara endometrial örneklemenin tekrarı ile neoplazi tespit edilme yüzdesi %4-21 arasında değişmektedir (130, 136).

Örnekleme sonucu endometrial kanser tanısı alan hastalar uygun şekilde evrenmeli ve tedavi edilmelidir. (Alternatif olarak endometrial hiperplazi tanısı da konabilir.) Tümörün derecelendirilmesi histerektomi spesimeninde değil de örnekleme baz alınarak yapıldığında daha düşük derece verilme olasılığı akılda tutulmalıdır (137, 138). Histerektomi spesimenine göre daha düşük derecelendirilen örnekleme oranı %30'u bulmaktadır. Sadece endometrial örnekleme ile tümör derecelendirilmesi inoperabl ve cerrahi evrelemesi tam yapılmamış hastalar için önemlidir.

Postmenopozal ve östrojen eksikliği olduğu varsayılan bir kadında endometrial hiperplazi ya da kanser tanısı konduğunda ileri inceleme gereklidir. Diğer östrojen kaynaklarının yokluğunda (östrojen tedavisi, obezite gibi) bu kadınlar muhtemel bir östrojen salgılayan tümör yönünden incelenmelidir. Böyle bir durumda öncelikle serum östradiol ve östron düzeyleri incelenmelidir. Postmenopozal kadınlarda unkonjuge östradiol <20 pg/ml, östron \leq 5,5 pg/ml olmalıdır (Değerler laboratuvarlar arası farklılık gösterebilir). Eğer östrojen düzeyleri yüksekse overler ve adrenal glandlar muhtemel bir östrojen algılayan tümör açısından ultrason ile incelenebilir.

Endometrial kanser tanısı alan hastaların, aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılamaları durumunda Jinekolojik Onkologlar Birliği tarafından Lynch sendromu yönünden araştırılması önerilmektedir;

- 50 yaşından önce tanı almış olmak
- Lynch sendromuyla ilişkili diğer kanserlerin senkron ya da metakron olarak mevcut olması
- Tümörü infiltre eden lenfosit, peritumoral lenfosit ya da andifferansiye tümör histolojisi; 60 yaşından genç hastada alt uterin segmentten köken almış tümör tanısı
- Kanserlerden birinin 50 yaştan önce tanınması koşuluyla birinci derece akrabalarından biri ya da fazlasında Lynch sendromu ile ilişkili kanser öyküsü olması

- Yaştan bağımsız olarak, iki ya da daha fazla birinci ya da ikinci derece akrabada endometrial ya da kolorektal kanser tanısı konmuş olması

- Birinci ya da ikinci derece akrabalarından birinde bilinen mismatch onarım geni öyküsü olan hastalarda

2.5. Evreleme ve Primer Tedavi

Endometrium kanseri 2010 yılında alınan Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu (FIGO) kararına göre cerrahi olarak evrelenir (Tablo5) (139).

2010 cerrahi evreleme sisteminde evre I sadece 2 alt evre içerecek şekilde değiştirilmiştir: IA(tümör endometriumda sınırlı ya da endometriumun %50'den azına invaze) ve IB (tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze). Önceki sistemde ise evre IA (tümör endometriuma sınırlı), IB (tümör myometriumun %50'den azına invaze) ve IC(tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze) olacak şekilde 3 alt evre vardı. 2010 evrelemesi prognozu öngörme açısından daha önceki sisteme göre daha başarılı gibi görünmektedir (140).

Düşük risk hastalığı olan kadınlarda tek başına cerrahi genellikle kür sağlar (endometrioid tip, grade 1 ya da 2, endometriuma sınırlı, persistans ya da rekürrens yönünden herhangi bir risk faktörü yok).

Tablo 5. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

Evre I: Tümör uterusu sınırlı, uterin serozaya uzanım yok
IA: Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyon % 50'yi geçmemiş
IB: Tümörün myometriyal invazyonu %50 veya daha fazla
Evre II: Servikal stromal tutulumu (+)
Evre III: Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut
IIIA: Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.
IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC: Pelvik ve/veya paraaortik metastaz mevcut
IIIC1: Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2: Pozitif paraaortik lenf nodu ve/veya pozitif pelvik lenf nodu
Evre IV: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu
IVA: Tümör mesane ve/veya barsak mukoza tutulumu
IVB: İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil)

Total ekstrasfasyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu endometrium kanseri için standart cerrahi evreleme yöntemidir (141). Vajinal, laparoskopik ya da robotik yaklaşımlar da mümkündür.

2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri

Yüksek riskli endometrium kanserinin evrelemesinde lenf nodu metastaz riski yüksek olduğundan tam cerrahi evreleme yapılmasında görüş birliği olmasına karşın (142), düşük risk endometrium kanseri için aynı işlemin gerekliliği konusunda yoğun tartışmalar olagelmıştır (143-146). Bazı yazarlar düşük risk endometrium kanseri için sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi tercih ederken (147), bazıları düşük risk de olsa tüm endometrium kanserlerine lenf nodu disseksiyonunun da eklenmesini önermektedir (148). Bazıları da orta yolu tercih ederek düşük risk endometrium kanseri vakalarından küçük bir kısmının tam cerrahi evrelemeden fayda göreceğine inanıp; diğerlerinin sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi ile yeterli tedaviyi alacağını belirtmektedirler (149).

