

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

SERUM L1CAM DÜZEYİNİN ENDOMETRİYUM KANSERİNDEKİ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Emre SERTEL

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

KOCAELİ – 2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SERUM L1CAM DÜZEYİNİN ENDOMETRİYUM KANSERİNDEKİ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Emre SERTEL

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Aydın ÇORAKCI

Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2009/10

KOCAELİ – 2019

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜR	5
BEYAN	6
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	7
ŞEKİL DİZİNİ	8
TABLO DİZİNİ	8
GİRİŞ AMAÇ	9
1.GENEL BİLGİLER	11
1.1. İnsidans	11
1.2 Epidemiyoloji	11
1.3. Risk Faktörleri	12
1.3.1. Östrojen Maruziyeti	12
1.3.2. Yaş	13
1.3.3. Genetik Faktörler	14
1.3.4. Aile Öyküsü	14
1.3.5. Diyabet ve Hipertansiyon.....	14
1.3.6. Beslenme İle İlgili Faktörler	15
1.4. Koruyucu Faktörler	16
1.4.1. Hormonal Kontrasepsiyon	16
1.4.2. Sigara	16
1.4.3. Emzirme	16
1.4.4. Fiziksel Aktivite.....	16
1.5. Endometrium Kanseri Klinik ve Teşhis	17
1.5.1. Klinik Bulgular	17
1.5.2. Tanı	17
1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	19
1.6. Histopatoloji ve Patogenez	21
1.6.1. Endometrioid Adenokarsinom.....	22
1.6.2. Müsinöz Karsinom.....	22
1.6.3. Seröz Karsinom	22
1.6.4. Şeffaf Hücreli Karsinom	23
1.6.5. Mikst Hücreli Karsinom	23
1.6.6. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	23
1.6.7. Transizyonel Hücreli Karsinom.....	23
1.6.8. Küçük Hücreli Karsinom.....	24
1.6.9. Andiferansiye Karsinom.....	24
1.7. Evreleme	24
1.8. Yayılım	25
1.9. Prognostik Faktörler	26

1.9.1. Yaş.....	26
1.9.2. Histolojik Tip	27
1.9.3. Histolojik Grade.....	27
1.9.4. Miyometriyal İnvazyon.....	27
1.9.5. Lenf Nodu Metastazı.....	27
1.9.6. Nükleer Grade.....	27
1.9.7. Lenfovasküler Alan İnvazyonu.....	27
1.9.8. Tümör Boyutu.....	28
1.9.9. İstmus-Serviks Tutulumu	28
1.9.10. Hormon Reseptör Durumu.....	28
1.9.11. Peritoneal Sitoloji.....	29
1.9.12. DNA Plöidisi.....	29
1.9.13. Genetik.....	29
1.10. Tedavi.....	29
1.10.1. Evre I Hastalıkta Tedavi.....	30
1.10.2. Evre II Hastalıkta Tedavi.....	32
1.10.3. Evre III Hastalıkta Tedavi.....	32
1.10.4. Evre IV Hastalıkta Tedavi	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA.....	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
6. ÖZET.....	49
7. ABSTRACT	50
8. KAYNAKÇA	51

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım olan değerli hocam Prof.Dr.Aydın Çorakcı'ya,

Asistanlığım sürecinde eğitimimiz için titizlikle uğraşan, her zaman yanımızda olan, yardımlarını bizden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.İzzet Yücesoy'a,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgilerini, deneyimlerini bizden esirgemeyip büyük özveri ile yetişmemizde emeği olan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde görev yapan ve desteğini sunan, hepsi birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin oluşmasında baştan sona yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli abim Uzm.Dr.Utku Urgan'a,

Yakın zamanda kliniğimizden ayrılmış olan, eğitimimde ve hayatımda önemli bir yeri bulunan, çok değerli abim ve hocam Doç.Dr.Yiğit Çakıroğlu'na,

Uzmanlık eğitimimin başından, tezimin son aşamasına kadar sabırla ve sevgiyle destek olan hayatıma anlam katan sevgili eşim Burcum Sertel'e,

Bugünlere gelmemde ve bu başarılarla ulaşmamda büyük katkısı olan sevgili abim Necdet Sertel'e,

Sevgiyi, merhameti ve paylaşmayı öğrendiğim çok değerli annem ile babama sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak Türk milletinin milyonlarca ferdine her konuda ilham olan, eğitim hakkımı borçlu olduğum, bilimin insanlık için en önemli kılavuz olduğu öğüdünü veren Türkiye Cumhuriyetinin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü minnet ve özlemle anıyorum.

Dr.Emre SERTEL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Emre SERTEL

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- ABD** : Amerika Birleşik Devleti
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CA125: Cancer Antigen 125 (Kanser antijen 125)
DM: Diabetes Mellitus
D&C: Dilatasyon&küretaj
EH: Endometriyal hiperplazi
EİN: Endometriyal intraepitelyal neoplazi
ER: Östrojen reseptörü
FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
G: Grade
g: Gravity
GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu
HE4: Human Epididymis Antigen 4 (İnsan epididim antijen 4)
HNPC: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanseri
HT: Hipertansiyon
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
L: Litre
LVSİ: Lenfovasküler invazyon
L1CAM: L1 Hücre Adezyon Molekülü (CD171)
mm: milimetre
mRNA: messenger ribonucleic asid (mesajcı RNA)
MM: Menometroraji
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
PCR: Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PLND: Pelvik lenf nodu disseksiyonu
Pmol/ml: Pikomol bölü mililitre
PMK: Postmenopozal kanama
PPLND: Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu
TAH-BSO: Total abdominal histerektomi + bilateral salpingooforektomi
TCC: Transizyonel hücreli karsinom
TVUSG: Transvajinal ultrasonografi
U/ml: Unite bölü mililitre
VKI: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
µg: Microgram
µL: Microlitre

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Endometriyum kanserli hastalardaki miyometriyal invazyon değerlendirilmesi	37
Şekil 2. Endometriyum kanserli hastalardaki lenf nodu metastazı varlığı	37
Şekil 3. Endometriyum kanserli hastaların grade seviyelerinin dağılımı	38
Şekil 4. Endometriyum kanserli hastaların evrelerinin dağılımı	38
Şekil 5. Grade'e göre L1CAM değerleri	41
Şekil 6. Evreye göre L1CAM değerleri	41
Şekil 7. Miyometriyal invazyona göre L1CAM değerleri	42
Şekil 8. Lenf nodu tutulumuna göre L1CAM değerleri	42

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri	15
Tablo 2. Endometriyum Kanserinin Histopatolojik Dağılımı	24
Tablo 3. 2009 FIGO Endometriyum Kanseri Cerrahi Evrelemesi	25
Tablo 4. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler	26
Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametre değerlerinin vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımları	35
Tablo 6. Eşlik eden ek hastalıkların vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımları	35
Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunda endometriyal kalınlık değerleri	36
Tablo 8. Endometriyum kanserli hastaların prognostik faktörlerin dağılımı	36
Tablo 9. Endometriyum kanserinin histolojik tiplerine göre L1CAM değerleri	39
Tablo 10. Endometriyum kanserli hastaların prognostik faktörlere ait L1CAM değerleri	39
Tablo 11. Endometriyum kanseri ve endometriyal hiperplazi varlığına göre L1CAM değerleri	40

GİRİŞ AMAÇ

Endometriyal karsinom en sık tanı alan jinekolojik malignitedir. Dünyadaki kadınlarda malignitelerin %6'sını oluşturmaktadır (1). Postmenopozal kadınlarda baskın olarak görülmesinin yanı sıra önemli morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Vakaların %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup genellikle erken evrelerde tanı alırlar ve iyi prognozludurlar (1)(2).

Endometriyal kanser taramaya elverişli değildir. Bu nedenle tanı konduğu anda etkili bir şekilde yönetilmesi gerekir. Bu alanda oldukça fazla sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, tedavi yönetimi değişkenlik göstermekte olup bu konuda ki araştırmalar günden güne artarak devam etmektedir (3).

Endometriyum kanserinin risk faktörleri; nulliparite, obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, geç menopoza, atipik endometriyal hiperplaziler, Lynch II sendromu olsa da asıl risk faktörü karşılanmamış östrojendir. Eksojen östrojen kullanımı, endojen östrojen artışına sebep olan polikistik over sendromu ya da östrojen üreten tümörler asıl risk faktörlerini oluşturmaktadır (4).

Endometriyum kanseri iki grupta incelenir. Tip I grubundaki endometrioid ve musinöz karsinomlar; hiperöstrojenizm zemininde endometriyal hiperplazi yoluyla gelişirler ve bu hastalığa sahip olanlar daha genç yaşta olup daha iyi prognoza sahiptirler. Tip II grubundaki seröz ve şeffaf hücreli karsinomlar ise östrojenden bağımsız olarak atrofik endometriyum zemininde gelişirler ve bu hastalığa sahip kişiler daha yaşlı olup prognozları daha kötüdür (5).

Endometriyum kanserinin miyometriyum ve serviks gibi etrafındaki dokulara yayılımı direk yolla, uzak organlara metastazı ise hematogen yolla gerçekleşir. Lenfojen yayılımı ise önce pelvik lenf nodlarına, sonra eksternal ve ana iliak lenf nodlarına, daha sonra paraaortik lenf nodlarına olmaktadır.

Endometriyal kanserin hastalarının tanı ve tedavisi genellikle preoperatif biyopsiden sonra risk sınıflamasına bağlı olarak görüntüleme, cerrahi ve adjuvan tedaviyi içerir. Endometriyal kanser hastalarının tam bir cerrahi evrelemesi hem pelvik hem de para-aortik lenfadenektomiye içerir. Endometriyum kanseri FIGO sistemine göre evrelenmekte ve tedavi buna göre belirlenmektedir. Primer tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi uterus ile birlikte adnekslerin çıkarılmasını ve lenfadenektomiye içermektedir. İleri yaş, histolojik tip, ileri cerrahi evre, ileri tümör grade, miyometriyal invazyonun ve lenfovasküler invazyonun olması, artmış tümör boyutu ve pozitif periton sitolojisi bu kanser için kötü prognostik faktörlerdir (6).

L1CAM, başlangıçta sinir sisteminin gelişiminde önemli bir faktör olarak keşfedilen immünoglobulin süper ailesinin bir hücre yapışma molekülü olup nörojenezde önemli bir rol oynamaktadır. L1CAM kanser patogenezinde, proliferasyon, migrasyon, invazyon ve kanser hücrelerinin metastazı olmak üzere kanserin ilerlemesinin hemen hemen her alanında yer aldığı gösterilmiştir (7).

L1CAM'ın farklı kanserlerde prognostik değere sahip olduğu ve anti-kanser tedavisi için umut verici bir hedef olduğu gösterilmiştir (8). Başlangıçta, çeşitli insan ve fare kanseri hücrelerinde L1CAM ekspresyonu rapor edildi. L1CAM'ın nöral hücre adezyonu ve göçündeki temel rolü göz önüne alındığında, tümörlerde benzer fonksiyonlar aramak çok da zor olmayan bir gerçektir. Çalışmalar, in vitro veya in vivo deneylerle birleştirilmiş L1CAM aşırı ekspresyonu veya tükenmesi kullanılarak kanser hücre hatlarında gerçekleştirildi ve günden güne artan çalışmalarla kanser etyolojisinde ki önemi ortaya koyuldu. L1CAM enterik ve ürogenital organların oluşması için çok önemlidir ve bu organlardan kaynaklanan kanserlerde son derece önemli olduğu ifade edilmektedir. Önemli etkilerinin yanı sıra, L1CAM epitelin dağılmasında belirleyici bir rol oynar ve böylece tümör oluşumunu başlatır. 2003 yılında insan epitelyal tümörlerinde L1CAM'ın analizine ilişkin ilk rapor yayınlandı. 29 Over ve endometriyal karsinomlu hastada L1CAM ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterildi.

Optimal cerrahi ve sistemik tedavi için hasta popülasyonlarını seçebilen biyobelirteçlerin belirlenmesi, bu hastalar için sonucu iyileştirmek için önemlidir. L1CAM'ın ekspresyonu birçok kanser tipinde araştırılmıştır. Özellikle endometriyal kanser hastalarında yapılan histerektomi örneklerinde, L1CAM'ın hormon reseptörlerinin kaybı ve azalmış sağkalım dahil agresif hastalık özellikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. L1CAM'ın, insan kanserlerinin antikör bazlı tedavisi içinde ümit verici yeni bir hedef molekül olabileceği ile ilgili çalışmalarda günden güne artarak devam etmektedir (9)(10)(11).

Yapılan çalışmalarda serum L1CAM düzeyinin, endometrioid olmayan histoloji, lenf nodu metastazı, diğer organ metastazları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve postoperatif yüksek riskli endometriyal karsinom seçimininde önemli olduğu belirtilmiştir (7)(12).

Çalışmamızın amacı serum L1CAM düzeyinin tespiti ile cerrahi sonrası kötü prognozu öngörebilmek, adjuvan tedavi ihtiyacı olabilecek hastaları ve nüks açısından yüksek riskli hastaları tespit edebilmektir (7) .

1.GENEL BİLGİLER

1.1. İnsidans

Endometriyal karsinom en sık tanı alan jinekolojik malignitedir. Gelişmiş ülkelerde endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik malignite olup insidansı 100.000 de 14,7 ve mortalite sıklığı ise 2,3'tür. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra en sık görülen 2. Jinekolojik kanser olup insidansı 100.000'de 5,5 ve mortalite sıklığı 100.000'de 1,5'tir (13).

National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılı için tahmin edilen yeni uterin kanser vaka sayısı 63230; ölüm sayısı ise 11350 olarak belirtilmiştir (14).

1.2 Epidemiyoloji

Endometriyum kanseri, vajinal kanama olarak erken evrede bulgu verdiği için endometriyal örnekleme ile erken evrede tanı koyulabilmektedir. Endometriyum kanseri olgularının %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup; ortalama görülme yaşı altıncı on yıldadır. Bu hastaların %70'i postmenopozal, %25'i ise premenopozal döneme aittir (2)(15).

Endometriyum kanseri erken evrede bulgu verdiği için çoğunlukla hastalığın seyri iyi prognozludur ve erken tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranları evre 1'de %80, evre 2'de %60, evre 3'te %30, evre 4'te %5'tir. Endometriyal kanser sağkalımında beyaz ırkın siyah ırka göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu bilinmektedir. Sağkalım olarak bu irksal eşitsizliğin sebebi ağırlıklı olarak siyah kadınlarda ileri evre, yüksek dereceli ve agresif histolojik alt tip tümörlerde artışın olduğundan kaynaklandığı görülmüştür (16).

Endometriyum kanserinde temel risk faktörünü endojen ve eksojen olarak karşılanmamış östrojen oluşturmaktadır. Nulliparite, geç menopoza, obezite, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, atipik endometriyal hiperplaziler, Lynch II sendromu, eksojen östrojen kullanımı, polikistik over sendromu, östrojen üreten tümörler bu kanserlerin risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Endometriyum kanseri iki patolojik tipte incelenmektedir.

Tip 1; olguların büyük çoğunluğunu oluşturmakta ve temel nedeni karşılanmamış östrojendir. Diğer gruptaki hastalara göre daha iyi prognozludur ve 5 yıllık sağkalımları %74'tür. Çoğunlukla nulliparite, geç menopoza, obezite, hiperlipidemiye sahip hastalarda, endometriyal hiperplazi zemininde gelişen ve tipik olarak intraepitelyal neoplazmdan kaynaklanan endometrioid tümörlerdir. (4)(5).

Tip 2; endometriyal hiperplazi olmadan, atrofik endometriyum zemininde gelişen, temel etkenin karşılanmamış östrojenin olmadığı hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar kötü prognozlu olup 5 yıllık sağ kalımları %27-42'dir. Bu grubu seröz, şeffaf hücreli, skuamöz, differansiye olmamış karsinom ve mikst tip adenokarsinom oluşturmaktadır. (17).

1.3. Risk Faktörleri

1.3.1. Östrojen Maruziyeti

Postmenopozal östrojen ve tamoksifen tedavisi ekzojen östrojen maruziyetini oluştururken; obezite, anovulatuvar menstrual siklus, granüloza hücreli over tümörleri gibi östrojen üreten tümörler endojen östrojen maruziyetini oluşturmaktadır.

1.3.1.1. Ekzojen Östrojen

Progesteron olmaksızın verilen sistemik östrojenin endometriyal hiperplazi, lokalize veya yaygın endometriyum kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Progesteron ile birlikte sistemik östrojenin verilerek tedavi edilen olgularda endometriyal hiperplazi sıklığının %1'in altında, progestin olmaksızın verilen sistemik östrojen ile tedavi edilen olgularda ise endometriyal hiperplazi sıklığının %20'ye yakın seviyede olduğu rapor edilmiştir (18).

Progesteron olmaksızın östrojen kullanımıyla endometriyal neoplazi riski 2-3 kat artmaktadır. Östrojen ile birlikte progesteron kullanımı bu artan riski ortadan kaldırmakta veya başlangıcını geciktirmektedir (19). Progesteronun siklus başına 10 veya daha fazla gün boyunca kullanılması, menopoza sonrası uzun süreli östrojen kullanımıyla ilişkili endometriyal kanser riskini azaltır (20).