Burada kilit soru, düşük riskli görünen bu hastalardan hangilerinin, aslında tam cerrahi evrelemeden fayda göreceklerine karar vermektir. Bu amaçla geniş kullanım alanına sahip işlemlerden biri de intraoperatif frozen incelemedir. Burada, cerrah histerektomiye tamamlar ve eğer frozen incelemede yüksek risk telkin eden özellikler (yüksek derece, derin myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal ya da servikal invazyon gibi) tespit edilirse tam evreleyici cerrahi tercih edilir. Bu yaklaşımın da kendi içinde problemleri mevcuttur. Grade ve myometrial invazyon değerlendirmesi kısıtlı bir örnek üzerinden yapıldığı için final patolojik sonuçla çelişkiler barındırma ihtimali sözkonusudur. Bununla birlikte görüntüyü belirsizleştiren frozen artefaktı ve gross tümör değerlendirmesinin gözlemciler arasında değişkenlik gösterebilmesi gibi nedenler de mikroskobik incelemeye etki eden önemli faktörlerdir. Bu nedenle frozen incelemenin final patoloji sonucunu öngörmedeki katkı oranını ortaya koyabilmek önemlidir. Bu konuda şimdiye kadar ki literatür tartışmalı olup, bazı çalışmalar frozen incelemenin güvenli olduğunu gösterirken (150), bazıları ise bunun tersini ortaya koymaktadır (151). Bu çelişki Soliman ve ark.'ın yaptığı ve lenf nodu gerekliliği için frozen kullandığını ve kullanmadığını belirten cerrahların eşit sayıda olduğunu ortaya koyan çalışma ile daha da ortaya çıkmış durumdadır (152). Bu nedenle frozen incelemenin evrelemedeki rolünü ortaya koyan ve bu konu ile ilgili tartışmaların önüne geçecek düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için gerekli etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışma Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 01.01.2009 ile 15.04.2017 tarihleri arasında *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde opere edilmiş*(total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi±lenf nodu disseksiyonu) *endometrioid tip endometrium kanserli evre Ia ve Ib olan 98 hasta* ile retrospektif klinik çalışma formatında gerçekleştirildi.

Endometrium kanseri nedeniyle opere olan Erken Evre Endometrioid Tip Endometrium Kanserli olgularda uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon, sağkalım ve evreleme üzerine etkileri açısından prediktif değere sahip olup olmadıklarına bakıldı. Çalışmaya; histolojik tipi endometrioid tip endometrium kanseri haricindeki (seröz, şeffaf, undifferansiye... vb) olgular ve ileri evre endometrium kanserli olgular, bilgilerinde eksiklik nedeniyle sağlıklı veri sağlamayacak hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar operasyon öncesinde perimenopozal ya da postmenopozal kanama nedeniyle endometrial örnekleme yapılmış ve patoloji sonucu endometrial kanser tanısı almış olan hastalardır. Hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (TAH+BSO) , bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ± paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Varsa batin içersindeki şüpheli lezyonlardan biyopsiler alındı. Histerektomi piyesi frozen uygulanarak miyometriyal invazyon derecesi, tümör çapı büyüklüğü, histolojik grade, servikal metastaz değerlendirildi. İyi prognostik verilere sahip olan hastalarda sadece pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılırken; grade 3 tümör, myometrial invazyon derinliği >1/2 fazla, tümör çapı >2cm'den büyük, isthmus-serviks yayılımı, ekstrauterin hastalık(abdominal metastaz) yayılımı olan kötü prognostik grupta total pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Cerrahi olarak uygun olan olgularda disseksiyon renal ven düzeyine kadar yapıldı. 32 hastaya sadece pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılırken, 59 hastaya pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Tüm materyaller hastanemizin patoloji laboratuvarında incelendi. Endometrium kanseri evrelemesinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanıldı. Grade sınıflandırılmasında FIGO, histolojik sınıflandırmada ise World Health Organization Classification Of

Tumors sistemi kullanıldı. Tüm olguların yaşı, operasyon tarihi, operasyon tipi, tümörün histolojik tipi, tümörün grade i, tümörün çapı, tümörün myometriuma invazyon yüzdesi, hastalığın evresi, operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı/yeri, operasyonda çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı/yeri, lenfovasküler invazyon mevcudiyeti, alt uterin segment tutulumu, hayatta olup olmadığı, cerrahi evresi değerlendirildi.

Hastaların lenf nodu tutulumunda klinikopatolojik parametreler ile prognostik faktörler kıyaslandı Ayrıca diğer prognostik faktörlerin de lenf nodu tutulumu açısından prediktif değere sahip olup olmadıkları değerlendirildi.

Alt uterin segment tutulumu olan hastalarda uterus myometrial invazyon derinliği ve tümör çapı, büyüklüğü, değerlendirilerek, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değerler olup olmadıklarına bakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi SPSS 17.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, ortanca (min; maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Alt uterin segment tutulumu ile klinikopatolojik prognostik faktörler; yaş, operasyon tarihi, operasyon tipi, tümörün histolojik tipi, tümörün grade i, tümörün çapı, tümörün myometriuma invazyon yüzdesi, hastalığın evresi, operasyonda çıkarılan lenf nodu sayısı/yeri, operasyonda çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı/yeri, lenfovasküler invazyon mevcudiyeti, alt uterin segment tutulumu, hayatta olup olmadığı ve cerrahi evresi arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel yöntem olarak Pearson Ki Kare, Yates Düzeltmeli Ki Kare Testi, Fisher Testi kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analiz ve literatürde belirlenen olası risk faktörleri kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağ kalım üzerinde benzer etkiler gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve

dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenferld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde yorumlandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 98 hasta alındı. Hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) , bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ± paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulandı. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 61,2 ($\pm 9,3$) idi. Bütün hastaların nihai patolojisi endometroid tip adenokanserdi. Buna göre 12'si(%12,2) grade1, 65'i(%66,3) grade 2, 21'i(%21,4) grade 3'tü.

Postoperatif histopatolojik değerlendirme sonrasında hastaların 17'si(%17,3) Evre 1a iken, 65'i(%66,3) Evre 1b, 7'si (%7,1) Evre 3c1, 8'i (%8,2) Evre 3c2; Grade düzeyi 12(%12,2) hastada 1, 65(%66,3) hastada 2, 21(% 21,4) hastada 3'tü. Myometrial invazyon derinliği 42(%42,9) hastada $\frac{1}{2}$ 'nin altında iken, 56(%57,1) hastada $\frac{1}{2}$ 'nin üzerinde idi. Tümör çapı büyüklüğü 43(%43,9) hastada 4 cm'in altında iken, 55(%56,1) hastada 4 cm'in üzerinde idi. Lenfovasküler alan invazyon 25(%25,5) hastada pozitif, 72(%73,5) hastada negatifti.

Çalışma grubundaki 98 hastanın 53(% 54,1)'ünde alt uterin segment tutulumu varken 45(% 45,9)'inde alt uterin segment tutulumu saptanmadı.

Çalışma grubundaki hastaların patolojik karakteristikleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki 98 hastadan 7 hastaya ko- morbid hastalıklarından dolayı sadece histerektomi ve salpingooferektomi operasyonu yapıldı. AUS tutulumu olan 52 hastanın 20 sine pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılırken, 32 hastaya pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. AUS tutulumu olmayan 39 Evre 1B hastanın 12 tanesine histerektomi+ pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanırken, 27 hastaya pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılmıştır. AUS tutulumu olan 11 hastada lenf nodu metastazı saptanırken, AUS tutulumu olmayan toplam 4 hastada pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Alt uterin segment tutulumu ile pelvik lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,049$).

Alt uterin segment tutulumu olan hastalarda yaş ortalaması 60,5(\pm 9,19) iken, alt uterin segment tutulumu olmayan hastalarda hastalarda 62,0(\pm 9,45) idi.

Çalışmaya katılan 98 hastada myometriyum tutulumu olmayan hasta yoktu. Alt uterin segment tutulumu ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,03$). Ayrıca tümör çapı büyüklüğü ile de alt uterin segment tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Alt uterin segment tutulumu ile tümör grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,392$).



Tablo 6.Hastaların demografik verileri ve cerrahi patolojik faktörler

	Faktör	N/ ort ± ss	% min-max
Yaş		61,2 ± 9,3	40-80
Grade(n=98)	Grade 1	12	12,2
	Grade 2	65	66,3
	Grade 3	21	21,4
LVAI (n=97)	Pozitif	25	25,5
	Negatif	72	73,5
Myometrial invazyon	Yok		
	MI <1/2	42	42,9
	MI >1/2	56	57,1
TM çapı	TM çap < 4cm	43	43,9
	TM çap > 4cm	55	56,1
Evre (n=97)	1A	17	17,3
	1B	65	66,3
	3C1	7	7,1
	3C2	8	8,2
Lenf Nodu Metastaz	Var	15	15,3
	Yok	83	84,6
AUS(n=98)	Pozitif	53	54,1
	Negatif	45	45,9
Lenf nodu	LN Metastaz yok	71	78,0
	Pelvik LN Metastaz	12	13,1
	Pelvik + Paraaortik LN metastaz	8	0,87

LVAI: Lenfovasküler alan invazyonu, TM:Tümör ,MI:Myometrial İnvazyon LN: Lenf Nodu AUS:Alt Uterin Segment

Tablo 7. Lenf nodu metastazı açısından yaş, tümör çapı büyüklüğü, myometrial invazyon derinliğinin, LVAI ve tümör grade değerlendirilmesi

		Lenf nodu metastazı				Total		P
		Var		Yok		N	%	
		N	%	N	%			
Tümör çapı	<4 cm	5	11,6	38	88,4	43	43,8	0,371
	>4 cm	10	18,2	45	81,8	55	6,2	
Myometrial invazyon derinliği	M ₁ <1/2	5	11,9	37	88,1	42	42,8	0,418
	M ₁ >1/2	10	17,9	46	82,1	56	57,1	
Yaş	<60	8	16,3	41	83,7	49	50	0,779
	>60	7	14,3	42	85,7	49	50	
Lvai	Pozitif	7	28	18	72	25	25,7	0,044
	Negatif	8	11	64	88,9	72	74,3	
Grade	1	0	0	12	100	12	12,2	0,283
	2	11	16,9	54	3,1	65	66,3	
	3	4	19	17	81	21	21,4	

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

Çalışmaya katılan 98 hastada myometriyum tutulumu olmayan hasta yoktu. Lenf nodu metastazı ile tümör çapı, tümör grade, myometrial invazyon derinliği ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak lenf nodu metastazı ile LVAI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,044).

Tablo 8. İzole AUS tutulumu olan ve AUS tutulumu olmayan uterin korpus endometrioid tümörlerinin karşılaştırılması

Variables	Grup A N:53 AUS (+)	Grup B N:45 AUS(-)	P
Yaş <60 >60 yaş	28 (%52.3) 25 (%47.2)	21 (%46.7) 24 (%53.3)	0.543
Tm çapı (ortalama ±sd) <4cm >4 cm	15 (%28.3) 38 (%71.7)	28 (%62.2) 17 (%37.8)	0.001
Grade 1 2 3	8 (%15.1) 36 (%67.9) 9 (%17)	4 (%8.9) 29 (%64.4) 12 (%26.7)	0.392
Myometrial invazyon <%50 >%50	28 (%52.8) 25 (%47.2)	14 (%31.1) 31 (%68.9)	0.030
Lvai (N,%) Pozitif Negatif	39 (%75) 13 (%25)	33 (%73.3) 12 (%26.7)	0.852
Pelvik lenf nodu (N) Metastazı Pozitif	10	2	0.049
Paraaortik lenf nodu (N) Metastazı Pozitif	6	2	0.285
Yaşıyor Ölü	42 (%53.8) 11 (%55)	36 (%46.2) 9 (%45)	0.926

Fisher's Exact test, Ki-re trend analizi

Alt uterin segment tutulumu ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,03$). Ayrıca tümör çapı büyüklüğü ile de alt uterin segment tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Alt uterin segment tutulumu ile pelvik lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,049$).

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir.1970'lerde endometrium kanseri klinik olarak evrelendirilirken, günümüzde endometrial kanserli hastaların çoğuna FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evreleme yapılması gerekmektedir (153,154). Lenfadenektomi endometrium kanseri cerrahisinde en tartışmalı konulardan biridir. Endometrium kanserinde lenf nodu metastazı hastanın prognozunu etkilediğinden lenfadenektominin diagnostik değeri vardır; terapötik değeri ayrıca mevcuttur.

Alt uterin segment ise anatomik ve histolojik olarak endometrial doku ve endoservikal epitel arasında bir geçiş bölgesidir, uterin korpus ve serviks arasında bulunur ve bu iki bölümün de histolojik özelliklerini gösterir. AUS kaynaklı endometrium kanseri olguları nadir olduğu için, az sayıda çalışma AUS tümörlerinin özelliklerini uterin korpus kaynaklı tümörlerle karşılaştırmıştır. AUS tutulumunun endometrium kanserinde prognostik bir faktör olarak etkisi üzerine çelişkili raporlar bulunmaktadır.