En az bir yıl östrojen kullanan ve daha sonra östrojeni kesen kadınlarda endometriyal kanser riski kullanımı bıraktıktan sonra en az 10 yıl devam etmektedir (21).

Progesteron ile birlikte verilen östrojen tedavisinin, endometriyum kanseri riskini azalttığı ve bu tedavinin uzun süre kullanımının endometriyum kanseri riskini belirgin olarak düşürmekle birlikte bırakıldıktan uzun yıllar sonra dahi endometriyum kanserine karşı koruyucu özelliği olduğu belirtilmiştir (22)(23).

Meme kanseri olgularında adjuvan tedavi olarak kullanılan tamoksifen selektif östrojen reseptör modülatörü olup; meme dokusunda antiöstrojenik, endometriyum üzerinde östrojenik etkiye sahiptir. Tamoksifen kullanan kadınlarda endometriyum kanseri insidansı artmıştır. Tamoksifen ile tedavi edilen kadınlarda teşhis edilen endometriyal kanserlerin prognozu kötüdür (24). Meme kanseri için tamoksifen alan kadınlara tedavi sırasında ve sonrasında jinekolojik gözetim önerilmelidir (25).

Menopozal semptomların tedavisi için östrojen içeren preparatların kullanılmasıyla birlikte

endometriyum kanseri insidansı artış göstermiştir. Progesteronun hormon replasman tedavisinde yerini almasıyla birlikte endometriyum kanseri görülme insidansında düşme izlenmiştir (26).

1.3.1.2. Endojen Östrojen

Endojen östrojen seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriyum kanseri görülme riski yüksektir. Anovulatuvar menstrual siklus ve östrojen salgılayan over tümörü olanlar, erken menarş ve geç menopoz durumunda, obezitesi olanlarda endojen östrojen seviyesi yüksektir. Kronik östrojen üretimine karşı yeterli progesteron üretilmemekte ve endometriyum proliferasyonu devam etmektedir. Sonuç olarak bu durum endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanserine yol açmaktadır.

Kronik anovulatuvar siklusların en çok görülen endokrin sebebi polikistik over sendromu olup premenopozal dönemdeki bu kadınların yaklaşık %30'unda endometriyum kanseri görüldüğü bildirilmiştir (27)(28).

Endojen östrojen üretiminin en çok sebebi obezitedir. Adipoz dokuda androstenedionun östrona aromatisasyonunun artırılmasıyla endojen östrojen seviyesi artar. Adipoz dokunun artmasıyla dolaşımda ki progesteron ve seks hormon bağlayıcı globülin azalır, dolaylı olarak biyoaktif östrojen miktarı yükselir ve endometriyum kanseri riski artar. Obezite artan kanser riski ve daha kötü sonuçlar ile ilişkili olan değiştirilebilir bir faktördür (29).

Östrojen salgılayan bazı over tümörleri endometriyum kanserine sebep olabilir. Östrojen salgılayan en sık over tümörü granüloza hücreli tümörlerdir. Bu tümöre bağlı oluşan endometriyum kanserleri iyi prognozlu olduğu bilinmektedir (30).

Endometriyal kanser oluşumu erken menarş, geç menopoz ve toplam ovülasyon süresinin uzunluğu ile ilişkilidir (31)(32). Nullipar kadınlarda endometriyum kanser riski artarken doğum sayısının artmasıyla endometriyum kanser riski azalır. Nulliparite infertilitenin bir sonucudur ve endometriyum kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilir (33).

1.3.2. Yaş

Endometriyum kanseri olgularının %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup; ortalama görülme yaşı altıncı on yıldadır. Bu hastaların %70'i postmenopozal, %25'i ise premenopozal döneme aittir. Endometriyum kanserli genç hastalar çoğunlukla daha düşük evreli ve daha iyi prognozlu iken daha obez oldukları gözlenmiştir. Yaşlı hastaların ise daha ileri evrede ve daha kötü prognozlu oldukları görülmüştür (2)(34)(35).

1.3.3. Genetik Faktörler

BRCA (The Breast Cancer Gene) gen mutasyonuna sahip hastalarda meme ve over kanseri riskinin artmakta olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada BRCA gen mutasyonuna sahip hastalarda endometriyum kanseri riskini arttıran asıl etkenin sahip olunan meme kanseri ve buna bağlı tamoksifen kullanımının olduğu gösterilmiştir (36).

Endometriyum kanserinin BRCA ile ilişkili bir tümör olup olmadığı uzun zamandır tartışmalıdır. 315 BRCA gen mutasyonuna sahip hasta grubuyla yapılan prospektif bir çalışmada, hastalara histerektomi olmadan risk düşürücü salpingooferektomi yapılmış ve hastalar takibe alınmıştır. 6 yıllık takip içerisinde 2 hastada endometriyum kanseri izlenmiştir. Çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında ise BRCA 1 gen mutasyonunun olduğu hastalarda seröz endometriyum kanseri oranının arttığını bulmuşlardır. Bu çalışmalarda seröz karsinomlu hastalarda BRCA 1 gen mutasyonunun %1,4 ile %9,9 arasında olduğu gözlenmiştir. (37).

1.3.4. Aile Öyküsü

Ailede endometriyal kanser öyküsünün olması endometriyum kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşları 20 ile 54 arasında değişen kadınlarda meydana gelen endometriyum kanserlerinin %5'inin ailede olan endometriyum kanseri öyküsü ile ilişkili olduğu; %2'sinin ise genetik geçişli olan kolorektal kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Lynch sendromu en sık görülen kalıtsal kolorektal kanser sendromu ve kalıtsal endometriyal kanserinin en sık nedenidir (39). Lynch sendromu, yanlış eşleşme onarım genlerindeki mutasyonlarının neden olduğu otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır (40).

Lynch sendromlu kadınların endometriyum kanserine yakalanma riski %27-71'dir. Lynch sendromlu hastalarda endometriyum kanseri görülme yaşı genel hasta popülasyonuna göre daha genç yaşta olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda görülen endometriyum kanser tipi genellikle endometriotik tiptedir ve erken evrede teşhis edilmektedir (41)(42).

1.3.5. Diyabet ve Hipertansiyon

Obezite ve diyabet (Tip 1 ve 2), endometriyal kanser riski ile ilişkilidir. Hipertansiyon obez kadınlar arasında riski artırır (43).

Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet endometriyal kanserle ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple hem obezite, hem de insülin direncini azaltmaya yönelik müdahaleler endometriyum kanser riskini azaltır (44)(45).

Tip 2 diyabet ve hipertansiyon varlığı; diğer risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın endometriyal kanserle riskiyle ilişkilidir (46).

1.3.6. Beslenme İle İlgili Faktörler

Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerle beslenme obezite ile ilgili olduğundan endometriyum kanseri ile arasında ilişki vardır (47).

Yüksek dozlarda ve uzun süreli alkol kullanımının serum östrojen seviyesini arttırdığı ve buna bağlı olarak endometriyum kanseri riskinin yükseldiği izlenmiştir (48). Yapılan başka bir çalışmada alkol alımının, içecek seçimi ve alkol tüketim seviyesine bakılmaksızın endometriyum kanseri ile ilişkili olmadığı görülmüştür (49).

Tablo 1. Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri

Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri	Rölatif Risk
Obezite	2-5
Polikistik over sendromu	>5
Yüksek doz menopozal östrojenlerin uzun süre kullanımı	10-20
Erken menarş yaşı	1,5-2
Geç doğal menopoz yaşı	2-3
İnfertilite öyküsü	2-3
Nulliparite	3
Menstrüal düzensizlik	1,5
Kuzey Amerika ya da kuzey Avrupa da oturma	3-18
Yüksek eğitim düzeyi ya da gelir	1,5-2
Beyaz ırk	2
İleri yaş	2-3
Tamoksifenin toplum dozunun yüksek olması	3-7
Diyabet, hipertansiyon ya da safra kesesi hastalığı öyküsü	1,3-3
Kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımı	0,3-0,5
Sigara kullanımı	0,5

Kaynak: Schorge JO, Endometriyum Kanseri, (Gökhan Yıldırım, Çev.), Williams Jinekoloji, Hoffman BL ve ark. (Ed.).1398.2015.5,818

1.4. Koruyucu Faktörler

1.4.1. Hormonal Kontrasepsiyon

Endometriyal kanser insidansı oral kontraseptif kullanımı ile önemli ölçüde azalmaktadır (50).

Oral kontraseptif kullanımı endometriyal kansere karşı uzun süreli koruma sağlar. Yapılan bir çalışmada, gelişmiş ülkelerde, 75 yaş öncesinde 200.000 kişi son on yılda (2005-2014) olmak üzere; son 50 yıl içerisinde (1965-2014) 400.000 endometriyum kanseri vakasının oral kontraseptifler ile önüne geçilmiştir (51).

Endometriyal kanser için bir dizi risk faktörü, menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlar için ortaktır. Aile öyküsü, üreme öyküsü, hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı bu faktörler arasındadır. Genç kadınlar arasında üreme değişkenleri en büyük profilaktik potansiyeli ifade eder (52).

1.4.2. Sigara

Anti-östrojenik etkisinden dolayı sigara içmek endometriyal kansere karşı koruyucu bir faktör olarak kabul edilir (53). Sigara içmenin, özellikle postmenopozal kadınlarda, endometriyum kanseri riskindeki azalma ile anlamlı derecede ilişkisi olduğu bulunmuştur (54).

1.4.3. Emzirme

Emzirmenin endometriyal kanser riskini azaltmada maternal faydalar listesine eklenebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla bu güvenli ve faydalı davranışın teşvik edilmesi, desteklenmesi ve kolaylaştırılması, giderek yaygınlaşan kanserin önlenmesine katkıda bulunabilir (55).

1.4.4. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin birçok kanser türünün riskini azalttığı bulunmuştur (56). Uzun vadede endometriyal kanser sağkalımında başarılı olunan hastalar ile diğer kanserlerin sağkalımında başarılı olunan hastalar kıyaslandığında fiziksel aktivite olarak en az aktif olanın endometriyal kanser hastalarının olduğu görülmüş bunun sebebi olarak da bu hastaların %70'e kadar obezite ile birlikte olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar yaşam tarzı müdahalelerinin sağlık sonuçlarında iyileşme ile sonuçlandığını gösterir (57). Yapılan bir çalışmada boş zamanı değerlendirme amaçlı yapılan fiziksel aktivite, mesleki fiziksel aktivite, ulaşım için yürüme ve bisiklete binmenin endometriyum kanseri riskinin azalması ile ilgili olduğu; fazla kilonun ise fiziksel aktivite ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (58).

1.5. Endometriyum Kanseri Klinik ve Teşhis

Endometriyal kanser, gelişmiş ülkelerde kadınlarda en yaygın jinekolojik malignitedir. Önemli sayıda üreme çağındaki kadını etkiler. Genel prognoz, kadınları etkileyen diğer kanserlerle karşılaştırıldığında iyi olsa da, endometriyum kanserinin patogenezi ve klinik davranışı heterojendir (59). Anormal uterin kanaması olan kadınların değerlendirilmesinde ayrıntılı bir tıbbi öykü, fizik muayene, uygun laboratuvar, görüntüleme testleri ve yaşa bağlı faktörlerin dikkate alınması önemlidir. Çoğu kılavuz tanı için ilk olarak transvajinal ultrasonografi veya endometriyal biyopsi önermektedir (60). Bu ilk tetkik aşaması kan sayımı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı testlerini de içermelidir.

Tek kullanımlık cihazlarla ayaktan hastada endometriyal örnekleme, çoğu endometriyum kanser vakasında hastalığın tespiti için güvenilir ve kesindir. Bu nedenle endometriyumun histolojik değerlendirmesi için tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Mevcut kanıtlar, anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda endometriyal örneklemenin, klinik değerlendirme ve ultrason taramasıyla birleştirildiğinde düşük riskli kadınlardaki kanserin erken tanısı için önemli olduğunu desteklemektedir (61).

1.5.1. Klinik Bulgular

Endometriyum kanseri tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayeti anormal uterin kanamadır. Hastaların çok az bir kısmı asemptomatiktir. Yapılan bir çalışmada anormal uterin kanamanın süresinin endometriyum kanserinin prognozu üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı görülmüştür. Ayrıca anormal uterin kanama dışındaki bazı şüpheli semptomların tanıya yardımcı olmasıyla prognozu iyileştirdiği belirtilmiştir (62). Uterusu global olarak büyüten ileri evre vakalarda pelvik bası ve rahatsızlık hissi, servikal stenoza bağlı hematometra, piyometra ve pürülan vajinal akıntı dikkat edilmesi gereken diğer semptomlardır.

1.5.2. Tanı

1.5.2.1. Fizik Muayene

Abdominal muayene; diğer organ metastazları ya da asit oluşumu gibi ileri evre kanser bulguları dışında çoğu zaman bulgu vermez. Uterusun büyük olarak palpe edilmesi durumunda, benign nedenler ile birlikte endometriyum kanserini de ayırıcı tanıya koymak gereklidir. Eksternal genital organlar, vajen, serviks uteri ve forniksler muayene edilmelidir. Uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyel tutulum, parametrial tutulum, cul-de-sac nodülaritesi açısından bimanuel pelvik muayene ve rektovajinal muayene yapılmalıdır.

1.5.2.2. Papanicolaou Testi

Normal ve patolojik endometriyal dokuların büyüme hızları önemli ölçüde farklıdır. Endometriyal kanserlerin erken teşhisi için sitolojik taramanın, rahim ağzı kanseri taramasındaki kadar güvenilir olmadığı kanıtlanmış olup; endometriyal kanserlerin teşhisinde ek tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir (63)(64).

Anormal sitoloji, yüksek dereceli endometriyal karsinom hastalarının preoperatif tanımlanmasına katkıda bulunur (65). Pap smear incelemesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; endometriyal kanser için bir tarama testi olmasa da ve negatif bir Pap smear bu hastalığı dışlamasa da, anormal Pap smear sonuçlarının yüksek dereceli endometriyal tümörler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (66).

1.5.2.3. Endometriyal Biyopsi

Endometriyal biyopsi, endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser ve uterus enfeksiyonlarını teşhis etmek için kullanılabilir. Bu uygun maliyetli prosedürün minimal yan etkileri ve nadir komplikasyonları vardır (67).

Dilatasyon ve küretaj (D&C) şüpheli endometriyal lezyonlarını değerlendirmek için sık kullanılan bir yöntemdir. D&C prosedürünün neden olduğu rahatsızlık ve yaralanma, endometriyal lezyonların erken teşhisi için bir tarama yöntemi olarak kullanımını kısıtlar (68).

En sık tercih edilen yöntem Pipelle ile endometriyal örneklemedir. Bu yöntem anormal uterin kanamalı hastalarda endometriyum kanseri tanısı için D&C'ye kıyasla daha uygun maliyetli örnekleme stratejisidir. Pipelle ile yeterli endometriyal doku örneklenemediğinde ya da biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen devam eden semptomlar varlığında D&C tanıyı kesinleştirmek için gereklidir. D&C örnekleme ile Pipelle'ye göre daha kesin sonuç elde ediliyor olsa da; maliyet etkinliği açısından, Pipelle'nin klinik uygulamasında bir sınırlama olarak görülmemelidir (69).

Operatif histeroskopinin, standart pipelle veya D&C örneklemesine göre daha üstün olup olmadığını belirlemek için hiçbir veri bulunmamaktadır. Servikal stenozu olan veya aspirasyon biyopsiyi tolere edemeyen ya da negatif endometriyal örneklemeyle rağmen devam eden anormal uterin kanaması olan hastalarda tercih edilir. Endometriyal polip veya submüköz miyomların ayırıcı tanısında histeroskopi daha faydalıdır (70).

1.5.2.4. Laboratuvar Testleri

Endometriyal kanser için biyobelirteçler, yüksek riskli kadınların taranması, primer ve tekrarlayan hastalığın tespit edilmesi, hastaların yüksek riskli ve düşük riskli kategoriler olarak

preoperatif olarak sınıflandırılması ve kişisel terapötik yaklaşımların sağlanması için değerlidir (71).

HE4, CA125, CA724, CA19-9 ve L1CAM gibi birçok biyobelirteç ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılmaktadır (72). Serum L1CAM düzeyinin, endometrioid olmayan histoloji, lenf nodu metastazı, diğer organ metastazları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve postoperatif yüksek riskli endometriyal karsinom seçiminde önemli olduğu belirtilmiştir (7)(12). Endometriyal karsinomda, CA125'in sayısız prognostik faktörle ilişkisi nedeniyle, CA125 ölçümünün preoperatif değerlendirmeye dahil edilmesi önerilmektedir. CA125 düzeylerinin yüksek olması durumunda, lenfadenektomi ve omentektomi dahil tam cerrahi evreleme göz önünde bulundurulmalıdır (73).

1.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

1.5.3.1. Ultrasonografi

Anormal uterin kanamalı hastalarda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ucuz ve radyasyon etkisi olmadığı için ilk tercih edilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Endometriyum kanserli hastaların TVUSG değerlendirmesinde endometriyumun kalınlaştığı, uterus anterior-posterior mesafesinin arttığı görülmektedir. Bununla birlikte ultrasonografik değerlendirme endometriyal kanser teşhisi konulduktan sonra, miyometriyal invazyon derinliği ve metastaz gibi parametreler hakkında bilgi verir (74).