Endometrium kanseri nedeniyle kliniğimizde tümör cerrahisi operasyonu yapılacak olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde; alt uterin segment tutulumunun; uterus myometrial invazyon derinliği, tümör çapı büyüklüğü, grade, lenfovasküler alan invazyonu bakılarak, lenf nodu tutulumu, sağkalım açısından prediktif değer olup olmadığını değerlendirmek üzere retrospektif olarak yapılan 98 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamızda uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon, sağkalım ve evreleme myometrial invazyon derinliği, tümör çapı büyüklüğü ve diğer prognostik faktörlerin lenf nodu metastazı ile olan ilişkilerinin üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın temel amacı, alt uterin segment yerleşimli tümörleri olan hastalara lenf nodu cerrahisini yalnızca gerekli hastalarda yapmaktır.

Bizim çalışmamızda AUS tutulumu saptanan hasta grubunun yaş ortalaması 60,5(\pm 9,19) iken, AUS tutulumu olmayan hasta grubunun yaş ortalaması 62,08(9,45) olarak izlenmiştir Bizim çalışmamızda yaş ile AUS tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 42(%42,9)'sinde myometrial invazyon derinliği ½'den az, 56(%57,1)'sında ½'den fazla olarak saptanırken myometrial invazyon olmayan hasta yoktu. Myometrial invazyon derinliği ½'den fazla olan 56(%57,1) hastanın 25'inde alt uterin segment tutulumu mevcuttu, myometrial invazyon derinliği ½'den az olan 42(%42,9) hastada ise alt uterin segment tutulumu yoktu ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,030).

Brown ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; alt uterin segment tutulumunun myometrial invazyon derinliği ile ilişkisinin olup olmadığının araştırıldığı çalışmada alt uterin segment tutulumunun; myometrial invazyon derinliği için belirleyici olduğunu göstermişlerdir (p=0.02)(155). Bizim çalışmamızda da alt uterin segment tutulumu ile myometrial invazyon derinliği ile ilişkili bulunmuştur.

Phalen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; alt uterin segment tutulumunun tümör grade ile ilişkisinin olup olmadığının araştırıldığı çalışmada alt uterin segment tutulumunun tümör grade'i için belirleyici olmadığını göstermişlerdir (p=0.20)(156). Bizim çalışmamıza dahil edilen 98 hastanın grade düzeyi 8(%15,1) hastada 1, 36(%67,9) hastada 2, 9(%17) hastada 3'tü (p=0.392). Bizim çalışmamızda da tümör grade i ile AUS tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Gemer ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; endometrium kanserli alt uterin segment tutulumu olan hastalarda yaş, myometrial invazyon derinliğine, tümör grade'ine, myometrial invazyon derinliğine, lenfovasküler alan invazyonuna bakılmış ve alt uterin segment tutulumu için prediktif değer olup olmadığı değerlendirilmiştir. 138 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada ; tümör grade (p=0,002), LVAI (p = 0.01) ve MI derinliği (p < 0.001) alt uterin segment tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (157).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 98 hastanın alt uterin segment tutulumu olan 53(%54) hastadan 42(%79,2) hasta yaşamakta, 11(%20) hasta ise eksitus olmuştur. Bizim çalışmamızda AUS tutulumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.926).

Erkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; endometrium kanserli alt uterin segment tutulumu olan hastalarda myometrial invazyon derinliğine, tümör grade'ine, tümör çapına, lenf nodu metastazına, myometrial invazyon derinliğine, lenfovasküler alan invazyonuna bakılmış ve alt uterin segment tutulumu için prediktif değer olup olmadığı değerlendirilmiştir. 139 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada; tümör grade ($p < 0,0001$), LVAI ($p < 0,001$) ve MI derinliği ($p < 0,001$), tümör çapı ($p=0,01$) alt uterin segment tutulumu açısından anlamlı bir korelasyon gösterirken; alt uterin segment tutulumu olan hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu riski artmaktadır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlam içermektedir (sırasıyla; $p = 0,001$, $p=0,005$) (158). Bizim çalışmamızda da; alt uterin segment tutulumunun; MI derinliği; tümör boyutu ve pelvik lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuş olup literatürle uyumlu sonuç elde edilmiştir. Ancak LVAI, tümör grade' i açısından anlamlı sonuç saptanmamıştır. Bu durum çalışmamıza dahil olan 98 hastanın tümör grade' inin heterojen olması nedeniyle ilişkili olabilir. Ayrıca Erkaya ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada alt uterin segment tutulumunun sağkalım üzerine etkisi araştırılmış ancak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Kizer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; endometrial kanser hastalarında, alt uterin segment tutulumunun tümör grade ini ve lvai açısından prediktif bir değer olup olmadığı değerlendirilmiş. 481 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada; LVAI, AUS tutulumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda AUS LVAI tutulumu açısından istatistiksel olarak belirleyici saptanmamıştır. Bunun sebebinin çalışmadaki alt uterin segment tutulumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi açısından yeterli olgu sayısının olmaması nedeniyle ilişkili olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 98 hastanın 43(%43,9)'ünde tümör çapı 4 cm'den küçük, 55(%56,1)'inde tümör çapı 4 cm'den büyük olarak saptanmıştır. Tümör çapı 4cm'den 55(%56,1) büyük hastanın 10'unda lenf nodu metastazı mevcuttu, tümör çapı 4cm'den küçük 45(%56,2) hastada da ise lenf nodu metastazı yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,371$).

Taner T. Ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör çapı büyüklüğü 4 cm (<4cm,>4cm) olarak bakıldığında pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazında belirleyici olduğu izlenirken (p=0,014); 2 cm(<2cm,>2cm) olarak bakıldığında lenf nodu metastazı açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir (p=0,553)(160). Literatürde tm çapı büyüklüğü 2cm olarak esas alındığında lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,553).

Madom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; endometrial kanser hastalarında AUS, MI ve lvai nin lenf nodu açısından prediktif bir değer olup olmadığı değerlendirilmiş. 324 hastanın retrospektif olarak tarandığı çalışmada; LVAI, AUS, MI nin lenf nodu tutulumu açısından belirleyici bulunmuştur (161).

Shintaro Yanazume ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; endometrium kanseri tanısıyla cerrahi evreleme uygulanmış 228 hasta retrospektif olarak taranmış. Çalışmada frozen kullanılarak tümör çapı büyüklüğü değerlendirilmiş ve tümör çapının lenf nodu metastazı ile ilişkisine bakılıp tümör çapı büyüklüğüne göre lenf nodu diseksiyonu yapılması gereken hasta grubu belirlenmiştir. Çalışmaya göre düşük risk (MI<1/2, Grade1-2, endometrioid tip, serviks tutulum, LVAI ve adneksial tutulum yok) grubunda TM çapı <3cm ise lenf nodu diseksiyonu yapılması anlamlı olarak belirlenmemiş. TM çap >3 cm üzerinde ise tümör çapı lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olarak izlenmiş (162). Genel kabule göre ise TM çap >2 cm üzerinde ise tümör çapı lenf nodu metastazı açısından bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Günümüzde frozen kullanılarak yapılan evreleme cerrahisinde TM çapı >2 cm üzerinde olduğunda lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda TM çapı >2cm üzerinde lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu metastazı ile TM çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,371). Bizim çalışmamız sonuçlarının literatürle uyumlu bulunmamış olması vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Al Hilli MM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; endometrium kanseri nedeniyle evreleme cerrahisi yapılan 704 hastada intraoperatif tümör çapı büyüklüğüne bakılarak LNM açısından prediktif değer olup olmadığına bakılmıştır. Çalışmaya göre TM çapı >2cm olması LNM ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve intraoperatif TM çapı <2cm olan hastalarda LND yapılamayabilir olarak sonuçlandırılmış (163). Bizim çalışmamızda TM çapı büyüklüğü ve LNM arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ve literatürle uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda olgu sayısı kısıtlı olması nedeniyle literatürden farklı sonuçlanmış olabileceğini düşündük.

Mahdi H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; erken evre endometrium kanserli hastalarda TM çapı büyüklüğü ve LNM arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Hastaların %2,7'sinde TM çapı <2cm, %5,8'inde TM çapı 2-5cm, %11,1'inde >5cm olarak bulunmuş. Literatüre göre TM çapı LNM açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunurken >5cm üzerinde olduğunda sağ kalım için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş (p=0,002)(164). Bizim çalışmamızda TM çapı büyüklüğü LNM açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamız sonuçlarının literatürle uyumlu bulunmamış olması çalışmada sadece erken evre endometrium kanserli hastalar değerlendirilirken bizim çalışmamızın evre açısından heterojen bir grupta yapılmış olması olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 97 hastanın 25(%25,7)'inde LVAI mevcutken, 72(%74,3)'inde LVAI yoktu. LVAI olan 25(%25,7) hastanın 8'ünde lenf nodu metastazı varken, LVAI olmayan 72 (%74,3) hastanın 8'sinde lenf nodu metastazı vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,044). Lenf nodu metastazı olan 15 hastanın 7'inde LVAI mevcuttu.

Saketh R.Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle opere olan 757 hasta retrospektif olarak tarandığı çalışmada lenfovasküler alan invazyonunun lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olup olmadığına bakılmış. Yapılan çalışmada myometrial invazyon derinliği (OR 4.92, 95% CI 2.82–8.59; P <0.0001) ve LVAI pozitifliği (OR 4.92, 95% CI 2.82–8.59; P<0.0001) lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve lenf nodu metastazı açısından güçlü prediktif değerler olarak kabul edilmiş (165). Bizim çalışmamızda da LVAI (p=0,022) LNM açısından istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Saketh R.Guntupalli ve arkadaslarinin yaptigi calismada tum hastalar endometrioid tip adenokanserdi . Yapilacak olan calismalarla LVAI pozitifligi lenf nodu diseksiyonunda prognostik faktor olarak degerlendirilebilecegi dusunulmektedir. Bizim calismamiz da bunu destekler niteliktedir.

Hahn H.S. ve arkadaslarinin yaptigi calismada; endometrium kanseri nedeniyle opere olmus 438 hasta retrospektif olarak taranarak LVAI 'nun LNM ve rekurrens ile olan iliskisi degerlendirilmistir. LVAI pozitif olan hastalarda MI derinligi, nonendometrioid histolojik tip, malign peritoneal sitoloji, yuksek tumor grade ve LNM LVAI negatif olan hastalara oranla anlamlı derecede yuksek bulunmustur (166). Bizim calismamizda da LVAI LNM acısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmustur ve bu da literatur ile uyumludur. Son zamanlarda yapilan calismalarla; LVAI lenf nodu diseksiyonu acısından belirleyici risk faktoru olarak yerini alabilecegi dusunulmektedir.

Calismaya dahil edilen 98 hastanın 12(%12,2)'si grade 1, 65(%66,3)'i grade 2, 21(%21,4)'i grade 3'tu. Grade 3 21(%21,4) hastanın 4'unde, grade 2 65(%66,3) hastanın 11'inde lenf nodu metastazi varken, grade 1 12(%12,2) hastada lenf nodu metastazi yoktu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,283). Lenf nodu metastazi olan 15(%15,3) hastanın 11'i grade 2, 4'u grade 3'tu. D.S. Chi ve arakadaslarinin yaptigi bir calismada endometrioid tip endometrium kanseri nedeniyle evreleme cerrahisi olan hastalarda LNM için risk faktorleri degerlendirilmistir. Tumor grade ve MI derinliginin LNM acısından belirleyici oldugu izlenmis (167). Mariani ve ark.'nin retrospektif yontemle yaptıkları calismada; frozen kullanarak evrelendirme cerrahisi uyguladıkları hasta grubunda; endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için; tumor grade varliginin belirleyici oldugunu göstermişlerdir (168). Bizim calismamizda tumor grade ile LNM arasında anlamlı iliski saptanmamış olup literatürle uyumlu sonuçlanmamıştır. Bu durum calismamizda vaka sayısının kısıtlı olmasıyla iliskili olabilir. Ayrıca son zamanlarda yapilan calismalarda özellikle paraaortik lenf nodu metastazi tumor differansiyasyonu ile yakından iliskili bulunmaktadır.