Transvajinal ultrasonografi, endometriyal kanser ve diğer endometriyal hastalıkları saptama konusunda yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Postmenopozal kanaması olan hastalarda endometriyal kanserin histolojik olarak tanınması için yapılan endometriyal örnekleme en önemli tetkik olsa da gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmak için endometriyum kanseri için asgari risk taşıyan hastaları tanımlamak için daha az invazif yöntemler gereklidir. Bu nedenle anormal uterin kanaması olan hastalarda transvajinal ultrason ile ölçülen endometriyal kalınlık tanı için önemli bir referans sağlar (75)(76).

Endometriyal kalınlaşma ve anormal uterin kanaması olan hastalarda herhangi bir semptom olmadan malign riski öngörmeye endometriyal kalınlığın kesin bir değeri tanımlanmamıştır. Yinede endometriyal kalınlıktan bağımsız olarak postmenopozal kanaması olan tüm hastalarda endometriyal örnekleme yapılmalıdır (77)(78).

1.5.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Kadınlar menopoz sonrası kanama nedeniyle prezente oldukları için hastalık sıklıkla tedavi edilebilir bir evrede teşhis edilmektedir. Ancak prognoz, yüksek riskli endometriyal kanserli kadınlar için daha kötüdür. Bu kadınlar pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu da dahil

olmak üzere daha kapsamlı bir ameliyattan yararlanabilir, oysa bu tür ameliyatlar düşük riskli kanserli kadınlar için bir fayda sağlamaz. Bu nedenle, yüksek riskli kanserli kadınları ameliyattan önce doğru bir şekilde belirlemek önemlidir. Hastalığın lokal yayılımını değerlendirmek için görüntülemenin nasıl ve ne zaman kullanılacağı konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, kanıtlar, görüntülemenin yüksek risk kanserli kadınların tanımlanmasını iyileştireceğini göstermektedir (79). Bilgisayarlı Tomografi taramaları, fizik muayene sırasında tespit edilemeyen karın içi hastalığın ve büyütülmüş pozitif pelvik ve para-aortik düğümlerin preoperatif tanımlanmasını kolaylaştırarak ameliyat planını yönlendirmeye yardımcı olabilir. Ek olarak BT, diğer klinik olarak olası tesadüfi bulguları ortaya çıkarabilir (80).

Bilgisayarlı tomografi MRG'den daha yaygın ve daha ucuzdur. Ayrıca daha hızlı bir şekilde görüntülenebilir görüntü elde etmeyi sağlar. Bilgisayarlı tomografi kullanmanın açık bir avantajı, tüm pelvis, karın boşluğu ve toraksın lokal ve uzak tümör evrelemesi için tamamen araştırılmasıdır. İntravenöz kontrast, vaskülarize yapıların değerlendirilmesini ve parankimatöz organlardaki lezyonların tespit edilmesini sağlar. Bununla birlikte, yumuşak doku kontrast çözünürlüğündeki miyometriyal veya servikal tutulum derinliğini değerlendirmek için yeterince hassas veya spesifik değildir. Bunun nedeni, tümör ve miyometriyum arasında küçük bir kontrast farkı olmasıdır. Bilgisayarlı tomografi iyonlaşan radyasyon kullanımını içerir. Her ne kadar bilgisayarlı tomografi görüntülemesiyle kansere neden olma riski teorik olarak az da olsa, özellikle uzun yaşam beklentisi olan genç kadınlarda, bu görüntülemenin olası yararı her zaman bu riske karşı göz önünde bulundurulur (81).

Endometriyal kanserde hastalık yayılımını değerlendirmede en uygun yöntem yaygın olarak tartışılmaktadır. Hastalık yayılımı bilgisi adjuvan radyoterapinin planlanmasına yardımcı olur; radyoterapi öncesi hastalık dağılımını değerlendirmek için pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) kullanılır (82).

1.5.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans incelemesinin sonunda intravenöz olarak kontrast madde uygulanır. Bu kontrast ajanı, perfüzyonlu dokulardaki sinyal yoğunluğunu artıracak gadolinyum bazlı bir şelattır. Enjeksiyondan sonra aynı vücut kısmının görüntülenmesi önceden tanımlanmış aralıklarla tekrarlanır, genellikle dinamik kontrastlı MRG olarak adlandırılır. Endometriyum kanserinde kontrastlı dizilimin ardındaki mantık, kontrast ajanın tümör ve sağlıklı miyometriyum arasındaki kinetik alımındaki farka dayanarak tümörün miyometriyumdan ayrılmasını sağlamaktır (81).

Endometriyal karsinom için, American College of Radiology (ACR) Uygunluk Kriterleri, miyometriyal invazyon derinliğini ve tedavi planlaması için tümör kapsamını değerlendirmek için intravenöz kontrast madde olmadan ve intravenöz kontrast madde ile pelvik MR görüntülemesini şiddetle tavsiye eder. Lokal ileri hastalık değerlendirmesinde, kontrastlı MR görüntüleme kontrastlı BT, ultrasonografi ve intravenöz kontrastsız MR görüntülemeden daha üstündür. MR görüntüleme alınmıyorsa kontrastlı pelvik BT uygulanabilir. Kontrastsız BT ACR tarafından önerilmemektedir. Hem kontrastlı BT, hem de karın ve pelvisin MR görüntülemesi lenf nodu değerlendirmesi için yararlıdır. Yüksek dereceli tümörlerde, metastatik hastalığı değerlendirmek için toraks BT uygulanmasında önerilir (83)(84).

Preoperatif MR görüntüleme, hastaları nüks riskine göre sınıflandırmak ve cerrahi tedaviyi yönlendirmek için esastır. T2 ağırlıklı görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrast iyileştirme kombinasyonunda, MR görüntüleme, miyometriyal invazyon derinliği, servikal stromal invazyonun derinliğini değerlendirmek de dahil olmak üzere hastaya özgü hassas evreleme için "tek elden" bir yaklaşım sunar (85).

1.6. Histopatoloji ve Patogenezi

Endometriyum kanserinde patolojik inceleme en önemli basamaktır. Yapılan incelemede tümörün boyutu, yerleşimi, miyometriyal invazyonun derinliği, diğer organ tutulumu mutlaka değerlendirilmelidir. Endometriyum kanseri histolojik karakteristikler, hormon reseptör durumu ve tümör derecesine göre iki alt tipe ayrılır. En sık görülen alt tip olan tip I endometriyum kanseri, endometrioid, düşük dereceli, diploid, hormon reseptörü pozitif ve iyi prognozlu; tip II ise non-endometrioid, anöploid, yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif, TP53 mutasyonu gösteren ve kötü prognozlu tümörlerdir. Endometrioid tip kanserde K-ras, β -katenin, PTEN ve DNA yanlış eşleşme onarım genlerinde mutasyon görülmekteyken; non-endometrioid kanserde sıklıkla TP53 mutasyonu, anöploidi görülmektedir. Bu sınıflama tüm endometriyal tümörleri içermemekte ve yüksek dereceli endometrioid karsinomların, hem

tip I hem de tip II endometriyal kanserin özelliklerini taşıyabildiği bilinmektedir (86).

1.6.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometriyum kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometriyal kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometriyal hiperplazi zemininden gelişirler. Genellikle grade 1 ve grade 2 tümörlerdir. Histopatolojik olarak endometriyal glandların farklı derecelerde differansiye olmasıyla oluşur. Genişlemiş çekirdek ve kromatin kümelenmesi, geniş papiller çıkıntılar ve skuamöz epitel diferansiasyonu vardır. Histolojik olarak ise Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics - FİGO) sistemine göre değerlendirilir (87). Tümörde %5'in altında solid büyüme alanının varlığı grade 1'i oluşturur ve iyi differansiyedir. %5-50 arasında solid büyüme alanının varlığı grade 2'yi oluşturur ve orta differansiyedir. %50'den fazla solid büyüme alanının varlığı, derin miyometriyal invazyon ve lenf nodu tutulumuyla ilişkili kötü differansiye Grade 3'ü oluşturur. Klasik morfolojisine ek olarak skuamöz farklılaşma, villoglandüler büyüme, sekretuar değişiklikler, silli hücreler gibi çeşitli morfolojik özellikler içerebilir (88).

1.6.2. Müsinöz Karsinom

Endometriyal karsinomların %5'ini oluşturan müsinöz adenokarsinomlar intrasitoplazmik musin birikimi ile karakterizedir. Morfolojik olarak endoservikal tip müsinöz hücrelere benzerler ve endometriyal kaynaklı bu tümörler immünohistokimyasal olarak vimentin ile perinükleer boyanırlar (89). Yaşlı hastalarda daha yaygındır ve miyometriyal invazyon olasılığı yüksektir (90).

1.6.3. Seröz Karsinom

Uterin seröz karsinom endometriyal kanserin nadir fakat agresif bir alt tipidir. Tüm endometriyal kanser vakalarının sadece %10'unu temsil etmesine rağmen, tüm endometriyal kansere bağlı nükslerin %40'ına sahiptir. Miyometriyal ve lenfatik invazyona yatkınlığı vardır (91).

Tip 2 tümör grubunu temsil eden bu kanserler hiperöstrojenizm nedenli değildirler ve atrofik endometriyum zemininden gelişirler. Papiller görünümlü ekzofitik tümöral yapı mevcut olup histolojik görünümü epitelyal over tümörlerine benzemektedir. %30'unda psammoma cisimcikleri görülür.

Endometriyal seröz karsinom ve endometriyal şeffaf hücreli karsinom arasındaki tanısal ayırım bazen zor olabilir. Bunun nedeni ise, bazı endometriyal seröz karsinom vakalarında şeffaf hücrelerin bulunmasıdır (92).

1.6.4. Şeffaf Hücreli Karsinom

Endometriyumun berrak hücreli karsinomu, tüm endometriyum kanserlerinin %1-6'sını oluşturur. Genellikle agresif bir klinik davranış ile ilişkilendirilen nadir görülen bir endometriyal kanser türüdür (93). Tip I kansere kıyasla daha kötü prognozlu ve endometriyal kanserin agresif bir alt tipi olarak kabul edilir. Ekstrapelvik bölgelerde daha sık relapslar ile ilişkilidir (94). Endometriyal şeffaf hücreli karsinom, over, vajina ve serviksten kaynaklı şeffaf hücreli karsinomalara benzer. Papiller, glandular, tübülökistik ve diffüz büyüme paterni gösterirler. Patolojik incelemede bol glikojen içeriği nedeniyle sitoplazma berrak izlenir. Bezlerin lümenine doğru büyümüş, geniş, anormal çekirdek yapıları hobnail (kabara çivisi) veya mezar taşı görünümünü oluşturur. Hyalinize camsı stromal görüntü bu kanser türünün karakteristik özelliğidir. Tanı sırasındaki yaş önemli bir prognostik faktördür. Prognoz ayrıca hastalığın evresi ve miyometriyal invazyon derinliği ile de koreledir (95).

1.6.5. Mikst Hücreli Karsinom

Mikst hücreli karsinomlar, çoğunlukla endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinomları içeren 2 veya daha fazla farklı histolojik ile karakterize edilen tümörleri belirtir. Bu farklı bileşenlerin spesifik ölçümü, hem prognoz hem de yönetim için zorlu ve kritik bir noktayı temsil eder (96).

Mikst karsinom olarak adlandırılabilmesi için tümörün bileşenlerinden birisinin %10'dan fazla olması gerekir. Tip 1 ve tip 2 endometriyal adenokarsinomların bir arada görülmesiyle oluşmakta olup her bir bileşen tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır. Prognoz en agresif bileşenin tipi ve oranına bağlıdır (97).

1.6.6. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomların görülme sıklığı %1'in altındadır ve kötü prognozludur. Genellikle menopoz sonrası kadınlarda görülür ve pyometra ile güçlü bir ilişki içindedir. Endometrioid adenokarsinomun skuamöz varyantı ve serviksin primer skuamöz hücreli karsinomunun endometriyal yayılımı ile karışabilmekte olup ayrımı yapılırken dikkatli olunmalıdır (98)(99).

1.6.7. Transizyonel Hücreli Karsinom

Ürotelyal farklılaşmanın morfolojik özelliklerine sahip, endometriyal karsinomunun nadir ve belirgin bir alt tipidir. Genel prognoz, mevcut tümör evresi için beklenenden daha kötü görünmese de, TCC karıştırıldığı modeller arasında daha agresif histolojik alt tip gibi görünmektedir (100).

Üriner traktın transizyonel hücreli karsinomuna benzeyen, ince fibrovasküler göbeklere sahip sıkıca paketlenmiş papiller yapılardan oluşmaktadır. Transizyonel hücreli karsinom, ayırt edici histolojik ve immünofenotipik özelliklere sahip, endometriyal karsinomun alışılmadık bir varyantıdır (101).

1.6.8. Küçük Hücreli Karsinom

Bu tümör çok nadir görülen bir tip olup; agresif bir biyolojik davranışa sahiptir. Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer ve paraneoplastik özellikler gösterir. Prognozu kötüdür. Erken teşhis ve uzun süreli sağkalım için, ilişkili paraneoplastik özelliklerin tanınması yardımcı olabilir (102)(103).

1.6.9. Andiferansiye Karsinom

Histolojik inceleme sonucu hiçbir yönde differansiyasyon göstermeyen tümörlerdir. Endometriyumun farklılaşmamış karsinomları belirgin nükleer atipi gösteren büyük hücrelerden oluşur ve kötü prognoza sahiptir (104).

Tablo 2. Endometriyum Kanserinin Histopatolojik Dağılımı

Histoloji	%
Endometrioid	77
Miks Hücreli Tip	8
Seröz	7
Karsinosarkom	3
Berrak Hücreli	2
Musinöz	1
Diğer Tümörler	1

1.7. Evreleme

Endometriyum kanserinde tümörün evresi en önemli prognostik faktörlerdendir ve 2009 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrenir.

İyi bir evreleme sisteminin ana hedefleri şu şekilde olmalıdır: Klinisyene tedavi planlamasında yardımcı olmak; prognozu belirlemek; doktorun tedavi sonuçlarını değerlendirmesinde yardımcı olmak; Tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak ve insan malignitelerine yönelik araştırmaların devam etmesine katkıda bulunmak. Ayrıca iyi bir evreleme sistemi, 3 temel özellik olan; geçerlilik, güvenilirlik ve pratiklik özelliklerine sahip olmalıdır (105).

Cerrahi evreleme için total histerektomi, bilateral salpingooforektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu standart yöntem olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda tüm grade'li hastaların dahil olduğu Evre IA hastaları, ve grade 1 ve 2 hastalarının dahil olduğu

Evre IB hastalarında histerektomiye ek olarak lenf nodu örneklemeinin faydasının olmadığı görülürken; ileri evre hastalarda lenf nodu örneklemeinin sağ kalım üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir (106).

Hastanın terapötik yönetimi, tümör evrelemesine izin veren MRG'nin yanı sıra histolojik tip ve histo-prognostik dereceyi belirten endometriyal biyopsiye bağlıdır. Son on yılda, genomik, transkriptomik ve histolojik analizler gibi teknolojilerdeki gelişme, endometriyal karsinomların yeni ve daha ince sınıflandırmalarının kurulmasını sağlamıştır (107).

Tablo 3. 2009 FIGO Endometriyum Kanseri Cerrahi Evrelemesi

EVRE I	Tümör uterin korpusta sınırlı
IA	Miyometriyal invazyon yok ya da ½'den az
IB	Miyometriyal invazyon ½'den fazla
Evre II	Tümör servikal stromayı invaze eder ancak uterus dışına yayılım yoktur*
Evre III	Lokal veya bölgesel yayılım
IIIA	Uterin seroza ve/veya adnekslere yayılım**
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum**
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu**
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu ile beraber veya tek başına paraaortik lenf nodu tutulumu
Evre IV	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası invazyonu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası invazyonu
IVB	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

*Endoservikal glandüler tutulum Evre II değil, Evre I olarak değerlendirilir.

**Peritoneal sitoloji pozitifliği evrelemeyi değiştirmeden ayrı olarak değerlendirilir.

1.8. Yayılım

Endometriyum kanseri; direkt, lenfatik, hematojen ve intraperitoneal dökülme yoluyla olmak üzere 4 şekilde yayılım gösterir. En sık yayılım direkt yayılım ile serviks, tuba uterinalar, vajen ve parametriumlara olur.

Lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır. Vajinal metastazlar direkt yayılımdan çok lenfovasküler yayılım ile olmaktadır. Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriyumun lenfatik kanalları infundubulopelvik ligament içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider.

Hematojen yayılım ile en çok akciğer olmak üzere; karaciğer, beyin ve kemik metastazları olmaktadır.

İntraperitoneal dökülme transtubal yol ile peritoneal ve intraabdominal alana olur ve buradaki metastaz ve relaplara neden olur.

1.9. Prognostik Faktörler

Endometriyum kanserinde tümörün evresi en önemli prognostik faktörlerdendir ve 2009 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrelenir. Hastaların %80'i evre 1 de tanı almaktadır.

Tablo 4. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler

Yaş
Histolojik tip
Histolojik grade
Miyometriyal invazyon
Lenf nodu metastazı
Nükleer derece
Lenfovasküler alan invazyonu
Tümör boyutu
İstmus-serviks tutulumu
Hormon reseptör durumu
Peritoneal sitoloji
DNA plöidisi
Genetik
Hastalığın evresi

1.9.1. Yaş

Tanı anında hastanın yaşının en önemli tek prognostik faktör olduğunu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada; yaşı dikkate almadan ameliyat edilen hastalarda sağkalım, hastalığın derecesine ve aşamasına göre miyometriyal invazyon derinliğine bağlı olduğu bulunmuştur (108).

Endometriyal kanserli, yaşlı ve çok yaşlı hastalar, genç hastalardan daha kötü prognoz göstermektedir. Yaşlı hastalar için anlamlı düşük olan kansere özgü sağkalım oranı, hem yüksek riskli endometriyal kanser oranının bu hastalarda yüksek olması, hem de düşük tedavi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (109).

Yapılan başka bir çalışmada, 40 yaş ve daha genç hastaların, diğer kliniko-patolojik prognostik faktörlerden bağımsız olarak, 40 yaşından büyük kadınlara kıyasla genel sağkalım avantajına sahip olduğunu göstermektedir (2).

1.9.2. Histolojik Tip

Tip 2 Nonendometrioid tipteki kanserler, endometriyum kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve yüksek nüks ve metastaz riski taşırlar.

1.9.3. Histolojik Grade

Endometriyum kanserinde oldukça önemli bir prognostik faktördür. Yapılan çalışmalarda endometrioid kanserlerde grade 1 ve 2'de 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %85 iken; grade 3 tümörlerde %60'dır. Nonendometrioid kanserler yüksek metastaz ve nüks oranı sebebiyle agresif tümörler olup 5 yıllık sağkalım oranı %40 olarak bildirilmiştir (91).

1.9.4. Miyometriyal İnvazyon

Prognozu belirleyen en önemli faktörler nükleer grade ve miyometriyal invazyondur. Tedavi planlaması bütün prognostik faktörlerle birlikte belirlense, bu prognostik faktörlerin belirleyiciliği en fazladır. Ayrıca miyometriyal invazyon arttıkça ekstrauterin tutulum ve lenf nodu tutulumu artmaktadır (110).

1.9.5. Lenf Nodu Metastazi

Pelvik ve para-aortik lenf nodları yoluyla metastaz, endometriyal kanser için majör bir risk faktörüdür. Lenf nodu rezeksiyonu riski hafifletir, ancak önemli komorbiditelerle ilişkilidir (111). Ayrıca lenfadenektomi, adjuvan tedaviden fayda görebilecek, böylece radyasyona bağlı morbiditeyi azaltan, metastatik yayılım hastalarını tanımlamaya yardımcı olur. Lenf nodu diseksiyonundan potansiyel olarak fayda sağlayabilecek hastaları belirlemek, böylece gereksiz tedavi ve buna bağlı morbiditeyi azaltmak önemlidir (112).

Sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması son zamanlarda kapsamlı lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeyi azaltmak ve lenf nodu durumundan prognostik bilgi elde etmek amacıyla endometriyum kanserinin cerrahi evrelemesinde önemli bir yer edinmiştir (113).

1.9.6. Nükleer Grade

Histolojik dereceden daha anlamlı bir prognostik faktördür. Endometriyal sitolojiye dayalı sitolojik nükleer atipi sınıflandırma sistemi hastanın prognozunu tahmin belirlemede önemlidir. Sitolojik nükleer atipi sınıflaması ve histolojik tiplendirme, endometriyal kanserli hastaların tedavisi ve takibinde faydalıdır ve rutin olarak sitolojik raporlara dahil edilmelidir (114).

1.9.7. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Endometriyal kanserli ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda, lenfadenektomi ve adjuvan tedaviye rağmen, nüksüz sağkalım ve genel sağkalımları oranları düşüktür (115).

Endometriyal kanserli hastalarda lenfovasküler alan invazyonu yüksek lenf nodu metastaz riski ile ilişkilidir. Bu yüksek lenf nodu metastaz riski, özellikle uzak ve para-aortik

rekürrenslerde yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Adjuvan tedaviler bu alanlarda nüks önlenmesini hedeflemelidir (116).

1.9.8. Tümör Boyutu

Tümör büyüklüğü düşük riskli endometriyum kanserli kadınlarda lenf nodu tutulumunun bağımsız bir prognostik faktörüdür ve artan lenf nodu metastazı riski taşıyan kadınları seçmek, cerrahi evrelemeyi daha iyi adapte etmek için değerli bir ek histolojik kriterdir (117).

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve yaşam süresini öngörmede, lenf nodu biyopsisi yapılmayan hastalarda adjuvan radyasyon tedavisinin yönlendirilmesinde özellikle yardımcı olan önemli bir prognostik faktördür.

Yapılan bir çalışmada grade 1 endometriyum kanseri olan hastalarda beş yıllık sağkalım değerlendirildiğinde; 2 cm'den küçük veya eşit tümörler için %98, 2 cm'den büyük tümörlerde %84 ve tüm uterus boşluğunu içeren tümörlerde %64 olarak bulunmuştur (118).

1.9.9. İstmus-Serviks Tutulumu

İstmus ve servikal tutulum; hastalığın ekstrauterin yayılımını, lenf nodu yayılımını ve rekürrens riskini arttırmaktadır.

Servikal sitoloji ve MRG, servikal tutulumu dışlamak için kullanışlıdır. Endoservikal küretaj pozitif tanı için faydalıdır. MRG stromal invazyonu olan olgular için faydalı olabilir. Uterin korpus karsinomu vakalarında servikal tutulumun kesin bir tanısını elde etmek için birkaç prosedürün bir kombinasyonunun kullanılması esastır (119).

Yapılan bir çalışmada endoservikal ve servikal stromal invazyonu olan Evre III endometriyal kanserli kadın popülasyonunda, radyasyon tedavisine brakiterapi ilavesinin sağkalımda önemli bir iyileşme gösterdiğini ortaya koymuştur (120).

1.9.10. Hormon Reseptör Durumu

Endometriyum kanserinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Ayrıca reseptör pozitifliği metastatik hastalıkta bile iyi prognoz göstergesidir (121). Miyometriyumdaki ER kaybının kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir. Miyometriyumda hormon reseptörü durumunun değerlendirilmesi hastalığın seyrini öngörmede faydalı olabilir. Endometriyal kanserin gelecekteki sınıflandırmasının, miyometriyumdaki hormon reseptörlerinin durumunun önemli bir rol oynayabileceği moleküler alt tiplere dayanması muhtemeldir (122).

Tip 1 endometriyal kanserlerde östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği tip 2 endometriyal kanserlere göre anlamlı derecede yüksektir. Hem östrojen reseptörü, hem de

progesteron reseptörü pozitifliği tip 1 endometriyal kanserde %92, tip 2 endometriyal kanserde östrojen reseptörü %72; progesteron reseptörü ise %65 pozitif bulunmuştur (123).

1.9.11. Peritoneal Sitoloji

Pozitif periton sitolojisi, evre I ve II endometriyal kanserli kadınların genel sağkalımının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (124). Genellikle pozitif peritoneal sitolojisi ve ileri evre birlikteliği izlenmekte olup; derin miyometriyal invazyon, metastaz, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında korelasyon vardır.

1.9.12. DNA Plöidisi

DNA anöploidi endometriyal kanserli hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür ve düşük riskli kabul edilen evre I endometriyal kanserli hastalar arasında yüksek riskli grubu tanımlayabilir (125).

Anöploid tümörlü hastalar lenf nodu metastazı açısından yüksek risk altındadır ve pelvik ve para-aortik lenfadenektomi de dahil olmak üzere cerrahi olarak evrelenmelidir (126). DNA diploid uterin tümörlü hastaların, DNA anöploid uterin tümörlü hastalardan daha iyi bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (127).

1.9.13. Genetik

Endometriyal kanser gelişiminde birçok genetik faktör önemli rol oynamaktadır. Sadece genetik değişikliklere dayanan endometriyal kanser teşhisi şu anda mümkün olmamakla birlikte, çoğunlukla malign hastalıklardan kaynaklanan uterus örneklerinde mutasyonlar saptanmış olup, bu durum yakın gelecekte standart histolojik tanıyı destekleme potansiyelini ortaya koymaktadır (128).

Endometriyum kanserinde genetik mutasyon sayısı sağkalım ile ilişkilidir. Endometriyum kanserinde en sık görülen mutasyon PTEN mutasyonudur. PTEN önemli bir tümör baskılayıcı gendir. PTEN ve k-RAS genlerindeki mutasyonlar, endometriyumun endometrioid adenokarsinomlarında, özellikle mikrosatellit kararsızlığı gösteren tümörlerde sıklıkla görülmektedir. P53 mutasyonunda kötü prognoz ile ilişkilidir (129).

1.10. Tedavi

Standart primer tedavi histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Lenf nodu cerrahi stratejisi histolojik faktörlere (alt tip, tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu), miyometriyal invazyon dahil hastalık evresine, hastaların özelliklerine (yaş ve komorbiditeler) ve ulusal ve uluslararası kılavuzlara bağlıdır. Adjuvan tedavi histolojiye ve aşamaya göre düzenlenir. Nüks risklerini değerlendirmek ve postoperatif en uygun yönetimi belirlemek için çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Metastatik hastalığı olmayan hastalarda 5 yıllık genel

sağkalım %74 ile %91 arasında değişmektedir. Yaşam kalitesi üzerinde en düşük yan etki ile sağkalımı en iyi şekilde dengeleyen yöntemleri değerlendirmek için yüksek nüks riski olan hastalarda (kemoterapi, kemoradyoterapi tedavisi ve moleküler hedefli tedaviler dahil) uygun tedavi belirlenir (130).

1.10.1. Evre 1 Hastalıkta Tedavi

Vakaların çoğu, genellikle tek başına ameliyatla tedavi edilebilecekleri erken bir aşamada tanımlanır. Bunun nedeni, bu hastalığı olan hastaların çoğunun anormal vajinal kanama olan erken uyarı işareti geliştirmesidir. Endometriyal kanser için standart cerrahi tedavi histerektomi ve bilateral salpingooforektomidir. Son zamanlardaki prospektif veriler, laparoskopik ve robotik tekniklerdeki gelişmeler, bu hastalığı, vakaların çoğunda minimal invaziv cerrahi ile başarılı bir şekilde sonuçlanabileceğini göstermiştir. Cerrahi tedavi hasta ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilir ve komorbid durumlar cerrahi tedavinin boyutunu sınırlayabilir. Bazı hastalarda, hastalığın primer bölgesini rezeke etmek için tek başına vajinal histerektomi kullanılabilir (131).

Endometriyal kanserde intraoperatif frozen patolojik değerlendirmenin doğruluğu oldukça yüksektir. Bu nedenle intraoperatif frozen incelemenin sonuçları özellikle lenfadenektomi tedavisinde dikkate alınmalıdır (132). Ayrıca bu hastalarda derin miyometriyal invazyonun intraoperatif teşhisi için intraoperatif uterusun değerlendirmesinden daha iyi tanısal performansa sahiptir (133).

Operasyon sırasında üst abdomende detaylı incelenmeli ve peritoneal sitoloji için batın yıkama sıvısı alınmalıdır. Yapılan batın gözleminde izlenen intraabdominal şüpheli lezyonlar eksize edilmelidir.

Endometriyal kanserli hastaların çoğu erken evrede ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda metastaz oranı düşük olmasına rağmen, mükemmel prognozlar gösterebilir de, birçok uygulamadaki tedavi standardı hala evreleme için tam veya seçici bir pelvik ve paraaortik lenfadenektomidir çünkü doğru cerrahi evreleme en önemli prognostik faktördür. Birçok hasta, uterusu sınırlı bir hastalığa rağmen, uzun çalışma süresi, ek maliyet ve alt ekstremitelerde lenfödem gibi potansiyel yan etkiler ile sonuçlanan kapsamlı bir lenfadenektomi geçirmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan çalışmalar, erken evre endometriyal kanserli hastalarda tam bir lenfadenektomi yapılmasının terapötik fayda sağlamayabileceğini göstermektedir. Diğer kanser türlerinde kullanılmış olan sentinel lenf nodu haritalaması, tam bir lenfadenektomi ile endometriyal kanserli hastalarda nodal değerlendirme yapılmaması arasında kabul edilebilir bir cerrahi strateji olabilir. Sentinel lenf nodu haritalaması, lenf nodu metastazının düzenli bir

işlemin sonucu olduğu kavramına dayanır; yani, lenf, tümörden uzağa spesifik bir düzende akar ve bu nedenle, sentinel yani ilk lenf nodu için metastaz negatifse, sentinel lenf nodundan sonraki düğümler de negatif olmalıdır. Bu yaklaşım, hastaların tam bir lenfadenektomi ile ilişkili yan etkilerden kaçınmasına yardımcı olabilir, ancak hastalığın doğru prognoz ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi için iyice aşamalandırılması gerekir (134)(135)(136).

Lenf nodu metastazı tümörün evresi ve histolojik derecesi ile ilişkilidir. İyi differansiye, yüzeysel invazyonu olan tümörlerde lenf nodu tutulum riski%3 ile %5 arasında iken; az differansiye, derin invazyonu olan tümörlerde %20'dir (137). Grade 1 ve 2, tümör çapı 2 cm'den az ve miyometriyal invazyonu ½'den az endometrioid tümörlerde lenf nodu metastazı riski %1'den azdır. Düşük riskli bu tip olgularda, lenfadenektomi yapılmasının herhangi bir yararı yoktur ve tek başına histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygun cerrahi tedavidir (138)(139). Yüksek riskli hastalarda, pelvik lenfadenektomi sırasında retroperitoneal alan açılır; common iliak lenf nodlarını içerecek şekilde iliak lenf nodları çıkartılır. Obturator sinirin önünde kalan obturator fossadaki lenf nodları çıkartılır. Paraaortik lenfadenektomide common iliak arter ve alt aorta ortaya çıkartılacak şekilde inferior mezenterik arter hizasına kadar lenf nodları çıkartılmalıdır.

Omental metastaz ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olan faktörler; adneksiyal yayılım, cul-de-sac implantasyonu, papiller seröz karsinom, pozitif bir retroperitoneal lenf nodu ve grade 3 tümördür. Yapılan bir çalışmada Evre I endometriyal karsinomu olan 84 hastanın 7'sinde (%8.3) omental metastaz saptanmıştır. Metastazların çoğunluğu mikroskobik hastalıktan oluşmaktadır. Primer cerrahi sırasında evre I endometriyal karsinomlu hastalarda omentuma sessiz metastazların sıklıkla klinik olarak ihmal edilebildiğinden rutin bir omental biyopsinin, işlemin bir parçası olması gerekmektedir. Ayrıca, yüksek risk değişkenleri olan hastalar için tam bir omentektomi düşünülmelidir (140).

Endometriyal kanser için uterus koruyucu tedavi düşünen genç kadınlar için önemli etkileri vardır. Endometriyal kanserli genç kadınlarda progesteronlu tedavinin riskleri mevcuttur. Bu nedenle, hormonal tedavi düşünen kadınlara, bu tedavinin olası olumsuz sağkalım etkileri konusunda bilgi verilmelidir. Hastalar ve hekimler, özellikle yaşlı kadınlarda uterus korumasının potansiyel yararlarını potansiyel riske karşı dikkatle tartmalıdır. Yapılan çalışmalar yalnızca evre IA neoplazmaları olan kadınların hormonal tedavi için göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Bu hastalarda tedavi öncesi miyometriyal invazyonun radyolojik değerlendirmesi son derece önemlidir. Son olarak, hormonal tedaviye

başlayan kadınlar sınırlı, iyi tanımlanmış bir süre boyunca terapiye girmeli ve başarısız olursa histerektomiye devam etmelidir (141).

Erken evre endometriyal kanser hastaları için adjuvan vajinal brakiterapi, çok düşük vajinal nüks oranları (%0-3.1) ile sonuçlanır. Radyoterapi tedavisinden sonra, kemoterapi ile birlikte ve yüksek riskli histolojiler için bir destek olarak vajinal brakiterapi, mükemmel sonuçlar göstermiştir (142).

1.10.2. Evre II Hastalıkta Tedavi

National Cancer Institute verilerine göre, FIGO evre II, serviks tutulumu olan endometriyum kanserli olgular için %83'lük 5 yıllık bir sağkalım oranı bildirilmektedir. Bu hastalar için radikal histerektomi, basit histerektomi ile karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143).

Mukozal serviks tutulumu önemli bir risk faktörüdür ve adjuvan tedavi belirlenirken göz önünde bulundurulmalıdır. Evre IC, IIA ve IIB'nin tedavisinde adjuvan radyoterapi önerilmektedir (144).

Evre II endometriyum kanserli olgularda adjuvan eksternal radyoterapi ve vajinal brakiterapi artmış hastalısız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda vajinal brakiterapinin hastalısız sağkalım üzerine tek başına faydası gösterilememiştir. Yaş faktörü genel sağkalım için bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür (145).

1.10.3. Evre III Hastalıkta Tedavi

Histerektomi, bilateral salpingooferektomi, evreleme cerrahisi ve ek olarak saptanan lezyonlar çıkartılır. Evre III endometriyal kanserin yüksek dereceli histolojiye, pozitif periton sitolojisine ve derin miyometriyal invazyona göre sınıflandırılması prognoz için faydalıdır ve hastaların belirli alt grupları için optimal tedavi hakkında fikir verir (146).

Adjuvan radyoterapi lokal-bölgesel nüksü azaltmaktadır ve FIGO evre IIIC endometriyal karsinomda iyi lokal kontrole sahiptir. Evre IIIC2 hastalarının, evre IIIC1 hastalarına kıyasla daha uzak metastaz eğilimi ve genel sağkalım oranının daha düşük olduğu bilinmektedir (147). Adjuvan terapi rejimlerini karşılaştıran ileriye dönük veriler olgunlaşana kadar, eşzamanlı kemoradyasyon, evre III endometriyal kanserde kuvvetle düşünülmelidir (148).

FIGO sistemine göre, pozitif periton sitolojisi endometriyal kanser evresini etkilemez. Evre III endometriyal kanserde, pozitif sitoloji bağımsız olarak sonucu öngörür ve farklı nüks modelleriyle ilişkilendirilir. Evre III endometriyal kanserde periton sitolojisinin elde edilmesi kritik öneme sahiptir (149).

1.10.4. Evre IV Hastalıkta Tedavi

Genel sağkalım düşüktür ve primer cerrahi sırasında suboptimal sitoredüksiyonu olan ileri endometriyal karsinomlu hastalarda morbidite yüksektir. İleri evre endometriyal karsinom şüphesi olan hastalar, optimal sitoredüktif cerrahinin potansiyel faydaları konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi olarak kabul edilemez hastalığı olan hastalarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir (150).

İleri evre endometriyum kanserli 67 hasta ile yapılan bir çalışmada; 50 hastada tüm makroskopik tümörü çıkarmak mümkünken, 17 hastada optimal sitoredüksiyon sağlanamamıştır. Optimal sitoredüksiyon sonrası 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları %82.2 ve %65.6 olarak bulunmuştur. Optimal sitoredüksiyonun sağlanamadığı 17 hastada 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları %50.8 ve %40.6 olarak bulunmuştur. Optimal cerrahi sitoredüksiyon sağlanabiliyorsa sağkalım artar (151).

Adjuvan tedavi ya da primer tedavi olarak radyoterapi, kemoterapi ve brakiterapi kullanılır. Kemoradyasyon tedavisi alan, evre IV endometriyal kanseri olan 112 hasta ile yapılan bir çalışmada 9 yıl progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %30 ve %53 olarak bulunmuştur (152).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından, KÜ GOKAEK 2019/10 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, 2019 yılında endometriyum kanseri saptanan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca anormal uterin kanama ile kliniğimizde başvuran, sonrasında P/C yapılan hastalardan patoloji sonuçları endometriyal hiperplazi ve benign olarak raporlanan 37 hasta kontrol grubu olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edildi. Bu 117 hastanın yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma dışı bırakılma kriteri yazılı onamın kabul edilmemesi olarak belirlendi.

Hastaların dosya analizi yapılarak; yaş, gravida, parite, ek hastalık, boy, kilo bilgileri alındı. Hastaların poliklinikte veya yataklı serviste tetkik ve tedavi sırasında rutin alınan kan panelinden, hastanın rızası ile, çalışma için 2-5 cc serum, 2 ayrı eppendorf'a alındı. Alınan örnekler numaralandırılarak hasta bilgileri koruma altına alındı. Örnekler santrifüj işleminden geçirilerek çalışılacağı güne kadar -80°C ayarlı dolapta saklandı.

Hastaların nihai patoloji raporlarına Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından patoloji rapor taraması ile ulaşıldı. Bu sonuçlardan cerrahi evreleri, kanser tipi, miyometriyal invazyon, servikal tutulum, lenfovasküler invazyon ve gradeleri not edildi.

Hedeflenen hasta sayılarına ulaştıktan sonra, -80 derecede toplanan kanlar aşamalı olarak sıcaklıkları düşürülerek, +4 dereceye kadar çözdürüldü. Sonrasında HUMAN L1CAM/ CD171 (L1-CELL ADHESION MOLECULE) kitine ait özel solüsyon ile 1/100 oranında dilüe edildi ve ardından GRIFOLS / TRITURUS cihazı ile spektrofotometrik microelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi. Elde edilen sonuçlar pg/ml olarak parametrelendirildi.

Araştırmada elde edilen hasta veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 20.0 veri tabanına aktarıldı ve analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel sürekli değişkenler için ortalama standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın anlamlılığı Student's t testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson's Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Testiyle değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Anabilim Dalı'nda, 2019 yılında endometriyum kanseri tanısı almış olan 80 hasta ve kontrol grubu olan 37 hasta olmak üzere toplamda 117 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan alınan kanlarda serum L1CAM düzeyleri incelendi.

Hastaların ortalama yaşı $59,44 \pm 10,69$ olarak bulundu. En düşük yaş 32, en yüksek yaş ise 80 olarak saptandı. Hastaların 61'i postmenopozal dönemde tanı alırken, 19'u reproduktif dönemde tanı almıştır. Menopoz grubunun ortalama yaşı $63,53 \pm 7,14$ idi. Reproduktif dönemdeki hastaların ise ortalama yaşı $44,85 \pm 6,04$ olarak bulundu. Olguların pariteleri karşılaştırıldığında, ortalama parite endometriyum kanseri hastalarında $3,53 \pm 2,43$ iken; kontrol grubunda $3,38 \pm 1,93$ olarak bulunmuştur. Olguların pariteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların BMI değerleri incelendiğinde; hasta olan grupta ortalama $27,51 \pm 5,20$ iken; kontrol grubunda $25,29 \pm 2,88$ olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametre değerlerinin vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımları

Özellik	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
	Yaş	51.68	10,57	59.44	
Gravida	4.05	2,26	4.63	3,03	0,341**
Parite	3.38	1,93	3.53	2,43	0,807**
BMI (kg/m ²)	25.29	2,88	27.51	5,20	0,035**
Ca125 (U/ml)	22.72	24,41	47.68	151,34	0,354**
L1CAM (10 ² pg/ml)	628.59	206,05	1,288.34	435,01	0,000**

SS: Standart sapma

*Student t testi

**Mann whitney U testi

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Olgularda ek hastalık olarak hipertansiyon varlığı incelendiğinde; endometriyum kanserli hastaların 47'sinde (%58,7), kontrol grubu hastalarının ise 14'ünde (%37,8) hipertansiyonun eşlik ettiği bulunmuştur. Olgularda ek hastalık olarak diyabet varlığı incelendiğinde; endometriyum kanserli hastaların 25'inde (%31,2), kontrol grubu hastalarının ise 11'inde (%29,7) diyabetin eşlik ettiği bulunmuştur. Ek hastalık olarak hipertansiyon ve diyabet hastalıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Eşlik eden ek hastalıkların vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımları

		KONTROL		VAKA		p
		n	%	n	%	
DM VARLIĞI	VAR	11	29,7	25	31,2	1,000
	YOK	26	70,3	55	68,8	
HT VARLIĞI	VAR	14	37,8	47	58,7	0,057
	YOK	23	62,2	33	41,3	

Başvuru şikayeti olarak postmenopozal kanama ve menometroraji incelendiğinde; Hasta grubundan postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran 61 kişi (%80,3) iken, kontrol grubunda ise 15 kişi (%19,7) olduğu görülmüştür. Menometrorajinin ise hasta grubundaki 19 kişide

(%46,3), kontrol grubunda ise 22 kişide (%53,7) olduğu görülmüştür. Her iki başvuru şikayeti incelendiğinde gruplar arasında tespit edilen farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.05)

Başvuru anında USG ile yapılan değerlendirmede; hasta grubunda endometriyal kalınlık ölçümü ortalama 16,11±6,09 mm iken, kontrol grubunda ise 11,8±5,74 mm olarak bulunmuştur. Endometriyal kalınlık ölçümü değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 8).

Tablo 7. Vaka ve kontrol grubunda endometriyal kalınlık değerleri

Özellik		n	Ortalama (mm)	SS (mm)	P*
Endometriyal kalınlık	KONTROL	37	11,80	5,74	0,000
	VAKA	80	16,11	6,09	

SS: Standart sapma

*Student t testi

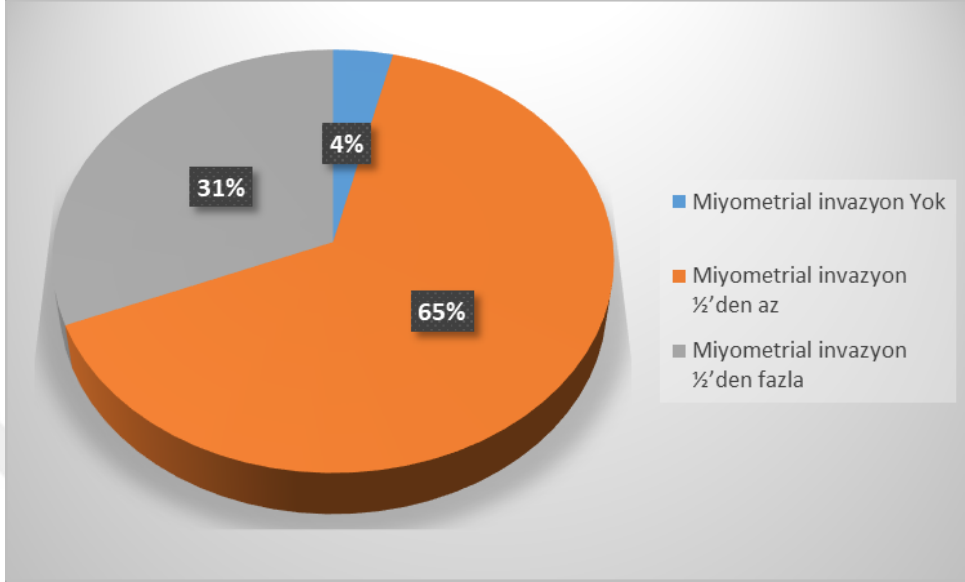
P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 9'da endometriyum kanserli hastalara ait prognostik faktörlerin dağılımına yer verilmiştir. Hastaların %68,8'i evre 1 ve %46,3'ünün grade 1 olduğu; hastaların %65'inde miyometriyal invazyonun ½'den az olduğu ve %76,3'nde lenf nodu metastazının olmadığı saptanmıştır.

Tablo 8. Endometriyum kanserli hastaların prognostik faktörlerin dağılımı

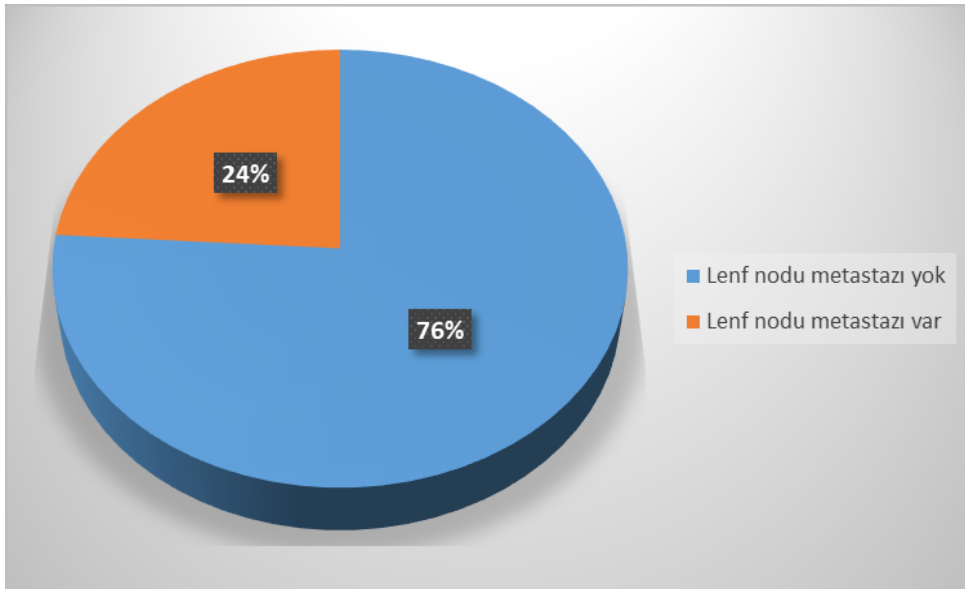
		Hasta Sayısı	Yüzde
EVRE	1	55	68,8
	2	16	20,0
	3	7	8,8
	4	2	2,4
GRADE	1	37	46,3
	2	33	41,3
	3	10	12,5
Miyometriyal invazyon	Yok	3	3,8
	½'den az	52	65,0
	½'den fazla	25	31,3
Lenf nodu metastazı	Yok	61	76,3
	Var	19	23,8

Olgu grubundaki 52 hastada (%65) miyometriyal invazyonun $\frac{1}{2}$ 'den az olduğu, 25 hastada (%31) $\frac{1}{2}$ 'den fazla olduğu ve 3 hastada (%4) miyometriyal invazyonun olmadığı saptanmıştır (Şekil 1)



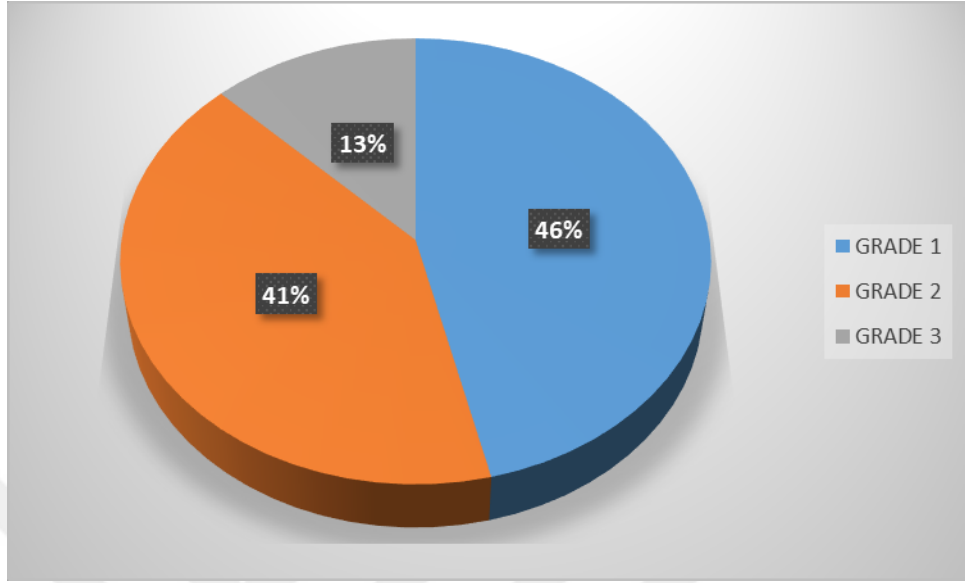
Şekil 1. Endometriyum kanserli hastalardaki miyometriyal invazyon değerlendirilmesi

Olgu grubundaki 19 hastada (%24) lenf nodu metastazının olduğu; 61 (%76) hastada lenf nodu metastazının bulunmadığı saptanmıştır (Şekil 2).



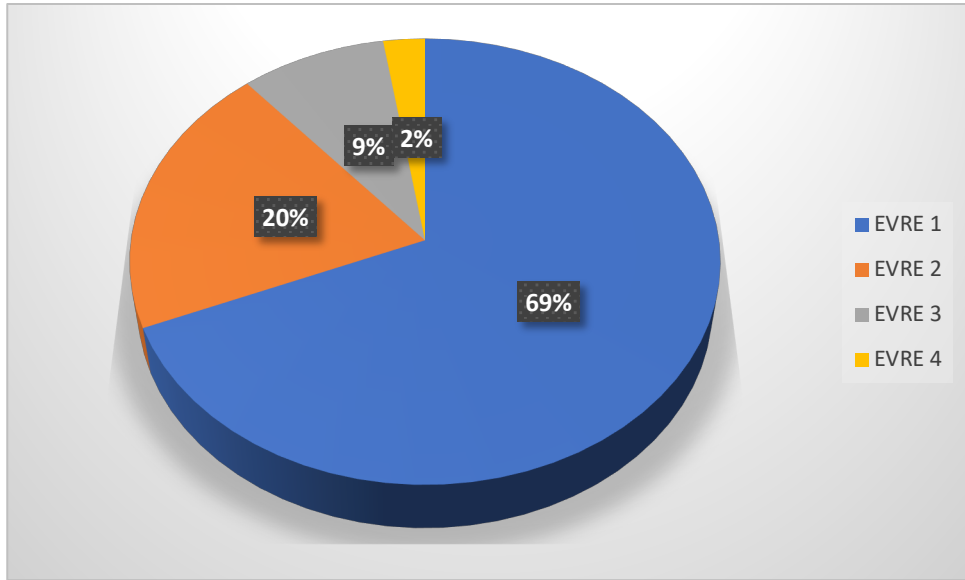
Şekil 2. Endometriyum kanserli hastalardaki lenf nodu metastazı varlığı

Olgu grubundaki 37 hastanın (%46) grade 1, 33 hastanın (%41) grade 2, 10 hastanın (%13) grade 3 olduğu saptanmıştır (şekil 3).



şekil 3. Endometriyum kanserli hastaların grade seviyelerinin dağılımı

Olgu grubundaki 55 hastanın (%68,8) Evre 1, 16 hastanın (%20) Evre 2, 7 hastanın (%8,8) Evre 3, 2 hastanın (%2,4) Evre 4 olduğu saptanmıştır (şekil 4).



şekil 4. Endometriyum kanserli hastaların evrelerinin dağılımı

Serum L1CAM değerleri non-endometrioid (Tip 2) endometriyum kanseri grubunda 1561,14 x 10² pg/ml, endometrioid (Tip 1) endometriyum kanseri grubunda ise 1230,47 x 10² pg/ml olarak bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 10).

Tablo 9. Endometriyum kanserinin histolojik tiplerine göre L1CAM değerleri

Özellik		n	Ortalama (10 ² pg/ml)	SS (10 ² pg/ml)	Mann whitney U testi P
L1CAM Düzeyi	Endometrioid (Tip 1) Endometriyum Kanseri	66	1230,47	406,41	0,009
	Non-endometrioid (Tip 2) Endometriyum Kanseri	14	1561,14	476,40	

SS: Standart sapma

**Mann whitney U testi

P değeri <0,05 istatikselsel olarak anlamlı

Tablo 11’de grade, evre, miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı derecelerine göre ortalama değerler sunulmuştur (Şekil 5,6,7,8). L1CAM düzeyleri gruplar arasında farklı ortalamalara sahip olmakla birlikte bu farklar arasında istatikselsel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05). En yüksek ortalamalar evre IV, miyometriyal invazyonun ½’den fazla olduğu ve lenf nodu metastazının olduğu hastalarda saptanmış olup sırasıyla 1590,50 x10² pg/ml, 1360,60 pg/ml ve 1350,79 pg/ml olarak bulunmuştur.

Tablo 10. Endometriyum kanserli hastaların prognostik faktörlere ait L1CAM değerleri

		N	Ortalama (10 ² pg/ml)	SS (10 ² pg/ml)	P*
Grade	1	37	1293,94	456,32	>0,05
	2	33	1301,15	435,17	
	3	10	1225,30	386,92	
Evre	Evre I	55	1285,26	453,60	>0,05
	Evre II	16	1310,06	426,83	
	Evre III	7	1176,57	346,26	
	Evre IV	2	1590,50	330,22	
Miyometriyal invazyon	Yok	3	1244,67	420,51	>0,05
	½’den az	52	1256,12	471,62	
	½’den fazla	25	1360,60	357,21	
Lenf nodu metastazı	Yok	61	1268,89	452,16	>0,05
	Var	19	1350,79	379,01	

SS: Standard sapma

*Student t testi

P değeri <0,05 istatikselsel olarak anlamlı

Endometriyum kanserli hastalar ile kontrol grubundaki 37 hastanın 20'sini oluşturan endometriyal hiperplazili hastaların serum L1CAM karşılaştırmasında: Endometriyal hiperplazili hastalarda ortalama serum L1CAM düzeyi 628×10^2 pg/ml, endometriyal kanserli hastalarda ise $1288,33 \times 10^2$ pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 12).

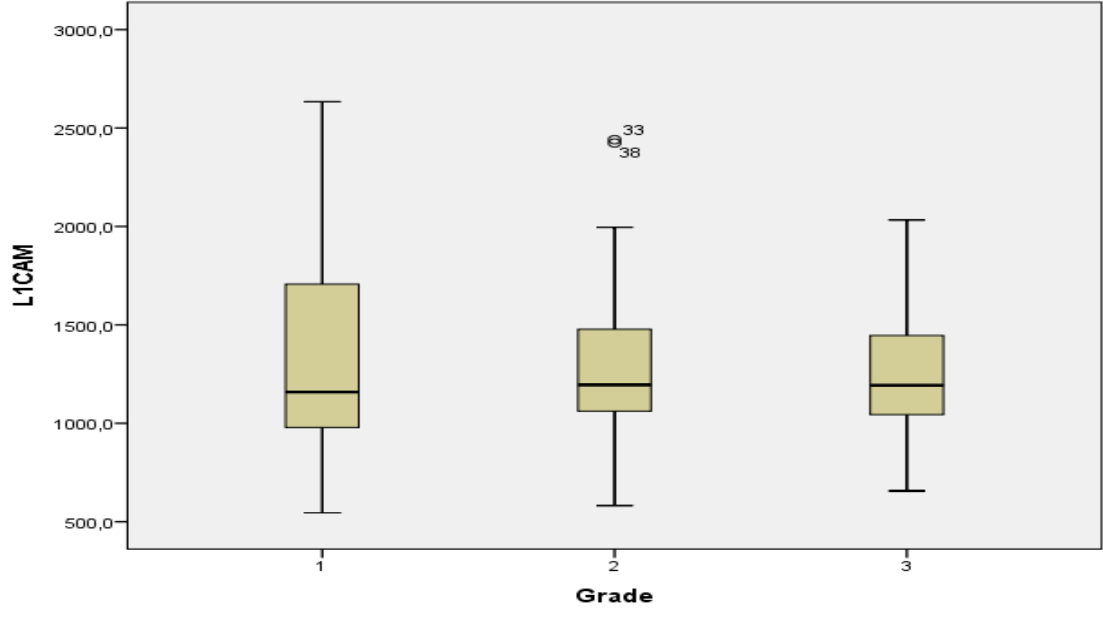
Tablo 11. Endometriyum kanseri ve endometriyal hiperplazi varlığına göre L1CAM değerleri

Özellik		n	Ortalama (10^2 pg/ml)	SS (10^2 pg/ml)	Mann whitney U testi P
L1CAM Düzeıı	Endometriyal Hiperplazili Hastalar	20	628,00	208,87	0,000
	Endometriyum Kanserli Hastalar	80	1288,34	435,01	

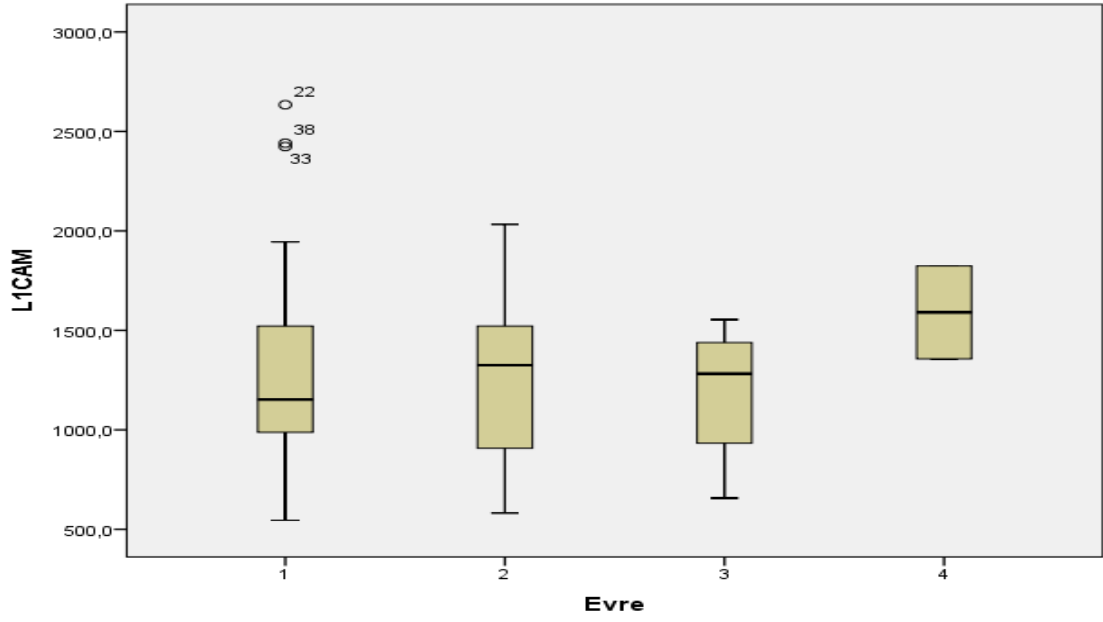
SS: Standart sapma

**Mann whitney U testi

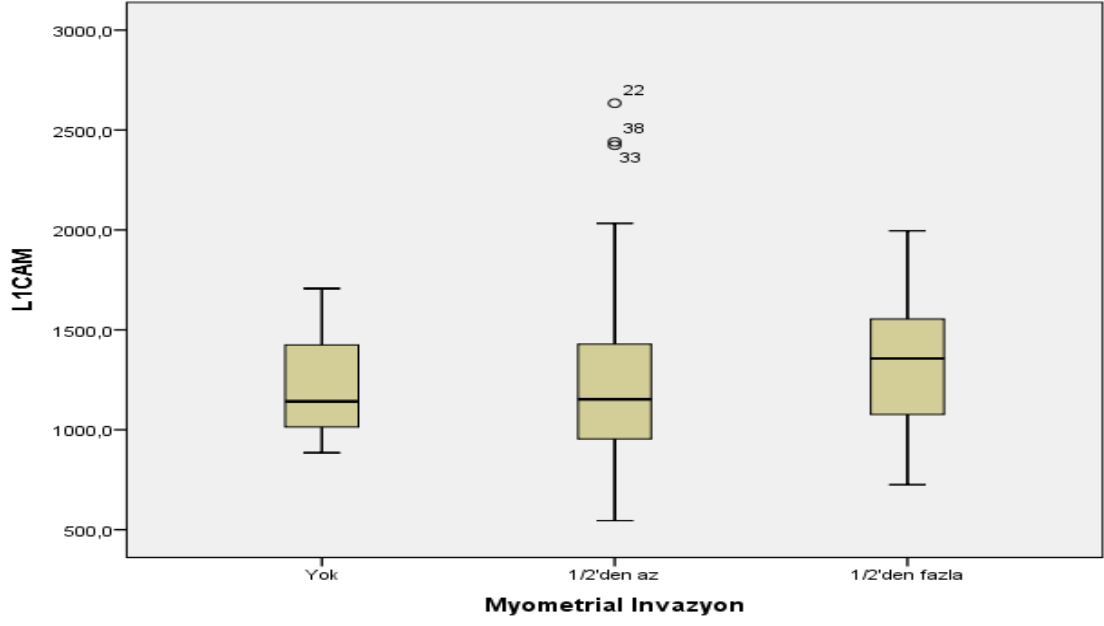
P değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı



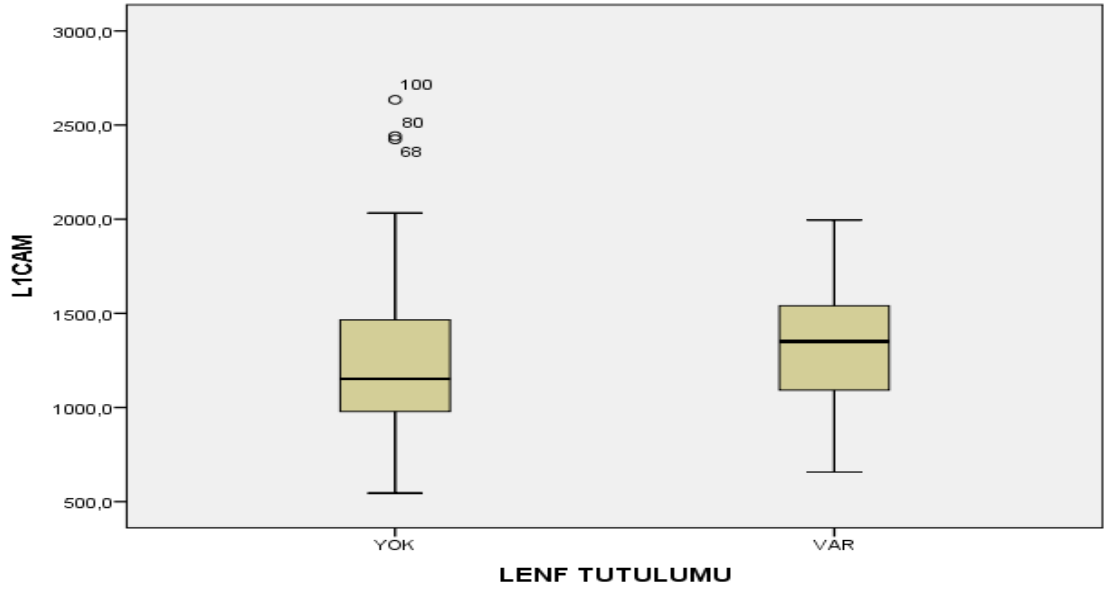
Şekil 5. Grade'e göre L1CAM değerleri



Şekil 6. Evreye göre L1CAM değerleri



Şekil 7. Miyometriyal invazyona göre L1CAM değerleri



Şekil 8. Lenf nodu tutulumuna göre L1CAM değerleri

4. TARTIŞMA

Endometriyal karsinom en sık tanı alan jinekolojik malignitedir. Dünyadaki kadınlarda malignitelerin %6'sını oluşturmaktadır (1). Postmenopozal kadınlarda baskın olarak görülür ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Vakaların %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup genellikle erken evrelerde tanı alırlar ve iyi prognozluurlar (1)(2).

Endometriyal kanser taramaya elverişli değildir, bu nedenle tanı konduğu anda etkili bir şekilde yönetilmesi gerekir. Bu alanda oldukça fazla sayıda çalışma yapılmış olmasının yanı sıra günden güne artarak devam etmektedir (3).

Endometriyum kanseri olgularının %90'ı 50 yaş üzerinde görülmekte olup; ortalama görülme yaşı altıncı on yıldadır. Bu hastaların %70'i postmenopozal, %25'i ise premenopozal döneme aittir. Endometriyum kanserli genç hastalar çoğunlukla daha düşük evreli ve daha iyi prognozlu oldukları gözlenmiştir. Yaşlı hastaların ise daha ileri evrede ve daha kötü prognozlu oldukları görülmüştür (2)(34)(35). Malik ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada 149 endometriyum kanserli hastanın yaş ortalaması 57,02 olarak bulunmuştur (153). Bizim çalışmamızda da kanserli hastalarda yaş ortalaması 59,44±10,69 olarak bulunmuş olup Malik ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca en düşük yaş 32, en yüksek yaş ise 80 olarak saptandı.

Çalışmamızda katılımcıların BMI'lerini sorgulamamızın nedeni obezitenin, endometriyal kanser popülasyonunda sağkalımın önündeki engellerden biri olmasıdır. Yüksek BMI, endometriyal kanser tedavisi tamamlanan hastalarda genel ve hastalığa özgü mortaliteyi artırır. Smits ve arkadaşlarının vücut kitle indeksi ile endometriyum kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen 1362 hastanın dahil olduğu metaanaliz çalışmasında; obez kadınların obez olmayanlara göre sağkalım sürelerinin olumsuz yönde etkilendiği ve endometriyum kanseri tedavisi tamamlanan hastalarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (154). Zhang ve arkadaşlarının 213 endometriyum kanserli hasta grubunda yaptıkları çalışmada; katılımcılarının ortalama BMI değeri 31,1±8,9 kg/m² olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda ise ortalama BMI değeri daha düşük olmakla beraber 25,29±2,88 kg/m² olarak bulunmuştur (155).

Gravidite ve paritenin, endometriyum kanseri oluşumu ile zıt yönlü bir ilişkiye sahip olduğu bilinmektedir. Nullipar kadınlarda endometriyum kanser riski artarken, doğum sayısının artmasıyla endometriyum kanser riski azalır. Nulliparite infertilitenin bir sonucudur ve endometriyum kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasıyla paritenin, endometriyum kanseri riskindeki azalma ile ilişkili olduğunu

göstermişlerdir. Farklı parite sayısı (1, 2 veya 3) ile endometriyal kanser riski arasındaki ilişkiler sırasıyla değerlendirilmiş ve alt grup analizlerinin hemen hemen tüm katmanlarında anlamlı zıt yönlü bir ilişki saptanmıştır (156).

McPherson ve arkadaşlarının yaptığı 165 endometriyum kanserli hastanın dahil olduğu çalışmada gebelik sayısı ile endometriyum kanseri arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu bulunmuş olup; artan sayıda hamileliğe sahip hastalarda hiç hamile kalmamış hastalara göre kanser riskinde bir azalmanın olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmalarında 29 hastanın hiç gebe kalmadığı, 20 hastanın 1 doğum yaptığı, 72 hastanın 2 veya 3 doğum yaptığı, 30 hastanın 4 veya 5 doğum yaptığı, 14 hastanın ise 6 veya daha fazla doğum yaptığı görülmüştür. Aynı çalışmada hastalarının çoğunluğunun 2 veya 3 doğum sayısına sahip olduğu görülmüştür (157). Bizim çalışmamızda da ortalama parite ise $3,38 \pm 1,93$ olarak bulunmuş olup McPherson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Diyabet, artmış endometriyum kanseri sıklığı ile ilişkilidir. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 seviyelerinin yüksekliği artmış östrojen düzeyi ile birlikte neoplastik potansiyeli artırarak endometriyum kanserine zemin hazırlar. Chavez ve arkadaşlarının 274 endometriyum kanserli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların 104'ünde (%37,9) diyabetin, 122'sinde ise (%44,5) hipertansiyonunun eşlik ettiğini bulmuşlardır (158). Bizim çalışmamızda hastaların 25'inde (%21,3) diyabetin, 47'sinde (%40,1) hipertansiyonun eşlik ettiği bulunmuştur. Chavez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur.

Endometriyal kanser, uterusla sınırlı bir hastalık olarak ortaya çıktığında yüksek derecede iyileştirilebilir bir malignitedir, ancak metastatik veya tekrarlayan endometriyal kanser için prognoz kötüdür. Erken bir aşamada teşhis edilen hastalar için, tek başına ameliyat, tedavi için yeterli olabilir ve klinik sonuç çoğu zaman olumludur, vakaların yaklaşık %80'i 5 yılda hayatta kalır. Bununla birlikte, primer tanı ve tedaviden sonra, hastaların yaklaşık olarak %20-30'unun önümüzdeki 5 yıl içinde nüks etmesi beklenmektedir. Endometriyal kanser için adjuvan tedavi henüz net bir şekilde tanımlanmamıştır. FIGO Evre I-III endometriyal kanser hastaları, genellikle ameliyat olur ve bazıları risk değerlendirmesine dayanarak adjuvan tedavi sunar. Grade, yaş ve evresi rekürrens için bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilir (159). Creasman ve arkadaşlarının 2151 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların %69,6'sının Evre 1, %7,2'sinin Evre 2, %12,8'inin Evre 3, %5,4'ünün Evre 4 olduğu gözlenmiş (160). Bizim çalışmamızda 55 hastanın (%69) Evre 1, 16 hastanın (%20) Evre 2, 7 hastanın (%9) Evre 3, 2 hastanın (%2) Evre 4 olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da hastaların önemli bir kısmının Evre 1 olduğu gözlenmiş olup evrelendirme açısından benzerlik saptanmıştır.

Endometriyum kanserlerinde histolojik grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86 iken grade 3 tümörlerde bu oran %64'e düşmektedir. Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 98 endometriyum kanserli hastanın 8 tanesinin (%8,1) Grade 1, 59 tanesinin (%60,2) Grade 2, 31 tanesinin (%31,6) Grade 3 olduğu görülmüş olup bizim çalışmamızda hastaların 37 tanesinin (%46,3) Grade 1, 33 tanesinin (%41,3) Grade 2, 10 tanesinin (%12,5) Grade 3 olduğu gözlenmiştir (161). Her iki çalışmada hastaların önemli bir kısmının grade 1 ve 2 endometriyum kanserli olgular olduğu gözlenmektedir.

Miyometriyal invazyon; endometriyum kanserinde evreyi değiştiren, aynı zamanda lenf nodu metastazı ile birlikte, beklenen yaşam süresini düşüren prognostik faktörlerdendir. Karalok ve arkadaşlarının 368 endometriyum kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada; 14 hastada (%3,8) miyometriyal invazyonun bulunmadığı, 168 hastada (%45,7) ½'den az olduğu, 186 hastada (%50,5) ise ½'den fazla olduğu saptanmıştır (162). Bizim çalışmamızda da 3 hastada (%3,7) miyometriyal invazyonun bulunmadığı, 52 hastada (%65) ½'den az olduğu, 25 hastada (%31,2) ise ½'den fazla olduğu görülmüştür. Pelvik ve para-aortik lenf nodları yoluyla metastaz, endometriyal kanser için majör bir risk faktörüdür. Yine Karalok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 368 hastanın 55'inde (%14,9) lenf nodu metastazının olduğu gözlenmiş olup; bizim çalışmamızda da hastaların 19'unda (%23,7) lenf nodu metastazının olduğu görülmüştür (162).

Serum L1CAM düzeyleri venöz kan ile değerlendirilebilmekle birlikte kolay uygulanabilir, ucuz ve hızlı sonuç veren ayrıca endometriyum kanserinin erken tanı, tedavi ve takibinde kullanılabilecek önemli bir belirteçtir. Endometriyum kanseri, olguların büyük çoğunluğu evre I'de tespit edilmektedir. Evre I tümörlerde cerrahi tedavi ile elde edilen sağkalım oranı %85-90 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, erken evre ve iyi prognozlu olduğu düşünülen ve radyoterapi ya da kemoterapi gibi adjuvan tedavilere gerek duyulmayan hastaların yaklaşık %10-15'inde takip sırasında nüks görülmektedir, bu olgular kurtarma kemoterapisine zayıf cevap vermekte ve bazı hastalar hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Ne yazık ki nükslerin sağaltımı zor olmaktadır. Endometriyal kanser hastalarında yapılan histerektomi sonrası patoloji örneklerinde L1CAM hormon reseptörlerinin kaybı olduğu izlenmiş ve bunun sonucunda azalmış sağkalım dahil agresif hastalık özellikleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Tangen ve arkadaşları, 372 endometriyum kanseri ve 32 sağlıklı hasta ile yaptığı çalışmada, serum L1CAM düzeylerini incelemiş olup; endometriyum kanserli hastalarda ortalama serum L1CAM düzeyini 997 pg/ml^{-1} , sağlıklı hasta grubunda ise L1CAM düzeyini 684 pg/ml^{-1}

olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise endometriyum kanserli hastalarda serum L1CAM düzeyi ortalaması $1,288.34 \times 10^2$ pg/ml iken sağlıklı hasta grubunda 628.59×10^2 pg/ml olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada sağlıklı hasta grubu ve olgu grubu serum L1CAM düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmektedir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde L1CAM'ın güçlü bir biyobelirteç olarak tanımlanmasını ve endometriyal kanserdeki biyobelirteç olarak sağlamlığını desteklemektedir (7).

Endometrioid adenokarsinom endometriyum kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometriyal kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometriyal hiperplazi zemininden gelişir. Çalışmamızda endometriyal hiperplazili hastalarda bakılan serum L1CAM düzeyi ortalaması $628,00 \times 10^2$ pg/ml iken olgu grubunda $1288,34 \times 10^2$ pg/ml olup gruplar arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları incelendiğinde malign tümöral gelişim göstermeyen dokularda ve endometriyal hiperplazi olgularında L1CAM değerlerinin kanserli dokulara göre daha düşük olduğu izlenmektedir.

Tangen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucunda yüksek serum L1CAM düzeyinin yüksek yaş, yüksek riskli histoloji, endometrioid olmayan histoloji, yüksek evre, miyometriyal invazyon varlığı ve yüksek derecede artmış lenf nodu metastazı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda en yüksek serum L1CAM değerlerinin Evre 4 hastalarda olduğu görülsede; grade ve evreler arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir. Endometrioid kanserli hastalarda ortalama serum L1CAM değeri $1230,47 \times 10^2$ pg/ml iken; non-endometrioid endometriyum kanserli hastalarda $1561,14 \times 10^2$ pg/ml olarak bulunmuştur. Non-endometrioid kanser grubunda hastalığın genel olarak daha agresif seyirli ve daha kötü prognozlu olduğu bilindiğinden, serum L1CAM düzeyinin bu grupta daha yüksek olması bu biyobelirtecin kötü prognozla birlikte olabileceğini akıllara getirmektedir. Yine çalışmamızda miyometriyal invazyonu olmayan hasta grubuna kıyasla, miyometriyal invazyonun $\frac{1}{2}$ 'den az ve $\frac{1}{2}$ 'den fazla olduğu grupta serum L1CAM düzeyleri yüksek saptanmıştır. Lenf nodu metastazı varlığının da, olmayan gruba göre daha yüksek L1CAM değerlerine sahip olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızla elde ettiğimiz bu veriler ışığında serum L1CAM düzeyi incelemesinin miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazlarının önemli bir prediktörü olduğunu göstermekteyiz. Ayrıca bu veriler, L1CAM'ın prognostik değerine işaret ettiği gibi; endometriyal kanserin moleküler sınıflandırmasının bir parçası olarak serum L1CAM incelemesini entegre etmenin faydalı olacağını göstermektedir.

Endometriyal kanser hastaları için birincil tedavi lenfadenektomi olsun ya da olmasın histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Her ne kadar lenfadenektomi tam evreleme

prosedürünün bir parçası ve endometriyum kanseri hastalarının risk sınıflandırması için önemli olsa da; randomize klinik çalışmalarda sağkalım yararı gösterilememiştir. Bununla birlikte obez hasta popülasyonunda artmış komplikasyon oranları ve uzun süreli operasyon süresi ile artmış komorbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle preoperatif miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazını tahmin edebilecek, preoperatif kötü prognoz öngörebilen biyobelirteçlerin kullanılabilir olması önemlidir. Bu biyobelirteçler, geniş kapsamlı cerrahi işlemden fayda sağlayacak ileri hastalığa sahip hastaları belirleyerek cerrahi tedavinin uyarlanmasında yardımcı olabilir, aynı zamanda düşük riskli hastalarda aşırı tedavinin önlenmesine de yardımcı olabilir. Bu bağlamda serum L1CAM incelemesi endometriyal kanserde ümit verici görünmektedir. Prognostik bir biyobelirteç olarak hizmet etmenin yanı sıra, L1CAM'ın endometriyal tümör gelişiminde de bir rolü olup olmadığını da ele alan sonraki çalışmalar serum L1CAM ölçümünün rutin klinik uygulamaya eklenmesinin etkisini değerlendirmek için önemli olacaktır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesi olan endometriyum karsinomu ile ilişkili çalışmamızda özellikle bazı sonuçlar dikkat çekmektedir.

Hasta grubumuzun BMI değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Hasta grubunda kronik hastalıklar sıklığının daha fazla olduğu bir diğer bulgu olarak izlenmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların önemli bir bölümünü Evre 1, Grade 1-2, miyometriyal invazyon olan ve lenf nodu metastazı olmayan hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda serum L1CAM düzeyi incelemesinin miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazlarının varlığını belirlemede önemli bir prediktör olabileceğini göstermekteyiz.

Beklediğimiz gibi serum L1CAM düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubunun neredeyse iki katı olduğunu gözlemledik. İstatiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Ayrıca serum L1CAM düzeyleri Tip 2 endometriyum kanser tipinde, ileri evrede, miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı varlığında daha yüksek seviyelerde olduğu dikkat çekmektedir.

Bu çalışma, literatürdeki diğer benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlarda olduğu gibi serum L1CAM incelemesinin endometriyal kanserinin tanı, takip ve tedavisinde yol gösterici bir biyobelirteç olduğu konusunda kanıtlar sunmaktadır.

Son dönemde gelişmekte olan genomik faktörler ile birlikte prognostik biyobelirteçlerin önemi günden güne artmaktadır. Özellikle preoperatif kötü prognoz öngörebilen biyobelirteçlerin rutinde kullanılabilir duruma gelmesi önemlidir. Bu biyobelirteçler, geniş kapsamlı cerrahi işlemde fayda sağlayacak ileri hastalığa sahip hastaları belirleyecek, aynı zamanda düşük riskli hastalarda aşırı tedavinin önlenmesine de katkı sunacaktır.

Bu nedenle endometriyal kanserin moleküler sınıflandırmasının bir parçası olarak serum L1CAM incelemesini entegre etmek fayda sağlayacaktır.

L1CAM'ın prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendiren daha fazla hasta ile yapılacak yeni çalışmalar, yeni kanıtlar sunulması için oldukça önemlidir.

Ayrıca serum L1CAM'ın endometriyal tümör gelişiminde de bir rolü olup olmadığını inceleyen yeni çalışmalar serum L1CAM ölçümünün rutin klinik uygulamada kullanılabilirliğini değerlendirmede katkı sunacaktır.

6. ÖZET

Amaç: Serum L1CAM düzeyinin endometriyum kanseri tanısı almış hastalardaki prediktif değerini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 2019 yılı içinde endometriyum kanseri tanısı koyulan 80 hasta ile 37 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Bu 117 hastadan alınan 2-5 cc kan örnekleri santrifüj edildikten sonra çalışılacağı güne kadar -80°C ayarlı dolapta saklandı. Hastaların yaş, boy, kilo, gravida, parite, ek hastalık bilgileri hastalardan anamnez ile cerrahi evre, kanser tipi, miyometriyal invazyon, servikal tutulum, lenfovasküler invazyon ve grade verileri hastaların patoloji raporlarından elde edildi. Bütün örnekler toplandıktan sonra toplu bir şekilde +4 dereceye çözdürüldü ve HUMAN L1CAM / CD171 (L1-CELL ADHESION MOLECULE) kitine ait özel solüsyon ile 1/100 oranında dilüe edildi. Ardından GRIFOLS / TRITURUS cihazı ile spektrofotometrik microelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi. Elde edilen sonuçlar pg/ml olarak parametrelendirildi. Veriler IBM SPSS Statistics 20.0 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından, KÜ GOKAEK 2019/10 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı.

Bulgular: Çalışmamızda endometriyum kanseri hastalarında serum L1CAM değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (**p:0,000**). Ayrıca serum L1CAM düzeylerinin Tip 2 Endometriyum kanser tipinde, ileri evrede, miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı varlığında daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Prognostik biyobelirteçlerin önemi günden güne artmakta olup bu çalışmada serum L1CAM incelemesinin endometriyal kanserinin tanı, tedavi ve takibinde yol gösterici bir biyobelirteç olduğu konusunda kanıtlar sunulmaktadır. Endometriyum kanserinin tanı, tedavi ve takibinde faydalı olacağına inandığımız serum L1CAM ölçümünün sağlam doku ile kanser dokusunu ayırmada anlamlı olduğu görünürken, prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için yapılacak daha fazla çalışma ile ilave kanıtlara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Endometriyum kanseri, L1CAM, biyobelirteç

7. ABSTRACT

Objective: We aim to determine the predictive value of serum L1CAM in patients with endometrial cancer.

Material and Method: In 2019, 80 patients with endometrial cancer diagnosed in our clinic and 37 control patients were included in the study. 2-5 cc blood samples obtained from these 117 patients were stored in a -80 °C adjustable cupboard until centrifugation. Patients' sociodemographic characteristics as age, height, weight, gravida, parity, additional disease information from patients were collected with anamnesis and surgical stage, cancer type, myometrial invasion, cervical involvement, lymphovascular invasion, grade data were obtained from patients' pathology reports. After all samples were collected, they were dissolved in a total of +4 °C and diluted 1/100 with a special solution of the HUMAN L1CAM / CD171 (L1-CELL ADHESION MOLECULE) kit. Then it was measured by spectrophotometric microelisa method with GRIFOLS / TRITURUS device. The eligibility was confirmed and recorded. The results were parameterized as pg / ml. Data were evaluated with IBM SPSS Statistics 20.0 statistical data program. P value <0.05 was considered statistically significant. Kocaeli University Scientific Research Projects Coordination Unit supported this study as KU GOKAEK 2019/10 scientific research project and our study was approved by ethics committee.

Results: In our study, serum L1CAM values were significantly higher in endometrial cancer patients than in control group (p: 0.000). In addition, serum L1CAM levels were found to be higher in Type 2 endometrium cancer type, in advanced stage, in the presence of myometrial invasion and lymph node metastasis.

Discussion: The importance of prognostic biomarkers is increasing day by day, and there is evidence that serum L1CAM is a biomarker in the diagnosis, treatment and follow-up of endometrial cancer. While serum L1CAM measurement, which we believe to be useful in the diagnosis, treatment and follow-up of endometrial cancer, appears to be significant in distinguishing cancer tissue with intact tissue, further studies are needed to make it possible to use it as a prognostic factor.

Key words: Endometrium cancer, L1CAM, biomarker

8. KAYNAKÇA

1. Ruan XC, Wong WL, Yeong HQ, Lim YKT. Comparison of outcomes following laparoscopic and open hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early stage endometrial carcinoma. *Singapore Med J.* 2018;59(7):366–9.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007 Mar;109(3):655–62.
3. Suri V, Arora A. Management of Endometrial Cancer: A Review. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):309–16.
4. Feinberg J, Albright B, Black J, Lu L, Passarelli R, Gysler S, et al. Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecol Obstet Invest.* 2019 Jan;1–8.
5. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983 Feb;15(1):10–7.
6. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):301–11.
7. Tangen IL, Kopperud RK, Visser NC, Staff AC, Tingulstad S, Marcickiewicz J, et al. Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *Br J Cancer.* 2017 Sep;117(6):840–7.
8. Samatov TR, Wicklein D, Tonevitsky AG. L1CAM: Cell adhesion and more. *Prog Histochem Cytochem.* 2016 Aug;51(2):25–32.
9. Pechriggl EJ, Concin N, Blumer MJ, Bitsche M, Zwierzina M, Dudas J, et al. L1CAM in the Early Enteric and Urogenital System. *J Histochem Cytochem.* 2017 Jan;65(1):21–32.
10. Altevogt P, Doberstein K, Fogel M. L1CAM in human cancer. *Int J cancer.* 2016

Apr;138(7):1565–76.

11. Angiolini F, Cavallaro U. The Pleiotropic Role of L1CAM in Tumor Vasculature. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan;18(2).
12. Van Der Putten LJM, Visser NCM, Van De Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;115(6):716–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.235>
13. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
14. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
15. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):311–24.
16. Sud S, Holmes J, Eblan M, Chen R, Jones E. Clinical characteristics associated with racial disparities in endometrial cancer outcomes: A surveillance, epidemiology and end results analysis. *Gynecol Oncol*. 2018 Feb;148(2):349–56.
17. Salvesen HB, Akslen LA. Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS*. 2002 Oct;110(10):673–89.
18. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 May;170(5 Pt 1):1213–23.
19. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989 Jan;298(6667):147–51.
20. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* (London, England). 1991 Aug;338(8762):274–7.

21. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1985 Oct;313(16):969–72.
22. Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes Control*. 1994 May;5(3):227–33.
23. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999 Aug;10(4):277–84.
24. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Int J cancer*. 1998 May;76(3):325–30.
25. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011 Aug;378(9793):771–84.
26. Sjogren LL, Morch LS, Lokkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. 2016 Sep;91:25–35.
27. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1984 Sep;64(3):417–20.
28. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003 May;361(9371):1810–2.
29. Griffiths C, Jimenez E, Chalas E. Causal effect of obesity on gynecologic malignancies. *Curr Probl Cancer*. 2018 Aug;
30. van Meurs HS, Bleeker MCG, van der Velden J, Overbeek LIH, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *Int J*

- Gynecol Cancer. 2013 Oct;23(8):1417–22.
31. Xu W-H, Xiang Y-B, Ruan Z-X, Zheng W, Cheng J-R, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J cancer*. 2004 Feb;108(4):613–9.
 32. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 1996 Jun;143(12):1195–202.
 33. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, et al. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol*. 1982 Aug;116(2):333–42.
 34. Lachance JA, Everett EN, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):470–5.
 35. Moore K, Brewer MA. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2017;37:435–42.
 36. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):7–10.
 37. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016 Nov;2(11):1434–40.
 38. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jun;5(6):411–7.
 39. Weissman SM, Bellcross C, Bittner CC, Freivogel ME, Haidle JL, Kaurah P, et al. Genetic counseling considerations in the evaluation of families for Lynch syndrome--a review. *J Genet Couns*. 2011 Feb;20(1):5–19.
 40. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et

- al. Lynch syndrome-associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: a case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018 May;18(1):576.
41. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2011 Jun;29(16):2247–52.
 42. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009 Aug;62(8):679–84.
 43. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000 Feb;11(2):185–92.
 44. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma-Ardiles G, Hernandez-Fernandez W, Hernandez A V. Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*. 2017 Jul;101:6–11.
 45. Friedenreich CM, Langley AR, Speidel TP, Lau DCW, Courneya KS, Csizmadi I, et al. Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. 2012 Dec;19(6):785–92.
 46. Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar;167(5):607–14.
 47. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Aug;99(3):434–41.
 48. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer*. 1993 Jun;71(11):3575–81.
 49. Zhou Q, Guo P, Li H, Chen X-D. Does alcohol consumption modify the risk of endometrial cancer? A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):467–79.

50. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Nov;22(11):1931–43.
51. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1061–70.
52. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jan;182(1 Pt 1):23–9.
53. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ces Gynekol.* 2013 Nov;78(5):448–59.
54. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):501–508.e3.
55. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol.* 2017 Jun;129(6):1059–67.
56. Moore SC, Lee I-M, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016 Jun;176(6):816–25.
57. Rossi A, Frechette L, Miller D, Miller E, Friel C, Van Arsdale A, et al. Acceptability and feasibility of a Fitbit physical activity monitor for endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2018 Jun;149(3):470–5.
58. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol.* 2015 May;30(5):397–412.
59. Gupta D. Clinical Behavior and Treatment of Endometrial Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:47–74.
60. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of

- Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar;93(6):468–74.
61. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018 Jul;19(1):135.
 62. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004 May;85(2):145–50.
 63. Austin RM. George Papanicolaou's Efforts to Develop Novel Cytologic Methods for the Early Diagnosis of Endometrial Carcinoma. *Acta Cytol*. 2017;61(4–5):281–98.
 64. Lv S, Wang R, Wang Q, Han L, Tuo X, Hou H, et al. A novel solution configuration on liquid-based endometrial cytology. *PLoS One*. 2018;13(2):e0190851.
 65. Amkreutz LCM, Pijnenborg JMA, Joosten DWL, Mertens HJMM, Van Kuijk SMJ, Engelen MJA, et al. Contribution of cervical cytology in the diagnostic work-up of patients with endometrial cancer. *Cytopathology*. 2018 Feb;29(1):63–70.
 66. Margari N, Pouliakis A, Aninos D, Meristoudis C, Stamataki M, Panayiotides I, et al. Internal quality control in an academic cytopathology laboratory for the introduction of a new reporting system for endometrial cytology. *Diagn Cytopathol*. 2017 Oct;45(10):883–8.
 67. Endometrial Biopsy: American College of Nurse-Midwives. *J Midwifery Womens Health*. 2017 Jul;62(4):502–6.
 68. Du J, Li Y, Lv S, Wang Q, Sun C, Dong X, et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Dec;142(12):2515–22.
 69. Yi Y, Bryce CL, Adambekov S, Edwards RP, Goughnour SL, Linkov F. Cost-effectiveness analysis of biopsy strategies for endometrial cancer diagnosis in women with postmenopausal bleeding: Pipelle sampling curette versus dilatation & curettage. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):112–8.
 70. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, et al.

- Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg Oncol*. 2016 Dec;25(4):370–7.
71. Rizner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016 Dec;16(12):1315–36.
 72. Bian J, Sun X, Li B, Ming L. Clinical Significance of Serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in Patients With Endometrial Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Aug;16(4):435–9.
 73. Modarres-Gilani M, Vaezi M, Shariat M, Zamani N, Nourizadeh R. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinoma. *Cancer Biomark*. 2017 Aug;20(2):135–41.
 74. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am*. 2002 May;40(3):563–76.
 75. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov;280(17):1510–7.
 76. Schramm A, Ebner F, Bauer E, Janni W, Friebe-Hoffmann U, Pellegrino M, et al. Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Aug;296(2):319–26.
 77. Li L, Wu M. [Relationship of endometrial thickness and endometrial cancer risk in postmenopausal women]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2017 Jul;39(7):481–4.
 78. Billingsley CC, Kenne KA, Cansino CD, Backes FJ, Cohn DE, O’Malley DM, et al. The Use of Transvaginal Ultrasound in Type II Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jun;25(5):858–62.
 79. Testa AC, Di Legge A, Virgilio B, Bonatti M, Manfredi R, Mirk P, et al. Which imaging technique should we use in the follow up of gynaecological cancer? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jul;28(5):769–91.

80. Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC, Multinu F, Casarin J, Cliby WA, et al. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Oct;27(8):1685–93.
81. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jul;28(5):721–39.
82. Simcock B, Narayan K, Drummond E, Bernshaw D, Wells E, Hicks RJ. The role of positron emission tomography/computed tomography in planning radiotherapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May;25(4):645–9.
83. Lecuru F, Lambert I, Poquet S, Quandalle P. [Value of magnetic resonance imaging in cancer of the endometrium. Apropos of 3 cases]. *J Chir (Paris)*. 1989 Dec;126(12):663–7.
84. Laifer-Narin SL, Genestine WF, Okechukwu NC, Hecht EM, Newhouse JH. The Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gynecologic Oncology. *PET Clin*. 2018 Apr;13(2):127–41.
85. Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA, Colombo PE, Fujii S, Reinhold C, et al. From Staging to Prognostication: Achievements and Challenges of MR Imaging in the Assessment of Endometrial Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017 Aug;25(3):611–33.
86. Reynaers EAEM, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. Comparable outcome between endometrioid and non-endometrioid tumors in patients with early-stage high-grade endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2015 May;111(6):790–4.
87. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen E Van, Vergote I, et al. Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*. 2005 Aug;366(9484):491–505.
88. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):433–47.
89. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):43–8.

90. Worley MJJ, Davis M, Berhie SH, Muto MG, Feltmate CM, Berkowitz RS, et al. Mucinous differentiation does not impact stage or risk of recurrence among patients with grade 1, endometrioid type, endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):54–7.
91. Menderes G, Clark M, Santin AD. Novel targeted therapies in uterine serous carcinoma, an aggressive variant of endometrial cancer. *Discov Med*. 2016 Apr;21(116):293–303.
92. Hariri N, Qarmali M, Fadare O. Endometrial Serous Carcinoma With Clear-Cell Change: Frequency and Immunohistochemical Analysis. *Int J Surg Pathol*. 2018 Apr;26(2):126–34.
93. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, Lim RS, Scott SN, Middha S, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017 Oct;243(2):230–41.
94. Maggino T, Zola P, Sartori E, Fusco L, Papadakis C, Gadducci A, et al. Clear cell endometrial cancer: a CTF multicentre Italian study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(4):428–31.
95. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*. 1982 Apr;49(8):1511–23.
96. Rossi ED, Bizzarro T, Monterossi G, Inzani F, Fanfani F, Scambia G, et al. Clinicopathological analysis of mixed endometrial carcinomas: clinical relevance of different neoplastic components. *Hum Pathol*. 2017 Apr;62:99–107.
97. Kobel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):166–80.
98. Chao A, Wang AMC, Wang T-H, Wu T-I, Chao A-S. An atypical and fatal case of pyometra accompanied by the superficial spread of squamous cell carcinoma of the endometrium and the fallopian tubes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;52(3):440–2.
99. Jetley S, Jairajpuri ZS, Hassan MJ, Madaan G, Jain R. Primary Endometrial Squamous

- Cell Carcinoma In Situ: Report of a rare disease. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015 Nov;15(4):e559-62.
100. Lininger RA, Ashfaq R, Albores-Saavedra J, Tavassoli FA. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation. *Cancer*. 1997 May;79(10):1933–43.
 101. Marino-Enriquez A, Gonzalez-Rocha T, Burgos E, Stolnicu S, Mendiola M, Nogales FF, et al. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2008 Nov;39(11):1606–13.
 102. Doukhopelnikoff A, Debrock G, Steelandt T, De Jonge E. The importance of recognizing paraneoplastic symptoms: a case report of Neuroendocrine Small Cell Carcinoma of the Endometrium presenting as Paraneoplastic Cushing's Syndrome. *Facts, views Vis ObGyn*. 2017 Jun;9(2):121–6.
 103. Sawada M, Matsuzaki S, Yoshino K, Ueda Y, Yoshida S, Kimura T, et al. Long-term survival in small-cell carcinoma of the endometrium with liver and brain metastases. *Anticancer Drugs*. 2016 Feb;27(2):138–43.
 104. Onder S, Taskin OC, Sen F, Topuz S, Kucucuk S, Sozen H, et al. High expression of SALL4 and fascin, and loss of E-cadherin expression in undifferentiated/dedifferentiated carcinomas of the endometrium: An immunohistochemical and clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar;96(10):e6248.
 105. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Vol. 105, *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. United States; 2009. p. 103–4.
 106. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006 Oct;107(8):1823–30.
 107. Genestie C, Leary A, Devouassoux M, Auguste A. [Histological and molecular

- classification of endometrial carcinoma and therapeutical implications]. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12):1001–12.
108. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer*. 1991 Jun;67(12):3093–103.
 109. Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, Hudry N, et al. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1667–76.
 110. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer*. 1983 May;51(9):1705–9.
 111. Ahsen ME, Boren TP, Singh NK, Misganaw B, Mutch DG, Moore KN, et al. Sparse feature selection for classification and prediction of metastasis in endometrial cancer. *BMC Genomics*. 2017 Mar;18(Suppl 3):233.
 112. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Feb;40(2):301–11.
 113. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):405–15.
 114. Yamaguchi T, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Abe H, Sanada S, et al. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patients with endometrial cancer. *Cytopathology*. 2015 Jun;26(3):157–66.
 115. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Sep;25(7):1292–9.
 116. Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, Michener C, Rose PG. Lymph node metastasis and

- pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *J Gynecol Oncol*. 2015 Jul;26(3):208–13.
117. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, et al. Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):171–7.
 118. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991 Jun;67(11):2791–4.
 119. Morimura Y, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Ohwada M, Yamada H, et al. The value of pre-operative diagnostic procedures for cervical involvement in uterine corpus carcinoma. *Fukushima J Med Sci*. 2000 Dec;46(1–2):1–11.
 120. Bingham B, Orton A, Boothe D, Stoddard G, Huang YJ, Gaffney DK, et al. Brachytherapy Improves Survival in Stage III Endometrial Cancer With Cervical Involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr;97(5):1040–50.
 121. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE. Estrogen and progesterin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1988 Sep;31(1):65–81.
 122. Tomica D, Ramic S, Danolic D, Susnjar L, Peric-Balja M, Puljiz M. Impact of oestrogen and progesterone receptor expression in the cancer cells and myometrium on survival of patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Jan;38(1):96–102.
 123. Shen F, Gao Y, Ding J, Chen Q. Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? *Oncotarget*. 2017 Jan;8(1):506–11.
 124. Seagle B-LL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Mar;218(3):329.e1-329.e15.
 125. Song T, Lee J-W, Kim H-J, Kim MK, Choi CH, Kim T-J, et al. Prognostic significance

- of DNA ploidy in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Jul;122(1):79–82.
126. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):356–60.
127. Watanabe T, Izumi S, Yamaoka K, Tsutsui F, Nozawa S. [Flow cytometric evaluation of DNA ploidy pattern in uterine cancer]. *Nihon Rinsho*. 1992 Oct;50(10):2432–8.
128. Mota A, Colas E, Garcia-Sanz P, Campoy I, Rojo-Sebastian A, Gatus S, et al. Genetic analysis of uterine aspirates improves the diagnostic value and captures the intra-tumor heterogeneity of endometrial cancers. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2017 Jan;30(1):134–45.
129. Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2001 Jun;32(6):569–77.
130. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Jun;105(3):677–82.
131. Sonoda Y. Surgical treatment for apparent early stage endometrial cancer. *Obstet Gynecol Sci*. 2014 Jan;57(1):1–10.
132. Turan T, Oguz E, Unlubilgin E, Tulunay G, Boran N, Demir OF, et al. Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Mar;167(1):90–5.
133. Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Feb;26(2):407–15.
134. Frost JA, Webster KE, Morrison J. Lymphadenectomy for Treatment of Early-Stage Endometrial Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Jan;3(1):117–8.
135. Body N, de Kerdaniel O, Lavoue V, Leblanc M, Henno S, Leveque J. [Early-stage endometrial cancer: Sentinel node or lymphadenectomy?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016

Apr;44(4):239–43.

136. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Feb;12(2):288–97.
137. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2009 Jan;373(9658):125–36.
138. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Feb;119(2 Pt 1):286–92.
139. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Oct;127(1):5–10.
140. Chen SS, Spiegel G. Stage I endometrial carcinoma. Role of omental biopsy and omentectomy. *J Reprod Med*. 1991 Sep;36(9):627–9.
141. Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Ananth C V, et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;217(6):669.e1-669.e13.
142. Harkenrider MM, Block AM, Alektiar KM, Gaffney DK, Jones E, Klopp A, et al. American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. *Brachytherapy*. 2017 Jan;16(1):95–108.
143. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):350–5.
144. Cahan B, Kim JH, Schultheiss TE, Wong JYC, Chen Y-J. Stage I and II Endometrial Adenocarcinoma: Analysis of 2009 FIGO Staging Revision and Impact on Survival by Adjuvant Therapy. *Am J Clin Oncol*. 2018 Mar;41(3):302–6.

145. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, et al. Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of 250 Cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jan;28(1):161–7.
146. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, O’Cearbhaill RE, Barakat RR, Alektiar KM. Quantifying the risk of recurrence and death in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Aug;134(2):297–301.
147. Hsieh H-Y, Wang L, Lu C-H, Lin J-C, Chen C-C. Role of adjuvant radiotherapy in FIGO stage IIIc endometrial carcinoma: Treatment outcomes and prognostic factors in 52 irradiated patients. *J Formos Med Assoc*. 2018 Jul;117(7):613–20.
148. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Tew WP, Sonoda Y, Barakat RR, et al. Postoperative external beam radiation therapy and concurrent cisplatin followed by carboplatin/paclitaxel for stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):436–40.
149. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Makker V, Gardner GJ, Barakat RR, et al. Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis and relapse patterns in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):49–53.
150. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol*. 2004 Jun;93(3):653–8.
151. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L, Ewing PC, Burger CW. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(4):1648–55.
152. Bruzzone M, Miglietta L, Franzone P, Gadducci A, Boccardo F. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III-IV endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):345–52.
153. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of risk factors and survival of type-I and type-II endometrial cancers. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(4):886–90.
154. Smits A, Lopes A, Bekkers R, Galaal K. Body mass index and the quality of life of

- endometrial cancer survivors--a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):180–7.
155. Zhang X, Brown JC, Schmitz KH. Association between Body Mass Index and Physical Function among Endometrial Cancer Survivors. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160954.
156. Wu Q, Li Y, Tu C, Zhu J, Qian K, Feng T. Parity and endometrial cancer risk : a meta-analysis of epidemiological studies. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2015;1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep14243>
157. Factors R. Reproductive Factors and Risk of Endometrial Cancer. 1996;143(12):1195–202.
158. Sanz-Chavez TLN, Vilar-Compte D, de Nicola-Delfin L, Meneses-Garcia A. [Overweight, obesity, diabetes, and hypertension in endometrial cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):326–9.
159. Cecere SC, Pisano C, Bamias A, Di Napoli M, Rossetti S, Facchini G, et al. Multidisciplinary treatment of early stage endometrial cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Jul;13(6):861–71.
160. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol*. 2017 Jun;145(3):519–25.
161. Yan B, Zhao T, Liang X, Niu C, Ding C. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? *Acta Radiol*. 2018 Mar;59(3):363–70.
162. Karalok A, Turan T, Basaran D, Turkmen O, Comert Kimyon G, Tulunay G, et al. Lymph Node Metastasis in Patients With Endometrioid Endometrial Cancer: Overtreatment Is the Main Issue. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):748–53.