Modares Gilani M. ve arkadaslarinin yaptigi calismada; endometrium kanseri nedeniyle opere olmus 750 hasta retrospektif olarak taranarak AUS tutulumunun LNM ile olan iliskisi degerlendirilmistir. Alt uterin segment tutulumu olan hastalarda pelvik

lenf nodu tutulumu riski artarken; paraaortik lenf nodu tutulumu ile ilişki gösterilememiştir. (sırasıyla; $p = 0.001$, $p=0.67$) (169)

Lavie O. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Evre 1 endometrium kanseri nedeniyle opere olmuş 357 hasta retrospektif olarak taranarak AUS tutulumunun LNM , miyometriyal invazyon derinliği, LVAI, grade 3 tümör ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Alt uterin segment tutulumu ile MI derinliği ($p < 0.0001$), LVAI ($p = 0.003$), grade 3 tümör ($p<0,022$) riski artmaktadır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlam içermektedir (170).

6. SONUÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Günümüzde endometrial kanserli hastaların çoğu FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır.

Endometrium kanseri nedeniyle kliniğimizde lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu yapılmış olan hastaların patoloji sonuçlarında uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon ve sağkalım, lenf nodu tutulumu açısından prediktif değer olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda endometrium kanseri nedeniyle lenf nodu diseksiyonu içeren tümör cerrahisi operasyonu olan hastaların patoloji sonuçları takiplerinde myometrial invazyon derinliği ($>1/2$) prognostik faktör olarak alt uterin segment tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, tümör çapı büyüklüğü ($>4\text{cm}$) ve pelvik lenf nodu tutulumu da alt uterin segment tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca diğer prognostik faktörlerden LVAI, tümör grade ve yaş alt uterin segment tutulumu ile ilişkili olmadığı izlenmiştir.

Kliniğimizde yürüttüğümüz bu çalışma vakaların sayısının limitli olması nedeniyle ayrıca erken evre endometrioid tip endometrial karsinomda alt uterin segment tutulumu ile ilgili literatür sonuçlarının kısıtlı olmasından dolayı bu konuda son sözü söylemek için, daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1991. 41(1): p. 1-16.
- 2) Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29.
- 3) Cancer Report 2010. Ed Tuncer AM, Moore M, Qiao YL, Yoo KY, Tajima K, Özgül N, Gültekin M. Asian Pasific Organisation for Cancer Prevention (APOCP) İstanbul 2010
- 4) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96
- 5) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-30.
- 6). Prat, J., et al., Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*, 2007. 39(1): p. 72-87.
- 7) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carries of DNA-mismatch –repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218
- 8) Prat, J., et al., Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*, 2007. 39(1): p. 72-87.
- 9) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carries of DNA-mismatch –repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218
- 10) Y.R. Parc, K.C. Halling, L.J. Burgart. Microsatellite instability and h MLH1/h MSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *International Journal Cancer* ,2000;86:60-66
- 11) Bakour, S.H., K.S. Khan, and J.K. Gupta, Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG*, 2000. 107(10): p. 1312-4.
- 12) Nilson PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1099-1109

- 13) Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):10
- 14) Creasman, W., et al., Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of epidemiology and biostatistics*, 2001. 6(1): p. 45-86.
- 15) Fujimoto T, Fukuda J, Tanaka T. Role of complete paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):10
- 16) N.Bansal, V.Yendluri,R. M.Wenham.The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis,classification ,and targeted therapies.*Cancer Control* 2009;16:8-13,2009.
- 17) P.Uhar.Prognostic factors in endometrial carsinoma.*J Obs Gyn Res* 2008;34:776-783
- 18) 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(1):11–8.
- 19) Bernardini MQ, Murphy JK. Issues surrounding lymphadenectomy in the management of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(4):232–41.
- 20) Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and Postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients withstage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial.PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet* 2000; 355: 1404–11.
- 21) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–51.
- 22) Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, et al. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107:253–259.

- 23) McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:375–379.
- 24) Watari H, Todo Y, Takeda M, et al. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in nodepositive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 651–657.
- 25) Chan JK, Wu H, Cheung MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106:282–288.
- 26) Henriksen E. The lymphatic dissemination in endometrial carcinoma. A study of 188 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123:570–576.
- 27) Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 169–173
- 28) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. In: *Proceedings of the FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1):S105–S143
- 29) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-883.
- 30) Bucy GS, Mendenhall WM, Morgan LS et al. Clinical stage 1 and 2 endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: analysis of prognostic and treatment related factors. *Gynecol Oncol* 1989;33:290-259
- 31) Aalder J, Abeler V, Kolstad V, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980;56:419-426
- 32) Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A Jr, et al. Endometrial adenocarcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83-94

- 33) Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;84:979-982
- 34) Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Gynecol Oncol* 1987;70:216-219
- 35) Schink JC, Rasemaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794
- 36) Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1989; 8: 26-35.
- 37) Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Malviya VK, Lawrence WD. Tumors of the uterine isthmus: clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. *Int J Gynecol Pathol.* 1997; 16: 38-44.
- 38) Sorvari TE, Laakso L. Histochemical investigation of epithelial mucosubstances in the uterine isthmus. *Obstet Gynecol.* 1970; 36: 76-81.
- 39) Hachisuga, T.; Fukuda, K.; Iwasaka, T.; Hirakawa, T.; Kawarabashi, T.; Tsuneyoshi, M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer*, 2001, 92, 2578-2584.
- 40) Jacques, S.M.; Qureshi, F.; Ramirez, N.C.; Malviya, V.K.; Lawrence, W.D. Tumors of the uterine isthmus: Clinicopathologic features and immunohistochemical characterization of p53 expression and hormone receptors. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1997, 13, 33-44.
- 41) Watanabe, Y.; Nakajima, H.; Nozaki, K.; Ueda, H.; Obata, K.; Hoshiai, H.; Noda, K. Clinicopathologic and immunohistochemical features and microsatellite status of endometrial cancer of the uterine isthmus. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2001, 20, 368-373.

- 42) Lax, S.; Pizer, E.; Ronnett, B.; Kurman, R. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum. Pathol.*, 1998, 29, 551-558.
- 43) Lax, S.; Kendall, B.; Tashiro, H.; Slebos, R.; Ellenson, L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma. *Cancer*, 2000, 88, 814-824.
- 44) Jiko, K.; Tsuda, H.; Sato, S.; Hirohashi, S. Pathogenetic significance of p53 and c-Ki-ras gene mutations and human papillomavirus DNA integration in adenocarcinoma of the uterine cervix and uterine isthmus. *Int. J. Cancer*, 1994, 59, 601-606.
- 45) Sorvari, T.E.; Laakso, L. Histochemical investigation of epithelial mucosubstances in the uterine isthmus. *Obstet. Gynecol.*, 1970, 36, 76-81.
- 46) Kizer, N.; Gao, F.; Guntupalli, S. lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma *Ann Surg Oncol* (2011) 18:1419–1424
- 47) Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E: Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer*, 2: 9-32,2002.
- 48) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- 49) Nasca P, Pastides H, Eds. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. 2nd EMassachussetts Jones and Barlett, Inc. ; 2008.
- 50) GLOBOCAN 2012:Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012
- 51) SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. [13 August 2012]. Available from:
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
- 52) Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al.

- Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1141-9.
- 53) Zaino, R.J., et al., Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(11): p. 1379-85.
- 54) Boruta, D.M., 2nd, et al., Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer*, 2004. 101(10): p. 2214-21.
- 55) Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505
- 56) Boruta, D.M., 2nd, et al., Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer*, 2004. 101(10): p. 2214-21.
- 57) Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*, 1982. 49(8): p. 1511-23.
- 58) Murphy, K.T., et al., Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(5): p. 1272-6. 56
- 59) Cirisano, F.D., Jr., et al., The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(1): p. 55-65.
- 60) Williams, K.E., et al., Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus: pathologic and cytopathologic analysis of a high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 1994. 4(1): p. 7-18.
- 61) Tornos, C., et al., High-stage endometrioid carcinoma of the ovary. Prognostic significance of pure versus mixed histologic types. *Am J Surg Pathol*, 1994. 18(7): p. 687-93.

- 62) Carcangiu, M.L. and J.T. Chambers, Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1992. 47(3): p. 298-305.
- 63) Mutter, G.L., et al., Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(6): p. 2334-8.
- 64) Mutter, G.L., et al., Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol*, 2001. 83(2): p. 177-85.
- 65) Sherman, M.E., Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*, 2000. 13(3): p. 295-308. 57
- 66) Lax, S.F. and R.J. Kurman, A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1997. 81: p. 228-32.
- 67) Bussaglia, E., et al., PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol*, 2000. 31(3): p. 312-7.
- 68) Zhou, X.C., et al., Epigenetic considerations for endometrial cancer prevention, diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*, 2007. 107(1): p. 143-53.
- 69) Kinzler, K.W. and B. Vogelstein, Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 1997. 386(6627): p. 761, 763.
- 70) Mutter, G.L., et al., Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(11): p. 924-30.
- 71) Mutter, G.L., et al., Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res*, 2001. 61(11): p. 4311-4.
- 72) Lax, S.F., Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*, 2004. 444(3): p. 213-23.

- 73) Amant, F., et al., Endometrial cancer. *Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
- 74) Fadare, O., et al., Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(12): p. 1519-30. 58
- 75) Zorn, K.K., et al., Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(18): p. 6422-30.
- 76) Brinton, L.A., et al., Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(5): p. 1317-25.
- 77) Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1985;22:
- 78) Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular metabolic problems. *Am J Obstet and Gynecol*. 1988;158:1120.
- 79) MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129.
- 80) Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995:421-511.
- 81) Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. in. *Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439-486.
- 82) Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL: Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:5.
- 83) DiSaia PJ: Risk factors in recurrent patterns in stage 1 endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1009
- 84) Maass H: Epidemiologie Gynakologischer Tumoren. in: Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, eds. *Gynakologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme 1444, 1988.

- 85) John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. TeLinde's Operative Gynecol 1997;50:1503-1504.
- 86) Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. Gynecol Oncol 1976;4:222.
- 87) Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
- 88) Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2001,299-322.
- 89) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et aL. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. American Journal of Obstetric and Gynecology 1991;164:522-527
- 90) Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) Cancer Causes and Control 1999;10:43-49
- 91) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983;61:403.
- 92) Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. Clin Obstet Gynecol 1982;25:19.
- 93) Yavuz H: Endometrium Kanseri, in: Yıldırım M, (ed) Klinik Jinekoloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992,196-210
- 94) Gusberg SB & Hail RE. Precursors of corpus cancer. IH. The apperiance of cancer of the endometrium in estrogencally conditioned patients. Obstetrics and Gynecology 1961; 17:397-412
- 95) Persson I, Adami HO, Berkvist L et aL. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. British Medical Journal 1989; 298:147-151

- 96) Sturdee D W: HT'nin ilkeleri. The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004,23-38
- 97) Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR et aL. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the assosiation. Maturitas 1980;2:185-190
- 98) Stockwell HG & Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987;157:35-40
- 99) Disaia C. Adenocarsinama of the uterus,in:Clinical gynecologic oncology p: 156-188, fourth edition, Mosby (1993)
- 100) Weiderpass E, Adami HO, Baron JE et aL. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes and Control 1999;10:277- 284
- 101) Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. Gynecol Obstet Fertil, 31: 1047-1051,2003.
- 102) Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? Int J Cancer 1993;54:243.
- 103) Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR etal. A case-control study of cancer of the endometrium. Am jEpidem. 116:333-342,1982
- 104) Egeland GM, Matthews KA, Küller Lh & Kelsey Sf. Characteristics of noncontraceptive hormone users. Preventive Medicine 17:403-411,1988.
- 105) Gruber Sb & Thompson WD. A population-based study of endometria cancer and famillal risk in younger vvomen. Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer, Epidemiology, Biomarkers andPrevention. 5:411-417,1996.
- 106) Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG et aL. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. Eur J Obs Gyne Reprod Bio. 82:139-141,1999
- 107) Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) TeLinde's Operative Gynecology, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003,1445-

- 108) Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients in receiving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep.* 1985;69:237
- 109) Philip JD. Adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1997. Mosby Year Book.
- 110) Fabjani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czenvenka K, Sliutz G, Leodolter S, Reiner A, Zeillinger R. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. *Cancer Letters* 175:205-211,
- 111) Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 2007;70:216-9
- 112) Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, Burke TW, Woodward JE, Park RC: Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma. *ObstetGynecol* 2006;74:930-3. .
- 113) Moronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 2004;63:825-32. 83
- 114) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 2007;60:2035-41.
- 115) Zaino RJ, Kurman Rj, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the 84 distinction between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77:1115-1121,2007.
- 116) Moore, K.N. and A.N. Fader, Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*, 2011. 54(2): p. 278-91.
- 117) Boruta, D.M., 2nd, et al., Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol*, 2009. 115(1): p. 142-53.

- 118) Felix, A.S., et al., Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*, 2010. 21(11): p. 1851-6.
- 119) Bjorge, T., et al., Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer*, 2007. 120(2): p. 378-83.
- 120) McCullough, M.L., et al., Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(1): p. 73-9.
- 121) Wilson, T.O., et al., Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. 162(2): p. 418-23; discussion 423-6.
- 122) Abeler, V.M. and K.E. Kjorstad, Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol*, 1991. 40(3): p. 207-17. 67
- 123) Wright, J.D., et al., Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time. *Cancer*, 2009. 115(6): p. 1276-85.
- 124) Sherman, M.E. and S.S. Devesa, Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer*, 2003. 98(1): p. 176-86.
- 125) Maxwell, G.L., et al., Racial disparity in survival among patients with advanced/recurrent endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 2006. 107(9): p. 2197-205.
- 126) Kimura, T., et al., Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004. 85(2): p. 145-50.
- 127) Seebacher, V., et al., The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 460.

- 128) Espindola, D., K.A. Kennedy, and E.G. Fischer, Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2007. 34(4): p. 717-37, ix.
- 129) Montgomery, B.E., G.S. Daum, and C.J. Dunton, Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 2004. 59(5): p. 368-78.
- 130) Ronghe, R. and M. Gaudoin, Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int*, 2010. 16(1): p. 9-11.
- 131) Reed, S.D., et al., Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(6): p. 678 e1-6.
- 132) Deckardt R, Lueken Rp, Gallinat A, Möller Cp, Busche D, Nugent W J et al. Comparison Of Transvaginal Ultrasound, Hysteroscopy, And Dilatation And Curettage In The Diagnosis Of Abnormal Vaginal Bleeding And Intrauterine Pathology In Perimenopausal And Postmenopausal Women. *Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002 Aug;9(3):277-82.
- 133) Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol*. 2011 Mar;21(3):468-73. Epub 2010 Nov 27
- 134) Vergote I, jorstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. *Cancer* 2009; 64:1011-90.
- 135) Torres, M.L., et al., Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(5): p. 998-1004.
- 136) Twu, N.F. and S.S. Chen, Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2000. 63(8): p. 628-33.
- 137) Larson, D.M., et al., Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 1995. 86(1): p. 38-42.

- 138) Frumovitz, M., et al., Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2004. 95(3): p. 463-8.
- 139) Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2): p. 209-62.
- 140) Lewin, S.N. and J.D. Wright, Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(5): p. 1226.
- 141) Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. 105(2): p. 103-4.
- 142) Creasman, W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.
- 143) group, A.s., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*, 2009. 373(9658): p. 125-36.
- 144) Benedetti Panici, P., et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(23): p. 1707-16.
- 145) Seracchioli, R., et al., Controversies in surgical staging of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int*, 2010. 2010: p. 181963.
- 146) Uccella, S., et al., Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(12): p. 897-8; author reply 898-9.
- 147) Mourits, M.J., et al., Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(8): p. 763-71.700

- 148) Walker, J.L., et al., Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*, 2009. 27(32): p. 5331-6.
- 149) Mariani, A., et al., Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(6): p. 1506-19.
- 150) Shim, J.U., et al., Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 166(5): p. 1335-8.
- 151) Frumovitz, M., et al., Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg*, 2004. 199(3): p. 388-93.
- 152) Soliman, P.T., et al., Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*, 2010. 119(2): p. 291-4.
- 153) FIGO Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:189-193
- 154) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035-2041
- 155) Brown ,A.K.. et al., The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecologic Oncology* 105 (2007) 55–58
- 156) Phelan,C.. et al., Outcome and Management of Pathological Stage I Endometrial Carcinoma Patients with Involvement of the Lower Uterine Segment. *Gynecologic Oncology* 83, 513–517 (2001) doi:10.1006/gyno.2001.6407
- 157) Gerner, O.. et al., Lower uterine segment involvement is associated with adverse

- outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: Results of a multicenter study. *EJSO* 35 (2009) 865e869
- 158) Erkaya,S.. et al., Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci* (2017) 47: 300-306
- 159) Kizer, Nora T.. et al., Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2011) 18:1419–1424
- 160) Taner Turan, Deniz Hizli, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 158 (2011) 274–279
- 161) Madom,L.M.. et al., Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 107 (2007) 75–78
- 162) Yanazume S, Saito T, Eto T, et al. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:531.e1-7.
- 163) AlHilli MM,Podratz KC,Dowdy SC;*Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):294-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.009. Epub 2012 Oct 17
- 164) Mahdi H,Munkarah AR;*Arch Gynecol Obstet.*2015 Jul;292(1):183-90. doi: 10.1007/s00404-014-3609-6. Epub 2014 Dec 31
- 165) Saketh R. Guntupalli , Israel Zigelboim; *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 31–35
- 166) Hahn HS, Lee IH; *Int J Gynecol Cancer.*2013 Jun;23(5):861-8. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182915c3e.
- 167) D.S. Chi; *Int J Gynecol Cancer* 20 JUL 2007DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00996.x 69

168) Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):833-8.

169) Modares Gilani M. et al., Value of lower uterine segment involvement as a predictor of lymph node spread in endometrial carcinoma. *U.S. Chinese Journal of Lymphology and Oncology*, Vol 9, No 1, March 2010

170) Lavie O. et al., The outcome of patients with stage 1 endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 18, 1079-1083

Etik Kurul Onay Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

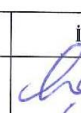

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

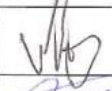
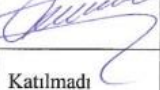
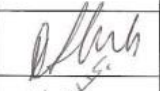


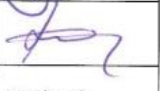

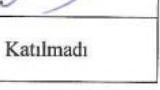
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Erken evre Endometriod Tip Endometrium Kanseri olgularda uterus alt segment tutulumunun anjiyolenfatik invazyon, sağkalım ve evreleme üzerine etkilerinin incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU	Prof.Dr.M. Anıl ONAN			
	ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları -Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.04.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		<input type="checkbox"/>			
	DİĞER		<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 185	Toplantı tarihi: 24.04.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma