

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UTERUSUN ENDOMETRİÖİD TİP ADENOKANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Merve BAŞTAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2018

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UTERUSUN ENDOMETRİÖİD TİP ADENOKANSERLERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. Merve BAŞTAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI

Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2018/9

KOCAELİ

2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
TEŞEKKÜR	3
BEYAN	4
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
ŞEKİLLER DİZİNİ	6
TABLO DİZİNİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. Epidemiyoloji	11
2.2. Risk Faktörleri	12
2.3. Koruyucu Faktörler.....	19
2.4. Endometriyum Kanseri Klinik ve Teşhis	21
2.5. Histopatoloji ve Patogenez	26
2.6. Patogenez ve Genetik.....	34
2.7. Evreleme	38
2.8. Yayılım.....	39
2.9. Prognostik Faktörler	40
2.10. TEDAVİ.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ	68

7. ÖZET	69
8. ABSTRACT.....	70
9. KAYNAKÇA	71



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi bilgilerini ve akademik birikimlerini benimle paylaşan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İzzet YÜCESOY' a,

Uzmanlık tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her aşamada yanımda olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI ' ya,

Mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bu alanda yetişmemde büyük emeği olan sevgili hocam, Perinatoloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY' a,

Bilgi ve deneyimleri ile özellikle cerrahi becerilerimi geliştirmemde büyük katkılarını gördüğüm Prof. Dr. Birol Vural'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca yoğun çalışma sürecimde sonsuz sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, deneyimleri ve yardımları ile katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Emek DOĞER'e ve Doç. Dr. Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU 'na,

Uzmanlık eğitimime başladığım Düzce Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında birlikte çalışma imkânı bulduğum her zaman yanımda olduklarını bildiğim değerli hocalarım, Yard. Doç. Dr. Ali YAVUZCAN'a ve Yard. Doç. Dr. Alper BAŞBUĞ'a,

Bu meşakatli, yoğun, yorucu aynı zamanda eğitici asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz beraber mesai harcadığımız ve çok şey paylaştığımız asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma,

Bana hayatım boyunca güç veren ve bugünlere gelmemi sağlayan; ahlaki ve akademik değerler katan, her daim ellerini omzumda hissettiğim Sevgili Annem Meliha YAMAK'a ve Babam Ahmet YAMAK'a, kardeşlerim Seda YAMAK'a ve Denizhan YAMAK'a,

Bana her konuda yardımcı olan, sonsuz mutluluk duyduğum, her sıkıntıda en büyük desteğim, bu süreçte de desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, kocaman yürekli canım eşim Bilal BAŞTAN' a, şükranlarımı sunmayı bir borç biliyorum.

Dr. Merve BAŞTAN

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 kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Merve BAŞTAN



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG:	ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists
BSO:	Bilateral salpingooferektomi
BRCA:	The Breast Cancer Gene
DM:	Diyabetes Mellitus
EİN:	Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HT:	Hipertansiyon
HNPCC:	Hereditör Non-polipozis kolorektal kanser
KT:	Kemoterapi
GOG:	Jinekolojik Onkoloji Grubu
JSGO:	Japon Jinekoloji ve Onkoloji Derneği
MRG:	Manyetik Rezonans görüntüleme
PET:	Pozitron Emisyonel Tomografi
MELF:	Microcystic elongated and fragmented
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
SEER:	Surveillance Epidemiology and End Results in US National database
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
L:	Litre
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
PKOS:	Polikistik over sendromu
pg:	Pikogram
LVIS:	lenfovasküler alan invazyonu
TAH:	Total abdominal Histerektomi
LVAH:	Laparoskopi asiste vajinal histerektomi
SD:	Standart sapma
Min:	Minumum
Max:	Maksimum
VBT:	Vajinal Brakiterapi
EBRT:	Eksternal beam radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

şekil 1.Endometrioid Endometriyal Karsinom, Grade 1.....	30
Şekil 2. Endometrioid Endometriyal Karsinom, Grade 3.....	31
Şekil 3: Genel Sağ Kalım Grafiği (Kaplan-Meier).....	57
Şekil 4: Yaş İle Sağ Kalımın İlişkisi (Kaplan-Meier).....	58



TABLO DİZİNİ

Tablo 1:Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri	20
Tablo 2: Uterin Korpus Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	28
Tablo 3. Endometriyum Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması.....	34
Tablo 4. Tip 1 Ve Tip 2 Endometriyum Kanserinin Genetik Ve Moleküler Belirteçleri	37
Tablo 5. 2009 Fıgo Endometriyum Kanseri Cerrahi Evrelemesi	38
Tablo 6. Endometriyal Kanserde 5 Yıllık Sağ Kalım Ve Cerrahi Evreleme	39
Tablo 7. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler	40
Tablo 8. Evre I Tümörlerde Grade Ve 5 Yıllık Sağ Kalım.....	41
Tablo 9. Grade Ve Pelvik/Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu.....	41
Tablo 10. Evre I Endometriyal Kanserli Hastalarda Miyometriyal İnvazyon İle Rekürrens İlişkisi	42
Tablo 11. Miyometriyal İnvazyon Ve Lenf Nodu Metastazı.....	43
Tablo 12. Hastaların Demografik Bilgileri	50
Tablo 16. Evre.....	51
Tablo 13. Grade	52
Tablo 14. Miyometriyal İnvazyon	52
Tablo 15. Tümör Karakteristikleri	53
Tablo 17. Miyometriyal İnvazyonun Grade İle İlişkisi	54
Tablo 18. Miyometriyal İnvazyon Ve Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	55
Tablo 19. Adneksiyal Tutulum Ve Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	56
Tablo 20. Lenfovasküler Alan İnvazyonu İle Pelvik Lenf Nodu Tutulumu.....	56
Tablo 21. Adjuvan Tedavi	59
Tablo 22. Evre 1 Grade1-2 Tümörlerde Lnd Ve Sağ Kalım	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık karşılaşılan malignitesi endometriyum kanseridir (1). Endometriyum kanseri tipik olarak peri-/post-menopozal dönemin hastalığıdır; ortalama tanı ve teşhis yaşı 63' tür ve %90 vaka 50 yaş üstü gözlenmektedir. Bununla birlikte endometriyum kanserli vakaların yaklaşık %4'ü 40 yaş öncesi görülmektedir (2). Bu hastalığın prognozu genellikle iyi olmasına rağmen; tedavi algoritması ve yönetimi oldukça değişkendir. Genellikle uluslararası rehberlerden çok uzmanın kişisel deneyimlerine göre farklılık göstermektedir. Yakın zamanda çok merkezli yapılan bir İtalyan çalışmasında; cerrahi yaklaşımın şekli, pelvik ya da paraaortik lenfadenektomi ve adjuvan tedavi verilir verilmemesi, aynı ülkede enstitüler arası bile değişkenlik göstermektedir (3). Bu nedenlerle; bu neoplazmın tüm yönetiminde tarama, teşhis, evreleme ve tedavi sürecinin yeniden değerlendirilmesi zorunludur.

Endometriyal kanserin ana risk faktörü karşılanmamış östrojendir. Bunun nedeni, ekzojen östrojen kullanımı, örneğin östrojen replasman tedavisi ya da endojen östrojen artışı, örneğin Polikistik Over Sendromu ya da östrojen üreten tümörlerdir. Postmenopozal kadınlarda yağ dokusu endojen östrojenin önemli kaynağıdır ve obezite endometriyal kanser için önemli risk faktörüdür (4). Gelişmiş ülkelerde aşırı kilolu ve obez hastaların artan prevalansı endometriyum kanserinin artışının açıkça nedeni olabilir.

Birçok kadın anormal vajinal kanama semptomu ile doktora başvurmaktadır. İleri yaşta prevalansı artan bir kanser olması nedeniyle, tipik semptomu postmenopozal kanama iken genç kadınlarda intermenstruel kanama, menoraji ya da kanama paterninin değişmesi ile karşımıza çıkmaktadır. Güncel rehberler anormal vajinal kanaması olan 45 yaş üstü hastalara endometriyal örnekleme önermektedir. Daha az sıklıkla pelvik ağrı ya da vajinal akıntı semptomları ile karşımıza çıkar.

En sık görülen endometriyum kanseri endometrioid tip adenokarsinomdur. Adenoskuamöz, berrak hücreli ve seröz karsinomlar gibi diğer histolojik tipler daha agresif, yüksek dereceli ve tanı aldığında ileri evre olmaları nedeniyle kötü prognoza sahiptir.

Endometriyum kanseri etrafındaki dokulara direk olarak yayılım gösterir, sıklıkla miyometriyuma ve servikse yayılır. Lenf yolları ile de yayılım gösterebilir; öncelikle pelvik lenf noduna yayılım gösterir ardından eksternal ve ana iliak lenf nodlarına;

sonrasında pelvik-paraaortik lenf nodlarına yayılır. Uzak organlara metastazı hematolojik yoldan olmaktadır.

Endometriyum kanserinde tedavideki ana nokta uterus ve adnekslerin tamamen çıkarılmasıdır. Sınırlı agresif tümörü olmayan birçok hasta için tedavi de ilk basamak olarak cerrahi yeterli iken, uterus dışına tümörün yayıldığı hastalar da cerrahi ve /veya adjuvan tedavi yarar sağlayabilmektedir. Sonuç olarak, endometriyum kanserli hastalarda optimal tedavi için klinik ve histopatolojik özelliklerin belirlenerek hastaların sınıflandırılması önem arz etmektedir.

Endometriyum kanseri teşhisi konulan tüm hastaların pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı oranı sırasıyla %9 ve %5 olarak gözlenmiştir (5). Bu nedenden dolayı cerrahi tedavi öncesi lenf nodu metastaz risk değerlendirmesi önemlidir. Günümüzde lenfadenektominin Evre 1 endometriyum kanseri tedavisindeki yeri tartışmalı olmakla birlikte adjuvan tedavi ise artan oranda kabul görmektedir. Sistemik derlemelere göre sistemik pelvik lenf nodu diseksiyonunun kanıtlanmış yararı ya da zararı bulunmamaktadır (6). Pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu pratikte standart olarak rutin uygulanmamaktadır; merkezden merkeze ve ülkeden ülkeye göre uygulanım nedenleri değişkenlik göstermektedir. Endometriyum kanserinde retroperitoneal lenfadenektominin prognostik değeri tartışmalıdır; yapılan birçok retrospektif çalışmada sistemik pelvik ve para-aortik lenfadenektominin rolü lenf nodu metastazı için orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda sağ kalımı arttırdığı gözlenmiştir (7).

Endometriyum kanserinde lenf nodu metastazı ana prognostik faktördür; cerrahi öncesi mikrometastazları teşhis edebilecek herhangi bir tanı aracımız yoktur. Bu yüzden doğru cerrahi evreleme yapmak için, lenf nodu metastaz ve rekürrens riski olan hastalara tam olarak retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapmak gerekir. Histopatolojik inceleme tam olarak lenf nodu metastazının yayılım derecesini bize gösterir ve uygun tedavi planı ona göre yapılır.

Kadınların hayatları boyunca endometriyum kanserine yakalanma riski %2-3 olmakla birlikte; sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedeni olan kanser olması nedeniyle risk faktörlerinin belirlenmesi, prognostik faktörlerin tespit edilmesi ve tedavi yöntemlerinin optimize edilmesi önem arz etmektedir. Bu konuda da detaylı çalışmalar yapılmakta; tedavi algoritmaları standardize edilmeye çalışılmaktadır.

Bizde bu çalışmamızda; endometrioid adenokarsinomlu hastalarda prognostik faktörleri analiz etmeyi ve tümörün karakteristik özelliklerinin sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Endometriyum kanseri dünya genelinde kadın maligniteleri arasında 6. sık karşılaşılan malignitedir ve her yıl yaklaşık 319.600 yeni vaka bildirilmektedir (8). Amerika Birleşik Devletlerinde, Endometriyum kanseri 4. en sık karşılaşılan kanserdir ve 2016 yılında yaklaşık 60.050 yeni vaka bildirilmiştir ve 10.470 vaka da ölümlle sonuçlanmıştır (9). Avrupa’da 2012 yılında yeni teşhis edilen vaka sayısı 100.000’i aşmakta ve endometriyum kanser teşhisinde kümülatif risk %1,71’e ulaşmaktadır (10).

Uterus kanseri gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan jinekolojik malignitedir ve 74 yaşa kadar olan kadınlarda insidans 100.000 de 14,7 ve mortalite oranı 100.000 de 2,3 ‘dür (8). Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra en sık görülen 2. Jinekolojik kanserdir; 74 yaşına kadar olan kadınlarda insidans 100.000 de 5,5 ve mortalite oranı 100.000 de 1,5 dir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde uterus kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir ve diğer gelişmiş ülkelerden daha yüksek insidansa sahiptir. Bu yüksek insidans artan obezite ya da amerikan toplumunun diğer risk faktörlerine bağlanabilir. Her yıl 60.000 den fazla yeni vaka ve endometriyum kanserine bağlı 10.000 den fazla ölümlle karşılaşılmaktadır (9). Amerika Ulusal Kanser veri bankasından (SEER) elde edilen verilere göre uterus kanseri insidansı 2013’te 100.000’de 25,4’e yükselmiştir (11). Beyaz ırk siyah ırka oranla daha yüksek insidansa sahiptir.

Uterus kanserinin ortalama teşhis yaşı 62’dir (11).Uterus kanserinin 2010’dan 2014’e kadar olan vakalarda dağılım yaşı aşağıdaki gibidir:

- <20 yaş → %0
- 20-34 yaş arası →%1,7
- 35-44 yaş arası →%5,4
- 45-54 yaş arası →%16,7
- 55-64 yaş arası →%34,5
- 65-74 yaş arası →%25,8
- 75-84 yaş arası →%11,7
- >85 yaş →%4,1

Uterus kanserli kadınların büyük çoğunluğu erken evrede teşhis edilmektedir ve teşhis edildiğinde %67 'si primer alana sınırlı iken %21 'inde lenf nodu tutulumu ve %8 'inde uzak organ metastazı gözlenmiştir (11).

2.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri endometriyal karsinomların histolojik tipine göre farklılık göstermektedir. İlerde daha detaylı olarak bahsedeceğimiz endometriyum karsinomu histolojik tipleri ikiye ayrılmaktadır; Tip 1 ve Tip 2.

○ Tip 1 tümörler grade 1 ve 2 endometriyal kanserleri içermektedir; bu endometriyal karsinomların %80'ine karşılık gelmektedir. Bu tümörler tipik olarak intraepitelyal neoplazmdan kaynaklanan (atipili ve /veya kompleks), Östrojene duyarlı ve iyi prognoza sahiptirler.

○ Tip 2 tümörler endometriyal kanserlerin %10-20' sine karşılık gelmektedir ve grade 3 endometrioid tümörleri, seröz, berrak hücreli, müsinoz, skuamöz, transizyonel, mesonefrik ve undiferansiye non-endometrioid tümörleri içermektedir. Bu tümörler yüksek dereceli, östrojene duyarsız ve kötü prognoza sahiptirler.

Endometrioid endometriyal karsinomlar östrojen duyarlı kanserlerdir ve ana risk faktörü yeterli progestin olmaksızın aşırı endojen ya da ekzojen östrojene maruziyettir. Diğer risk faktörleri obezite, nulliparite, Diyabetes Mellitus ve Hipertansiyondur.

2.2.1. Aşırı Östrojen Maruziyeti:

Ekzojen östrojen maruziyeti postmenopozal östrojen tedavisi ve tamoksifen tedavisini içerirken; endojen östrojen maruziyeti obezite, anovuluar menstrual siklus ya da östrojen üreten tümörleri içerir.

2.2.1.1. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi: Progestin tedavisi olmaksızın sistemik (oral, yama, vajinal halka) östrojen tedavisi endometriyal hiperplazi ya da karsinom riskini önemli derecede arttırmaktadır. Progestin verilmeksizin bir yıl sistemik östrojen tedavisi alan hastaların %20-%50' sinde endometriyal hiperplazi rapor edilmiştir (12). Birçok vaka-kontrol ve prospektif çalışmalar endometriyal karsinomun artmış insidansını, rölatif riskin 1,1 'den 15 'e yükseldiğini göstererek belirtmiştir (13) (14).

Östrojen-progestin postmenopozal hormonal tedavi: Östrojen tedavisi ile artan endometriyal hiperplazi ve karsinom riski progestinin eş zamanlı tedavisi ile azalmaktadır (15) (16).

Genellikle östrojen ve progesteron kombine preparatları endometriyal hiperplazi ve karsinom riskini arttırmazlar. Plasebo verilen hastalar ile sürekli östrojen-progestin tedavisi alan hastalar; randomize yapılan bir çalışmada karşılaştırılmış ve bu sonuca ulaşılmıştır (17). Bu çalışmada hormon tedavisi alan ve plasebo alan gruptaki vajinal kanaması olanları değerlendirmek için yapılan endometriyal biyopside iki grup arasında endometriyal karsinom riski açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat bazı çalışmalarda siklik tedavilerin endometriyal kanser riskini arttırdığı yayınlanmıştır.

- Tamoksifen:

Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımını endometriyal kanser riskini artırır (18) (19). Premenopozal hastalarda tamoksifen kullanımının endometriyal kanser riskine ilişkisi ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Tamoksifen serum östrojen seviyesi ve hedef organdaki östrojen seviyesine bağlı olarak agonistik ve antagonistik etkiye sahip selektif östrojen reseptör modulatörüdür (20).

Meme kanserini önlemek amacıyla 5 yıl ya da daha fazla tamoksifen kullanan 20.000 kadın hastayı değerlendiren iki büyük randomize çalışmanın meta-analizi yapılmıştır (18). Tamoksifen verilen grup ile plasebo verilen grup karşılaştırıldığında 50 yaş üstü kadınlarda endometriyum kanser riski önemli derecede artmıştır. (sırasıyla %2,6 -0,8; rölatif risk 3,32,%95 CI 1,95-5,67) fakat 50 yaş altı için bu durum geçerli değildir. (sırasıyla %0,3-0,3; rölatif risk %95 CI0,53-2,65). Bu analizin en önemli kısıtlaması 50 yaş altı hasta grupları arasındaki farklılığı değerlendirmek için güçlü bir çalışma olmamasıdır. Bu yaş grubunda tamoksifen kullanan 13 hasta, plasebo verilen grupta ise 11 hasta mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu tamoksifen kullanan kadınlarda rutin endometriyum kanseri taraması önermemektedir. Bununla birlikte tamoksifen kullanan kadınların endometriyum kanseri semptomları açısından yakın takibi ve semptomları olanların endometriyum kanseri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (21).

Tamoksifen kullanımını ile aynı zamanda uterin sarkom riskinin artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

- Fitoöstrojenler:

Fitoöstrojenlerin endometriyum kanserine etkisi tartışmalıdır (22) (23) (24). Fitoöstrojenler östrojenik ve antiöstrojenik etkileri olan doğal olarak birçok meyve, bitki ve sebzelerde bulunan nonsteroid bileşiklerdir. Yapılan birçok çalışmada fitoöstrojenlerin

diyetle alımının endometriyal hiperplazi ya da endometriyum kanserini arttırdığına dair herhangi bir bulgu saptanmamıştır ve bazı çalışmalarda ise riski azalttığına dair veriler elde edilmiştir (25). Örneğin; 3516 endometriyum kanserli hastada yapılan yedi gözlemsel çalışmanın meta-analizi sonucu yüksek soyalı beslenen ile düşük soyalı beslenen hastalar karşılaştırıldığında endometriyum kanseri riskinin önemli derecede azaldığı gözlenmiştir (26).

Uzun süreli izleme dayalı olarak yapılan randomize bir çalışmada fitoöstrojenlerin endometriyum kanseri riskini arttırdığı gözlenmiştir. Soya takviye (150 mg/gün) tedavisi ve plasebo verilen toplam 376 postmenopozal kadından oluşan iki grubun 5 yıllık izleminde endometriyal hiperplazi riskinin arttığı saptanmıştır. Endometriyal biyopsi ile yapılan takipler sırasında soya takviyesi alan grupta endometriyal hiperplazi %3,8 iken plasebo verilen grupta %0'dır (23). Bu çalışmanın kısıtlılığı toplam vaka sayısının az olması ve bulguların malign potansiyelinin belirsiz olmasıdır. Toplam 6 vakada endometriyal hiperplazi tespit edilmiş. Bunların 5 tanesi basit hiperplazi ve 1 tanesi ise kompleks hiperplazidir.

1.2.1.2. Endojen Östrojen:

Aşırı endojen östrojenin en sık sebebi kronik anovulasyon ya da obez kadınlarda adipoz dokuda adrenal prekürsörlerin östrona dönüşümüdür (27). Östrojen salgılayan tümörler nadir olmakla birlikte endometriyum kanserine neden olabilmektedir.

- **Kronik anovulasyon:**

Anovulatuvar kadınlarda seks steroid hormonları üretilmekte ve klinik olarak düzensiz kanamalara neden olmaktadır. Kronik östrojen üretimine karşı yeterli progesteron üretilmemekte ve sonuçta devamlı endometriyum proliferasyonuna neden olmaktadır. Bu durum endometriyal hiperplazi ya da endometriyum kanserine yol açmaktadır. Anovulasyon menarş ve menopozal geçiş döneminde sık olarak gözlenir. Anovulasyonla birlikte giden en sık endokrin hastalık ise Polikistik Over Sendromudur. Tiroid disfonksiyonu ve yükselmiş prolaktin düzeyleri anovulasyonla ilişkili olan diğer endokrin hastalıklardır.

- **Obezite:**

Obez kadınlar endometriyum kanserine meyil göstermektedir. 3 milyondan fazla kadını kapsayan 19 prospektif çalışmanın meta-analizinde Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin her 5 kg/m² artması endometriyum kanseri riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (28). Başka bir

çalışmada 45 yaş altı kadınlarda yüksek VKİ endometriyum kanseri gelişme riskini arttırdığı izlenmiştir (29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite; siyah ırk ve hispanikda beyaz ırka göre daha fazla olmasına rağmen endometriyum kanseri beyaz ırkta, siyah ve hispaniklere göre daha fazladır (30). Obezite siyah ırk, beyaz ırk ve hispaniklerde endometriyum kanseri geliştirme açısından benzer rol oynamaktadır (31). Amerika'da siyah kadınlarla yapılan geniş prospektif bir çalışmada 21-69 yaş arası kadınlar incelenmiştir. 1993'ten 2013'e kadar izlenen 47.577 kadında; $VKİ > 30$ kg/m² olanlarda endometriyum kanser riski $VKİ < 25$ kg/m² olanlara göre 1,88 kat artmaktadır (32). 14.000 endometriyum kanser ve 35.000 kontrol hastasını içeren 24 karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde obez kadınlarda tip 1 ve tip 2 endometriyum kanser riskinin arttığı saptanmıştır (33) (34).

Obezitenin endometriyum kanserindeki rolü ile ilgili yapılan bir açıklama ise aşırı endojen östrojen üretimidir. Bunun nedeni periferik yağ dokusunda östradiolün aromatisasyonu ve androstenedionun östrona dönüşümüdür. Yağ dokusunun dağılımı ile endometriyum kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (35) (36) (37).

Obez kadınlar diğer endokrin anormalliklere de sahiptirler. Düşük seks hormon bağlayıcı globulin, steroid hormon aktivitesinin artmasına neden olur, insülin benzeri büyüme faktörü ve bağlayıcı protein konsantrasyonlarındaki değişkenlik, insülin direnci; obez kadınlarda endometriyum kanser riskini artırır (38) (39).

Aşırı obez kadınlarda ($VKİ \geq 40$ kg/m²), $VKİ < 30$ kg/m² olanlara göre endometriyum kanser riski artmakta; histolojik olarak ise daha az agresif alttipi görülmektedir (endometrioid tip :%87 'e karşı seröz ya da şeffaf hücreli :%75) (40). Bunun nedeninin yüksek östrojen serum seviyelerine sahip olan kadınlarda; östrojene duyarlı tümör gelişimi olduğu düşünülmektedir. Aşırı obez kadınlara genellikle evre I'de teşhis konulmaktadır. Paradoks olarak ise endometriyum kanserli kadınlarda aşırı obezite artmış ölüm ile ilişkilidir (41). 495.477 kadının 16 yıllık izlemi ile yapılan prospektif bir çalışmada bu risk incelenmiştir (4). Endometriyum kanserinden ölüm $VKİ \geq 40$ kg/m² olanlarda $VKİ$ normal (18,5-24,9 kg/m²) olanlara göre 6,25 kat artmıştır. Patofizyolojisi net olarak belirli olmamakla birlikte, metastatik hücrelerin devamlı endojen östrojenle uyarılması ya da obezite ile ilişkili morbiditelerle (diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık) bağlantılı olabilir (42).

- **Erken Menarş ve Geç Menopoz:**

Bazı çalışmalarda erken menarş endometriyum kanseri için risk faktörü olarak gözlenmiştir, geç menopoz ise daha az ilişkili olarak saptanmıştır (43) (44). Bu iki faktör uzamış östrojen etkisine maruziyet ve üreme çağındaki anovulatuvar siklusların sıklığına bağlı oluşabilir.

- **Östrojen Salgılayan Tümörler:**

Bazı over tümörleri östrojen salgılayarak endometriyum kanserine neden olabilir. Granüloza hücreli tümörler endometriyal neoplazm ile ilişkilidir. Granüloza hücreli tümörü olan hastalarda %25-50 endometriyal hiperplazi ve %5-10 endometriyum kanseri eşlik edebilir (45). Granüloza hücreli tümör ile ilişkili endometriyal adenokarsinomlar erken evre ve iyi diferansiyedir (46).

2.2.2. Yaş:

Endometriyum kanseri postmenopozal kadınların hastalığıdır; ortalama görülme yaşı 62'dir (11). Endometriyum kanseri gelişen 50 yaş altı kadınlarda obezite ve kronik anovulasyon gibi risk faktörleri eşlik eder (47) (48).

2.2.3. Aile Öyküsü:

Birinci derece akrabasında endometriyum kanseri olanlarda bu kansere eğilim olduğu belirtilmesine rağmen spesifik bir gen tanımlanmamıştır (49) (50) (51). 16 karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde birinci derece akrabasında Lynch sendromu öyküsü olanlarda endometriyum kanserinin önemli derecede arttığı rapor edilmiştir (52).

Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Karsinomu (HNPCC) olarak bilinen Lynch sendromu birçok kalıtsal vakada karşımıza çıkmaktadır (53). Lynch sendromunun en sık ekstrakolonik bulgusu endometriyum kanseridir. Lynch sendromu otozomal dominant geçişli bir hastalık olup DNA mismatch onarım genlerindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır (53).

Lynch sendromu tüm endometriyum kanserlerinin %2-5'ini oluşturur (54) (55). Lynch sendromlu kadınların endometriyum kanserine yaşam boyu yakalanma riski %27-71'dir, genel toplumun endometriyum kanserine yakalanma riski %2,6'dır. Lynch sendromlu kadınlarda endometriyum kanserinin ortalama görülme yaşı 46-54 yaş arasındadır; diğer kadınlar da endometriyum kanserinin ortalama görülme yaşı ise 62'dir. Lynch sendromu ile ilişkili olan endometriyum kanseri aynı sporadik vakalardaki gibi genellikle endometrioid tiptir ve erken evrede teşhis edilir.

2.2.4. BRCA(The Breast Cancer Gene):

BRCA genindeki mutasyonlar meme ve over kanseri riskini arttırmaktadır. Bazı veriler BRCA 1 genindeki mutasyonların endometriyum kanseri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. 11.847 BRCA mutasyonlu hastanın katıldığı bir kohort çalışmasında endometriyum kanser riskinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (Rölatif risk: 2,65, %95 CI 1,69-4,16) (56). Bununla birlikte prospektif yapılan bir çalışmada endometriyum kanser riskinin sadece BRCA mutasyonu olan ve aynı zamanda tamoksifen kullanan hastalarda artmakta olduğu belirtilmiştir (57).

Bazı yayınlarda endometriyumun seröz karsinomunun BRCA mutasyonu taşıyanlarda arttığı saptanmıştır (58) (59) (60) .

2.2.5. Diğer Genetik Faktörler:

Cowden sendromu; PTEN tümör supresor geninde mutasyon sonucu oluşan mukokutanöz lezyonların karakteristik olduğu, uterin leiomyomların yüksek prevalans gösterdiği; endometriyum, tiroid, meme, kolorektal ve renal kanser riskinin arttığı otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Bu nadir sendromla ilgili elimizde az veri mevcuttur; bu çalışmalarda cowden sendromu olan hastalarda yaşam boyu endometriyum kanserine yakalanma riski % 13-19 ‘dur (61) (62).

2.2.6. Beslenme İle İlgili Faktörler:

Endometriyum kanser riskini arttıran özel bir yiyecek ya da içecek yoktur (63) (64). Yapılan çalışmalarda yüksek glisemik indeksli yiyeceklerle endometriyum kanseri arasında ilişki bulunmuştur; bunun da obezite kaynaklı olduğu düşünülmüştür (65). Alkol kullanımı yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkilidir fakat alkol kullanımının endometriyum kanseri ile ilişkisi kesin değildir (66) (67). 20 çalışmanın meta-analizi yapıldığında alkol kullanımı ile endometriyum kanseri arasında ilişki bulunamamış fakat alkol çeşidinin önemli olabileceği; likör kullanımı ile risk artarken şarap ya da bira kullanımının riski arttırmadığı yönünde veriler elde edilmiştir (68).

2.2.7. Endometriyum Kanseri İle İlişkili Faktörler:

2.2.7.1. Nulliparite ve İnfertilite:

Parite ile endometriyum kanseri riski arasında ters orantı vardır (43) (69). Nulliparite ve infertilite endometriyum kanserinde bağımsız bir risk faktörü değildir; muhtemelen infertil kadınlardaki anovuluar siklusların sık oranda görülmesine bağlıdır.

2.2.7.2. Diyabet ve Hipertansiyon:

Diyabet ve Hipertansiyon olan hastalarda endometriyum kanseri riski artar (70) (71). Eşlik eden faktörlerle, özellikle obezite, endometriyum kanseri riski artar (37) (72), bazı çalışmalarda ise diyabet ve hipertansiyon bağımsız etken olarak değerlendirilmiştir (73) (74). Tip 2 diyabetik hastalarda ve Tip 1 diyabetik hastalara göre endometriyum kanseri riski yüksektir. Yüksek karbonhidratlı diyet ve ilişkili hiperinsulinemi, insülin direnci, insülin benzeri büyüme faktörünün yükselmesi; endometriyal proliferasyon ve endometriyum kanser riskini arttırmaktadır (65) (75).

2.2.7.3. Meme Kanseri:

Meme kanseri öyküsü endometriyum kanseri için risk faktörüdür; özellikle tamoksifen tedavisi alan hastalarda risk yüksektir; bu iki kanser obezite, nulliparite gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. Bazı veriler meme kanseri olan hastalarda seröz endometriyal kanserin arttığını desteklemektedir (76) (77). Meme kanseri öyküsü olan hastaların tarandığı bir vaka-kontrol çalışmasında endometriyum kanserinde seröz histoloji, endometrioid histolojiye göre daha yüksek oranda görülmektedir (% 19'a karşı %3) (77). Bu ilişkinin etyolojisi net değildir; birçok meme kanserinde olduğu gibi seröz karsinomlar da östrojen duyarlı tümörler değildir.

2.2.7.4. Tüp Ligasyonu:

Bu konu ile ilgili az ve tartışmalı veriler vardır; tüp ligasyonunun endometriyum kanseri riskini azalttığına dair bilgiler mevcuttur. Profilaktik salpenjektomi (başka endikasyonla yapılan cerrahilerde uygulanan) over kanseri riskini azaltmaktadır ve bu uygulamaya bağlı olarak endometriyum kanseri riskini de azalttığı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş prospektif kohort çalışmasında 50-79 yaşları arasında ortalama 11,3 yıl izlem yapılan tüp ligasyonlu 14.499 hasta incelendiğinde endometriyum kanserinin azaldığına dair bulgu saptanmamıştır (78).

Yapılan bazı çalışmalarda tubal ligasyonlu hastalarda endometriyal kanser teşhisi sırasında kanserin düşük evrede olduğu saptanmıştır. 4489 endometriyum kanserli hastayı içeren vaka-kontrol çalışmasında tüp ligasyonu olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmış; tubal ligasyonlu hastaların %76 'sı evre I 'de ,%15 'i evre III de saptanırken tubal ligasyonu olmayanların % 71 'i evre I de %17 'si evre III de saptanmıştır (79). 211 seröz endometriyum kanseri hastalarını içeren başka bir çalışmada; tüp ligasyonu olan hastaların

daha düşük oranda pozitif sitolojiyle ve daha düşük evrede tanı konması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (80).

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1. Hormonal Kontrasepsiyonlar

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifler endometriyal kanser riskini %30 ya da daha fazla azaltır (81) (82) (83).

Uterus ve over kanserine sahip 27.000 kadını ve 115.000 kontrol grubunu içeren 36 çalışmanın meta-analizinde oral kontraseptif kullanımının endometriyum ve over kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (84). Kullanım süresi boyunca her 5 yıllık kullanımda endometriyum kanserini % 24 azaltmaktadır. Hormonal kontraseptifin bu yararı içeriğindeki progestin komponentten kaynaklanır; endometriyal proliferasyonu baskılar. Sadece progestin içeren kontraseptifler, depot medroksiprogesteron asetat, progesteron içeren intrauterin araçlar, progesteron implantlar, endometriyal neoplazi gelişiminden endometriyumu korur (85) (86). 30-49 yaş arası menoraji için levonorgestrelli intrauterin araç, günlük 20 mcg levonorgestrel salan; Mirena, kullanan 98.000 kadının incelendiği bir çalışma da endometriyal kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir (87).

2.3.2. Emzirme:

Emzirmenin endometriyum kanseri riskini azalttığına dair veriler mevcuttur (88). 8981 kadının incelendiği 17 vaka kontrol çalışmanın meta-analizinde emzirmenin %11 oranda endometriyal kanser riskini azalttığı saptanmıştır. En az 3 ay emzirme endometriyal kanser riskini azaltmaktadır; 6 ya da 9 ay emzirmeden sonra emzirme süresinin risk derecesini azaltmayla ilişkisi yoktur.

2.3.3. Sigara:

Postmenopozal kadınlarda sigara endometriyal karsinom riskini azaltır; premenopozol kadınlardaki etkisi ise net olarak açıklanamamıştır. 34 prospektif vaka-kontrol çalışmasının meta-analizinde menopoz sonrası dönemde sigara içen ve içmiş olanların endometriyum kanser riskinin azaldığına dair bulgular saptanmıştır (89). Sigara içmenin östrojenin hepatik metabolizmasını uyarması yolu ile endometriyal anormallikleri azalttığı düşünülmektedir.

2.3.4. Fiziksel Aktivite:

Artmış fiziksel aktivite endometriyum kanser riskini azaltır. 19.000 endometriyum kanserli hastanın değerlendirildiği 33 çalışmanın meta-analizinde daha fazla fiziksel

aktivite yapan kadınlarda riskin azaldığı gözlenmiştir (90). Fiziksel aktivitenin etki mekanizması; obezitenin azalması, santral yağlanmanın azalması, immün fonksiyonların, büyüme faktörünün ve hormonal düzeylerin olumlu etkilenmesi ile açıklanmıştır (91).

Tablo 1:Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri	Rölatif Risk
Atipili kompleks endometriyal hiperplazi	29
Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Kanseri Sendromu	20
Atipili basit endometrial hiperplazi	8
Obezite (10-23 kg fazla kilosu olanlarda 3 kat >23kg fazlası olanlar 10 kat artar)	3-10
Karşılanmamış östrojen tedavisi; Süre ve doza bağlı risk artar.	4-8
Tamoksifen tedavisi	2-3
Nulliparite	2-3
Diyabetes Mellitus	2,8
Geç Menopoz	2,4
Erken Menarş	
Menstruel düzensizlik öyküsü, anovuluar sikluslar, PKOS	
İnfertilite	
Östrojen salgılayan over tümörleri (Granüloza Hücreli Tümör, Tekoma)	
Hipertansiyon (eş zamanlı patoloji)	
Hipotiroidizm (eş zamanlı patoloji)	
Safra Kesesi Hastalıkları	
İleri yaş	
Yüksek Sosyoekonomik Düzey veya kültürel düzey	
Beyaz ırk	
Pelvik radyoterapi öyküsü	

2.4. Endometriyum Kanseri Klinik ve Teşhis

Anormal uterin kanama endometriyum kanserinin ana semptomudur. Anormal uterin kanama semptomu olmayan endometriyum kanseri olan hastalar, servikal sitolojide anormal bulgularla prezante olabilir. Endometriyum kanseri olan hastaların %75-90'ı anormal uterin kanama ile bulgu verir (92) (93). Birçok hastada tanı anında endometriyum kanseri uterusu sınırlıdır ve 5 yıllık sağ kalım %90'dan fazladır.

2.4.1. Anormal Uterine Kanama

Endometriyal neoplazi şüphesi semptom, yaş ve risk faktörlerine bağlıdır. Kanamanın miktarı ile kanser riski arasında ilişki yoktur.

Kanama miktarı ve düzeni için hasta popülasyonuna göre endometriyal değerlendirme yapılmalıdır:

- Postmenopozal dönem: Postmenopozal kanaması olan hastaların yaklaşık %3-20 endometriyum kanseri; diğer %5-15 endometriyal hiperplazi tanısı almaktadır (94) (92)
- 45 yaş ve menopoza kadar olan dönem: Herhangi anormal bir kanama, ara kanamaları olan ovulatuvar, 24 günden sık aralıklarla menstruasyon gören, 80 ml'den fazla kanaması olan ya da 7 günden fazla kanamaları olan hastalar taranmalıdır. 6 ay ya da daha fazla sürede amonere de kronik anovulasyona bağlı endometriyal neoplazi için risk faktörü olabilir. Endometriyal kanser vakaları arasında hastaların %17 'si 45-54 yaş ; %5 'i 35-44 yaş grupları arasındadır.

- 45 yaş altı dönem: Karşılanmamış östrojene maruz kalan; obezite, kronik anovulasyon; endometriyum kanseri için yüksek riske sahip; lynch sendromu; hastalar medikal, tedaviye dirençli kanamaları olan hastalar endometriyum kanseri açısından taranmalıdır. Endometriyal hiperplazi ve karsinom taramasında 45 yaş eşik değer olarak alınmaktadır ve 45 yaş altı endometriyum kanser riski oldukça azalmıştır, yaş arttıkça risk artar (95).Bu yaş değeri ACOG rehberinde de bahsedilmiştir (96).

Anormal uterin, kanamaların çoğunluğu benign nedenlerden kaynaklanır. Anormal uterin kanama, özellikle postmenopozal kanama ileri değerlendirme gereklidir.

2.4.2. Servikal Sitoloji Bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometriyal neoplazi ile ilişkilidir. Aşağıdaki servikal sitoloji bulguları endometriyal neoplazi için değerlendirmek gerekir:

- Adenokarsinom: Adenokarsinom saptanan hastalar da serviks veya endometriyumdan meydana gelen malign hücrelerden kaynaklanabilir; servikal ve endometriyal biyopsi ile değerlendirilmelidir.
- Atipik Glandüler Hücre: Servikal sitoloji de atipik glandüler hücre saptanan hastalar endometriyal ve endoservikal biyopsi ile değerlendirilmelidir.
- Endometriyal Hücreler: 40 yaş üstü hastalarda servikal sitoloji de endometriyal hücrelerin varlığı raporlanmalıdır. Sitolojide normal endometriyal hücrelerin varlığında premenopozal hastalarda ileri değerlendirmeye gerek yoktur (97). Semptomatik ya da yüksek riske sahip hastalarda ise ileri değerlendirme yapılmalıdır.
- Görüntüleme sırasında bulgular: Başka bir nedenle ultrason, tomografi ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme sırasında kalın ölçülen endometriyumun değerlendirilmesi gerekir.

- Histerektomi sırasında bulgular: Benign nedenlerle yapılan histerektomi sırasında rastlantısal olarak endometriyal kanser ya da hiperplazi saptanabilir. Histerektomi öncesi anormal uterin kanaması olan tüm hastalardan endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Endometriyal hiperplazinin preoperatif tanısı cerrahi planlama için fırsat sağlar.

Eğer intraoperatif metastazlarla karşılaşırsa yönetim cerrahın deneyimine göre değişir. Eğer ulaşılabiliirse intraoperatif Jinekolog Onkolog'dan konsültasyon istenmelidir. Evreleme Jinekolog Onkolog tarafından yapılırsa hasta sonuçlarının daha iyi olmasına olanak sağlar (98). Eğer jinekolog onkolog yoksa cerrahın lenfadenektomi deneyimi yoksa hastaya daha sonraki süreçte Jinekolog Onkolog'tan konsültasyon istenmelidir. Histerektomi materyalinin histopatolojik değerlendirmesi sonucu endometriyal hiperplazi ya da karsinom saptanırsa, hasta uygun bir şekilde yönetilmelidir.

2.4.3. Endometriyum Neoplazi Şüphesi Olan Hastaların Değerlendirilmesi

2.4.3.1. Fizik Muayane:

Endometriyum kanserinin klinik şüphesi olan kadınlarda uterusun aksı, mobilitesi ve boyutunu değerlendirmek için ayrıntılı pelvik muayane yapılmalıdır. Endometriyal örnekleme sırasında uterin perforasyon gibi komplikasyonları önlemek için de muayene önemlidir. Muayene pelvik kitleleri belirlemek için yardımcı olur; endometriyal hiperplazi ve erken evre endometriyum kanserinde uterus boyutunda değişiklik olmayabilir. Uterin leiomyom ya da malign pelvik kitleler varlığında fikse, büyümüş uterus gözlenir ve ileri değerlendirme gerekir.

Pelvik muayane kanamanın kaynağını belirlemek için uterin fibroid gibi diğer patolojilerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Cerrahi değerlendirme ve tedavi planlanıyorsa cerrahi planlamanın yapılmasına da yardımcı olur. Büyük ve fikse uterus histerektominin zor olmasına işaret edebilir, uygun cerrahi yolların seçilmesinde (abdominal ya da laparoskopik) yarar sağlayabilir.

2.4.3.2. Laboratuvar Bulguları:

Endometriyum kanseri ya da endometriyal hiperplazi şüphesi olan reproduktif yaşdaki kadınlarda anormal uterin kanamanın etyolojilerinden olan gebeliği ekarte etmek için serum insan koryonik gonadotropini ölçülmelidir. Kanamayı değerlendirmek için hemogram, hematokrit değerlendirilmeli; anemi ve koagulopati açısından hastalar araştırılmalıdır.

2.4.3.3. Pelvik Ultrasonografi:

Endometriyum hiperplazi ya da endometriyum kanseri şüphesi olan hastalarda anormal uterin kanamanın etyolojisini değerlendirmek için pelvik ultrasonografi ilk basamak olarak kullanılır. Postmenopozal kanamalarda, transvajinal ultrasonografi ile endometriyal kalınlık seçilmiş hastalarda değerlendirilmelidir. Bu kadınlarda endometriyal kalınlık 4 mm'den az ölçülmesi durumunda endometriyal örnekleme ertelenebilir. Bu ultrasonografik ölçüm endometriyum kanseri teşhisi için altın standart olan endometriyal örnekleme için alternatif bir seçenektir. Endometriyal kalınlığın 4 mm 'den az olmasına rağmen kanaması devam eden hastalarda mutlaka endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Endometriyal neoplazm şüphesi olan premenopozal kadınlarda ise ultrasonografik endometriyum kalınlığının değerlendirilmesi endometriyal örnekleme için alternatif bir seçenek olarak kullanılmamaktadır.

2.4.3.4. Endometriyal Örnekleme

İnvaziv girişimin az olduğu anestezi uygulanmadan ya da lokal anestezi ile endometriyal biyopsi yapılmaktadır. Endometriyal hiperplazi ile Pipelle biyopsi efektif bir örnekleme yöntemidir. Bazı kliniklerde endometriyal biyopsi dilatasyon ve küretaj yöntemi kullanılarak yapılmaktadır. Dilatasyon ve küretaj aşırı uterin kanaması olan hastalarda, endometriyum kanseri için yüksek risk olan hastalarda tedavi ve teşhiste ilk seçenek olarak kullanılabilir. Bazı cerrahlar dilatasyon ve küretaj ile birlikte fokal lezyonları değerlendirmek amacıyla histeroskopi kullanmaktadır.

2.4.4. Tanı

Endometriyum kanserinin tanısı endometriyal biyopsi, küretaj veya histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesi ile konur.

2.4.4.1. Ayırıcı Tanı

Anormal uterin kanamaya neden olan diğer patolojiler ekarte edilmelidir. Kanamanın kaynağının uterus olduğunu konfirme etmek önemlidir; diğer genital organlardan, anüs veya rektumdan olup olmadığı incelenmelidir. Servikal sitolojide anormal bulgu veren hastalarda serviks kaynaklı neoplazi olup olmayacağı yönünden serviks ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

2.4.4.2. Endometriyal Örneklemeye Sonrası İleri Değerlendirme

Negatif Endometriyal Örnekleme:

Endometriyal örneklemenin sensitivitesi %90'dır. Morbid obezite, kolorektal kanser öyküsü ve endometriyal polip gibi faktörler yanlış negatif sonuç çıkmasına neden olabilir (99).

Endometriyal biyopsi sonucu yetersiz hücre gelen hastalarda endometriyal örneklemeye Pipelle veya endometriyal biyopsi ile tekrar yapılmalıdır. Eğer iki biyopsi sonucu yetersiz gelirse dilatasyon ve küretaj uygulanmalıdır. Servikal stenoz başarısız biyopsi nedeninin en sık nedenidir; serviksin hazırlanması ve dilatasyonu uygulama işlem öncesi yapılmalıdır. Bazı kadınlarda ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılması faydalı olabilir.

Endometriyal örneklemeye sonucu benign gelen hastalarda dirençli ya da tekrar eden kanamalar varlığı ileri incelemeyi gerektirir. Bu vakalar pratikte 3 ya da 6 ay aralıklarla tekrar değerlendirilir. Endometriyal neoplazi dışında diğer etyolojilere bağlı anormal uterin kanamalar olabilir. Transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi ya da diagnostik histeroskopi ile leiomyomlar, endometriyal polipler gibi lezyonlar tanınmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tekrar eden ya da dirençli postmenopozal uterin kanaması olan hastalarda endometriyal neoplazi oranı %4 'den %21 'e varan orandadır (100).

Pozitif Endometriyal Örnekleme:

Endometriyum kanseri teşhisi konulan hastalara evreleme yapılmalı ve gerekli tedavi uygulanmalıdır. Tümörün örneklemeye materyaline göre yapılan gradelenmesi histerektomi materyalinden daha düşük olabileceği akılda tutulmalıdır (101) (102). Histerektomi materyali incelendiğinde %30 vakada daha yüksek grade olduğu gözlenmiştir.

Östrojen eksik olan postmenopozal kadınlarda endometriyal hiperplazi ya da kanser gelişiminde ileri inceleme önemlidir. Östrojenin kaynağı olan obezite, östrojen tedavisi gibi etkenlerin yokluğunda östrojen üreten tümörlerin (seks kord stromal tümörler ya da germ hücreli tümörler) varlığı araştırılmalıdır. Bu hastaların serum östron ve estradiol konsantrasyonlarına bakılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda unkonjuge serum östradiol ≤ 20 pg/mL (73pmol/L) ve serum östron $\leq 5,5$ pg/mL (204 pmol/L)'dir. Eğer östrojen konsantrasyonları oldukça yüksek ise adrenal bezler ve overler olası östrojen salgılayan tümör varlığı açısından ultrasonografi ya da ileri tetkiklerle değerlendirilmelidir. Eğer östrojen seviyeleri normal ise östrojenik ilaçlar, kremler ya da bitkilerin kullanılıp kullanılmadığı ile ilgili hastalar incelenmelidir.

Lynch sendromu endometriyum kanser riskini arttıran genetik bir sendromdur. Jinekolojik Onkoloji Topluluğu endometriyum kanseri teşhisinde aşağıdaki herhangi bir kriterle sahip olan hastaların Lynch sendromu açısından genetik incelenmesini önermektedir:

- 50 yaş öncesi endometriyum kanseri tanısı almış olmak
- Senkron ya da metakron kolorektal ya da diğer Lynch sendromu ile ilişkili tümörlerin varlığı
- 60 yaş altı tümörü infiltre eden lenfositler, peritümöral lenfositler, undiferansiye tümör varlığı, alt uterine segment orijinli endometriyum kanseri tanısı almış olmak
- Bir ya da daha fazla birinci derece yakınında 50 yaş öncesi Lynch sendromu ilişkili tümör tanısı olması
- Yaşdan bağımsız olarak 2 ya da daha fazla birinci ya da ikinci derece akrabasında Lynch sendromu ilişkili tümör tanısı
- Hastanın birinci ya da ikinci derece akrabasında bilinen DNA mismatch onarım geni mutasyonu varlığı

2.4.5. Endometriyum Kanser Taraması

Rutin olarak endometriyum kanser taraması önerilmemektedir. Lynch sendromlu kadınların endometriyum kanserine yaşam boyu yakalanma riski %27-71'dir, genel toplumun endometriyum kanserine yakalanma riski %2,6'dır. Bu hastalarda endometriyum kanserini taramak ve önlemek için endometriyal örnekleme ve profilaktik histerektomi yapılmalıdır.

Endometriyum kanseri için bilinen risk faktörü olan tamoksifen kullanan asemptomatik kadınlarda rutin endometriyum kanser taraması önerilmemektedir. Tamoksifen kullanan ve herhangi bir anormal kanama bulgusu olan hastalar da ileri değerlendirme yapılmalıdır. Endometriyum kanserinin rutin tarama önerilmemesinin birçok nedeni vardır. Endometriyum kanseri tanısı alan hastaların %75-90' anormal uterin kanama ile başvurur (92) (93). Hastaların çoğunluğunda tanı anında endometriyum kanseri uterusu sınırlıdır ve 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır. Semptomların erken ortaya çıkması bize hastalığın ilerlemesini engellemeye yani sekonder önlemeye olanak sağlamaktadır. Tüm endometriyum kanser vakalarını ele aldığımızda çoğunluğunda erken semptomlar erken evre de tanı alınmasını sağlar. Rutin tarama yapılmamasının diğer bir nedenide endometriyum kanserine sensitif, spesifik, hastalar ve klinisyenler tarafından kabul edilmiş bir tarama testi olmamasıdır.

Bazı endometriyum kanserli hastaların servikal sitolojisinde anormal bulgular saptanmaktadır fakat servikal sitoloji endometriyum kanseri için efektif bir tarama testi değildir. Konvansiyonel Pap smearın endometriyum kanseri için sensitivitesi %4 ile %55 arasındadır; sıvı bazlı Pap smearın sensitivitesi ise %60 ile %65 arasındadır (103) (104).

Endometriyal biyopsi sensitif ve spesifik bir test olmakla birlikte invaziv bir işlemdir. Postmenopozal kadınlarda transvajinal sonografi ile ölçülen endometriyal kalınlık sensitif bir testtir fakat sensitivitesi asemptomatik kadınlarda semptomatik kadınlara göre %20 daha azdır; spesifitesi ise düşüktür (yanlış pozitiflik oranı yüksektir). Bu nedenle birçok kadında sonuçta endometriyal biyopsiye ihtiyaç duyulur.

PTEN supresör gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalık olan Cowden Sendromlu kadınların yaşamları boyunca endometriyum kanserine yakalanma riski %13-28' dir (61) (62). Cowden Sendromlu hastalarda endometriyum kanseri için herhangi bir tarama ve önleme programı yoktur (105). Lynch sendromuna benzer şekilde endometriyal örnekleme ve profilaktik histerektomi uygulanabilir tedavi stratejileridir.

2.5. Histopatoloji ve Patogenez

Endometriyumdan kaynaklanan birçok malign neoplazm; epitelyal karsinomlardır. Klinikopatolojik özelliklerine göre endometriyal karsinomlar iki geniş sınıfa ayrılır;

Tip 1 Neoplazmlar; düşük gradeli endometrioid endometriyal karsinomlardır (FIGO grade 1, 2) ve endometriyal karsinomların büyük çoğunluğunu oluşturur. Bu tümörler

endometriyal hiperplazi zemininde gelişen, östrojen duyarlı, erken evrede teşhis edilen ve iyi prognoza sahip tümörlerdir.

Tip 2 Neoplazmlar; FIGO grade 3 endometrioid karsinomları ve nonendometrioid histolojide karsinomları (berrak hücreli, seröz, undiferansiye ve mikst hücreli) içerir. Yüksek gradeli ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Karsinosarkomlar bu grupta yer alır.

2.5.1. Makroskobik Patoloji:

Endometriyum karsinomu nedeniyle histerektomi yapılan hastalarda uterus materyalinin makroskobik incelemesi intraoperatif yapılmalıdır. Bu; intraoperatif lenf nodu değerlendirilmesi ve lenfadenektomi kararı için yardımcı olur.

Endometriyum karsinomu endometriyumun bir parçasını içerebilir ya da tüm endometriyal yüzeyi içerebilir, az bir ihtimalle endometriyal polip kaynaklı olabilir. Histeroskopi ile değerlendirmede endometriyum kalın, düzensiz yüzey ya da düzensiz sınırlı polipoid yapılarla karşımıza çıkabilir.

2.5.2. Histerektomi materyalinin intraoperatif makroskobik incelemesi:

Lezyonun boyutu: Tümör boyutu >2 cm ise grade'den bağımsız olarak lenf nodu metastaz riski artar.

Miyometriyal İnvazyon: Tümör kaviteden miyometriyuma doğru ilerlemiş ise makroskobik olarak değerlendirilebilir. Bazı karsinomlarda miyometriyum difüz olarak invaze olduğunda invazyon makroskobik olarak görülmez. Normal uterin anatomiyi bozan adenomyozis ya da leiomyom varlığında da miyometriyal invazyon değerlendirilmesi zorlaşır.

Miyometriyal invazyon derinliği ve tümör grade'nin birlikte değerlendirilmesi özellikle düşük grade tümörlerde cerrahın lenfadenektomi için karar vermesini sağlar. Amerika Birleşik Devletlerinde birçok merkezde intraoperatif frozen incelemesi ile miyometriyal invazyon derinliğinin mikroskobik incelenmesi yapılır (106). Makroskobik inceleme ve frozen inceleme artefaktlar nedeniyle doğru olmayabilir. 35 çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde intraoperatif frozen incelemenin miyometriyal invazyon derinliğini saptamada sensitivite %85 ve spesifitesi %97; makroskobik incelemenin ise sensitivite %71 ve spesifitesi ise %91 olarak bulunmuştur (107).

2.5.3. Histopatoloji:

Dünya Sağlık Organizasyonuna (108) göre endometriyum kanserinin histopatolojik sınıflaması Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Uterin korpus tümörlerinin sınıflandırılması

Epitelyal tümörler ve Prekürsor Lezyonlar
Prekürsorlar:
<ul style="list-style-type: none">▪ Atipisiz Hiperplazi▪ Atipili hiperplazi/Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi (EIN)
Endometriyal Karsinomlar:
Endometrioid karsinom
<ul style="list-style-type: none">▪ Skuamöz diferansiasyon▪ Villoglandüler▪ Sekretuar
Müsinöz karsinom
Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom
Seröz karsinom
Berrak Hücreli Karsinom
Nöroendokrin Tümörler
<ul style="list-style-type: none">▪ Düşük Dereceli Nöroendokrin Tümörler: Karsinoid Tümör▪ Yüksek Dereceli Nöroendokrin Tümörler: Küçük Hücreli Nöroendokrin Tümör, Yüksek Dereceli Endokrin Tümör
Undiferansiye Karsinom
Miks Hücreli Karsinom
Tümör Benzeri Lezyonlar:
<ul style="list-style-type: none">▪ Polipler▪ Metaplaziler▪ Arias-Stella Reaksiyonu▪ Lenfoma Benzeri Lezyonlar

Mezenkimal Tümörler

Leiomyomlar

- Sellüler Leiomyom
- Bizar Hücreli Leiomyom
- Mitotik olarak aktif Leiomyom
- Hidrofik Leiomyom
- Apopleptik Leiomyom
- Lipoleiomyoma
- Epiteloid Leiomyoma
- Miksoid Leiomyoma
- Diffüz Leiomyomatöz
- İntravenöz Leiomyomatöz
- Metastatik Leiomyoma

Malignte Potansiyeli Belli Olmayan Düz Kanser Tümörü

Leiomyosarkom

- Epiteloid Leiomyosarkom
- Miksoid Leiomyosarkom

Endometriyal stromal ve ilişkili tümörler

- Endometriyal stromal nodül
- Düşük dereceli endometriyal stromal sarkom
- Yüksek dereceli endometriyal stromal sarkom
- Undiferansiye uterin karsinom
- Ovaryan seks kord tümöre benzeyen uterin tümör

Heterolog Mezenkimal Tümörler

Rabdomyosarkom

Perivasküler epiteloid hücre tümör

- Benign
- Malign

Miks Epitelyal ve Mezenkimal Tümörler

Adenomyoma

Atipik polipoid adenomyoma

Adenofibrom

Adenosarkom

Karsinosarkom

Lenfoid ve myeloid Tümörler

Lenfoma

Myeloid neoplazm

Sekonder Tümörler

Çeşitli Tümörler

Adenomatoid

Neuroektodermal Tümörler

Germ Hücreli Tümörler

2.5.3.1. Endometrioid Karsinom:

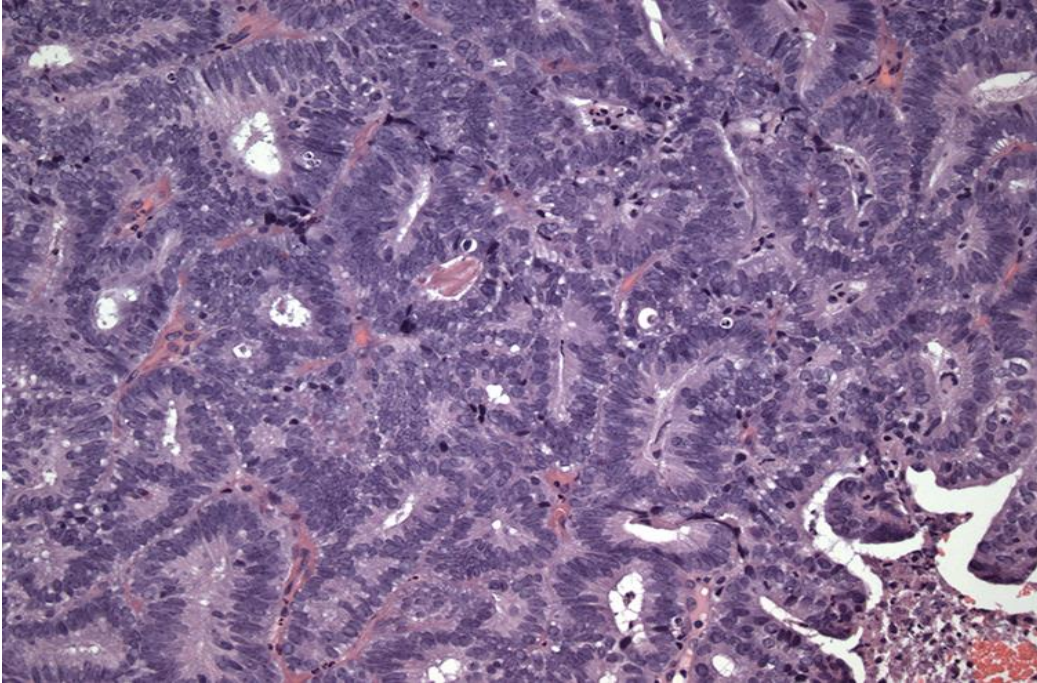
Endometriyum karsinomun en sık karşılaşılan tipidir; tüm vakaların %75-80'ini oluşturur (108). Bu tümörler östrojen duyarlı, endometriyal hiperplazi zemininden gelişen iyi prognozlu genellikle tanı anında erken evrede rastanılan tümörlerdir.

Endometrioid karsinomlar düz luminal sınırı olan, sırt sırta vermiş stromaya invaze olmayan kolumnar hücrelerden oluşur. Kribriform (bez yapısı içinde bezler) yapıya sık karşılaşılr; genellikle papillar ve villoglandular büyüme paterni gösterirler.

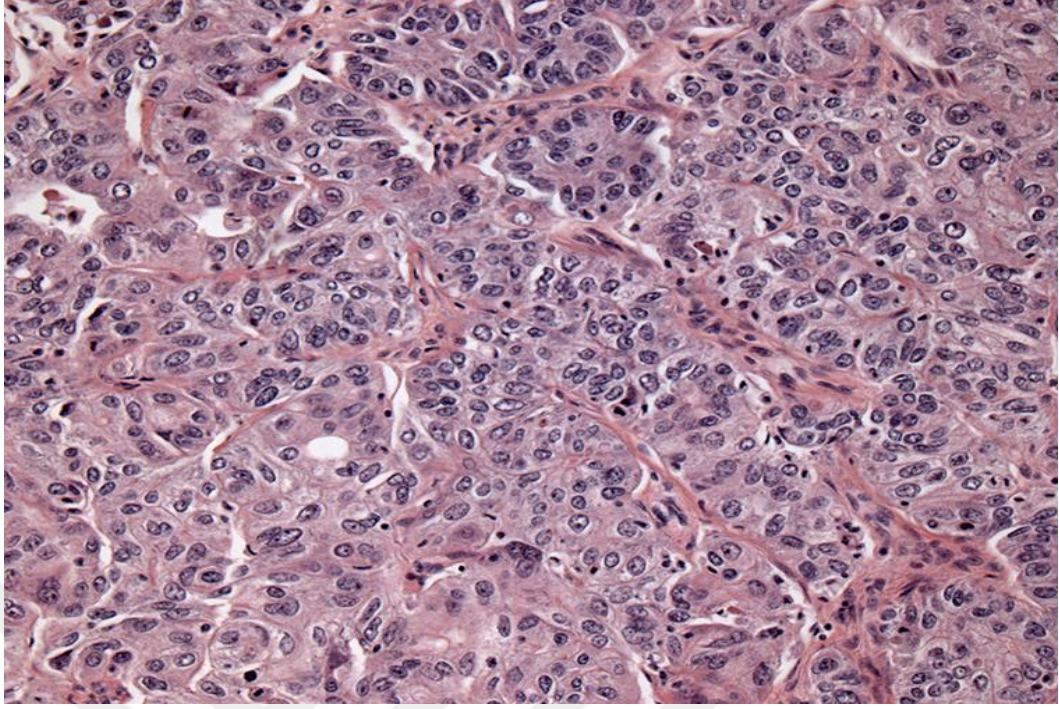
Skvamöz diferansiyasyon endometrioid karsinomlarda sık karşılaşılmaktadır fakat grade belirlenirken solid büyüme değerlendirilmesi içerisinde kullanılmamalıdır. Belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) grade'yi yükseltir; grade 1'i 2'ye grade 2'yi 3'e yükseltir.

FIGO nükleer grade ve büyüme şekline göre endometrioid adenokarsinom gradelemesi için şema önermiştir:

- Grade 1: < %5' den az solid büyüme paterni
- Grade 2: %6 - %50 solid büyüme paterni
- Grade 3: > %50 den fazla solid büyüme paterni



Şekil 1. Endometrioid endometriyal karsinom, grade 1



Şekil 2. Endometrioid endometriyal karsinom, grade 3

Birçok endometrioid karsinom östrojen ve progesteron reseptör proteinine sahiptir. Miyometriyal invazyon mevcutsa; reaktif stromal fibrosis ve inflamatuvar hücreler ile infiltratif patern (desmoplastik reaksiyon) göstererek ya da geniş tümörler stromal reaksiyonu yok ederek itici patern yolu ile invazyon oluşturur. Grade 1 endometrioid endometriyum kanserlerinde Mikrositik Elongated and fragmented pattern (MELF) ‘in lenfovasküler invazyon ve nodal metastaz ile ilişkili olduğu görülmüştür (109) (110)

Endometrioid adenokarsinomun çeşitleri:

Skumöz diferansiyasyon gösteren endometriyal karsinom: Endometrioid kanserlerin %15-25’i skumöz diferansiyasyon gösterebilir. Eskiden benign skumöz komponent içerenlere adenoakantoma ve malign skumöz komponent içerenlere adenoskuamöz karsinom adı verilmekteydi. Günümüzde bu iki grup birleştirilmiştir çünkü skumöz komponent prognozu etkilememektedir ve tümörün davranışı nükleer grade bağlıdır.

Villoglandular karsinom: Endometrioid karsinomların %2’si villoglanduler konfigürasyon içerir. Daima iyi diferansiye olup seröz papiller karsinomdan ayırt edilmelidir.

Sekretuar karsinom: Endometrioid kanserlerin %1’inde izlenir; sıklıkla erken postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Bunlar çok iyi prognoza sahip tümörler olup

genellikle erken evre ve metastaz yapmamış tümörlerdir. Sekretuar karsinomlar yapı olarak daha kötü prognozlu berrak hücreli karsinomlarla karışabilmektedir.

2.5.3.2. Müsinöz Karsinom

WHO; müsinöz karsinomu %50 den fazlası müsinöz hücrelerden oluşan ve endometrioid morfoloji gösteren tümörler olarak tanımlar. (108). FIGO gradeleme sistemine göre tip 1 tümörlerdir. Bu tümörler düşük gradeli ve iyi prognozludur.

Müsinöz endometriyum kanserinin biyopsi sonuçlarını yorumlamak zordur; endoservikal adenokarsinom ile karışabilir ya da biyopsi materyali müsinöz karsinomun karakteristik özelliklerini glandüler büyüme paterni göstermesinden dolayı yansıtmayabilir. Bu tümörde KRAS mutasyonu yüksek prevalans da izlenir (111).

Serviks, over ve barsak metastazı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Tümörün alt uterin segmentte endoservikse uzanması durumunda primer servikal adenokanserden ayırımı zor olabilir. İmmunohistokimyasal boyamalar ve MRG tanıda yardımcı olabilir. Östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü pozitif, vimentin pozitif ve p16 negatif tümörler hemen daima endometriyal kökenlidir.

2.5.3.3. Seröz Karsinom

En sık görülen 2. endometriyum kanseridir; tüm vakaların %10'una karşılık gelir (108). Seröz karsinomların büyük çoğunluğu kötü prognoza sahiptir ve tanı anında sıklıkla ektrauterin tutulum gözlenir (112). Epitelyal over kanserine benzer şekilde abdomen içerisine yayılma eğilimi olan, peritoneal metastazlar gösteren tümörlerdir. Uterusa sınırlı, derin miyometriyal invazyon ve uzak metastaz göstermeyen seröz karsinomlar cerrahi evreleme sonrası iyi prognoza sahip olabilir.

Neoplastik hücreler papiller yapılar oluşturur; bez yapılar düzensiz, girintili çıkıntılı sınıra sahiptir. Seröz karsinomlar ana olarak bez yapılardan oluşur ve tümör sınıflandırılmasında belirgin nükleer atipi temel rol oynar. Psammoma cisimcikleri gözlenebilir.

Seröz karsinomlar yüksek gradeli olarak kabul edilir, genellikle gradeleme yapılmasına gerek yoktur. Diffüz miyometriyal invazyon, yaygın lenfovasküler alan invazyonu ve over kanserine benzer şekilde peritoneal yayılım gösterirler.

İmmunohistokimyasal olarak seröz karsinomlar şiddetli P53 immunreaktivitesi gösterir. Bu karsinomun yüksek proliferatif özelliği immunhistokimyasal olarak Ki67 (MIB-1) ile gösterilir.

2.5.3.4. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinomlar az görülen (< %5) histolojik tipidir (108). Seröz karsinomlara benzer; yüksek gradeli ve tanı anında ileri evredir.

Berrak hücreli karsinomlar farklı yapıya sahiptirler; papiller, glandular, tübülokistik, ve diffüz büyüme paterni gösterirler. Sitoplazmaya berrak hücre görünümü veren bol glikojen içeriğidir. Bezlerin lümenine doğru büyümüş geniş anormal çekirdek yapıları hobnail (kabara çivisi) veya mezar taşı görünümünü oluşturur. Stromanın hyalinize camı görünümü berrak hücreli karsinomun karakteristik özelliğidir.

Berrak hücreli karsinomlar immünohistokimyasal olarak östrojen reseptör proteini ve p53 negatiftir, Napsin A pozitif olabilir. Bu özelliği seröz karsinom ve sekretuar endometrioid karsinomdan ayırımında yardımcı olmaktadır.

2.5.3.5. Mikst Hücreli Karsinom

İki ya da daha fazla histolojik tipin bir arada bulunmasıdır; genellikle endometrioid tip ile yüksek gradeli nonendometrioid tip (genellikle seröz karsinom) bir arada bulunur. İkinci komponentin en az %5 oranında bulunması gerekir; bu küçük seröz komponent bile kötü prognoz için yeterlidir (113).

2.5.3.6. Karsinosarkom (Malign mikst mullerian tümör)

Karsinosarkomlar nadir görülen endometriyum kanseridir (<5%); malign epitelyal komponent ve malign stromal komponent (sarkom) içerir. Genellikle tüm endometriyal kaviteyi dolduran geniş poliplerdir.

Sarkom komponenti genellikle homolog yani endometriyal stromal sarkom veya fibrosarkomdan oluşur; daha az olarak da heterolog komponentler yani rabdomyosarkom veya kondrosarkom içerir.

Uterin karsinosarkomlar orijinal olarak sarkom sınıflaması içerisinde yer almaktaydı; 2009 yılında FIGO tarafından endometriyal karsinomun metaplastik formu olarak sınıflandırılmıştır. Epitelyal komponentin mezenkimal transformasyon sonucu sarkom paterni oluşturmaktadır. Bu epitelyal komponent sıklıkla seröz karsinomlardır ve karsinosarkomlar yüksek gradeli tip 2 tümör grubuna girer.

2.5.3.7. Nadir Görülen Tipler

Nöroendokrin Tümörler ve Undiferansiye Tümörler endometriyumdan kaynaklanır ve nadir karşılaşılr

Endometriyumun transizyonel hücreli tümörü nadir görülür ve tanı için mesane veya over metastazı olmadığı gösterilmelidir.

Tablo 3. Endometriyum Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması

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

2.6. Patogenez ve Genetik

2.6.1. Tip 1 Karsinom (Endometrioid Karsinomlar)

Endometrioid endometriyum kanserleri karşılanmamış endojen ya da eksojen östrojene uzun süre maruziyet ile ilişkilidir. Bu durum endometriyumun devamlı proliferasyonuna, endometriyal hiperplaziye ve devamında adenokarsinoma yol açabilir. Endometriyumun östrojene aşırı maruziyetinde nulliparite, erken menarş, geç menopoz, östrojen salgılayan tümörler risk faktörlerini oluşturur. Postmenopozal progesteronsuz östrojen tedavisi de diğer bir risk faktörüdür (114).

Obez (28) ve tip 2 Diyabetes Mellituslu kadınlar; yağ dokuda androsteneidonun östrona aromatzasyonu sonucu oluşan yüksek östrojen konsantrasyonları nedeniyle yüksek riske sahiptir. Diyabetes Mellitusa sahip olan kadınlarda artan riskin obezite ile bağlantılı olup olmadığı halen tartışmalıdır ve insülin direnci bağımsız bir faktör olduğundan diyabetin bağımsız bir etkisi olabileceği de düşünölmektir (75).

Endometrioid kanserler genellikle postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar; aynı zamanda PKOS, kronik anovulasyon, obezite gibi risk faktörleri olan genç (premenopozal) hastalarda da karşımıza çıkabilir. Obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direnci ayrı

bir risk faktörü olarak gözlenmiştir (75). Bu tip karsinomlar progesteron reseptör pozitif olduklarından seçilmiş hastalarda progesteron tedavisi verilebilir.

Tip 1 kanserlerde bir çok genetik değişiklikler saptanmıştır; bu mutasyonlar PTEN, KRAS, ARID1A, PIK3CA, ve CTTNB1 ve mikrosatellit instabilite (MSI) dir (115). PTEN inaktivasyonu erken dönem ortaya çıkar ve endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) ya da atipili endometriyal hiperplaziler olarak bilinen premalign lezyonlarda saptanabilir (116).

MSI endometrioid tip endometriyum kanserlerinin 3'te birinde patolojik değerlendirmede saptanır ve sıklıkla MLH1 proteinin hipermetilasyonu sonucu oluşur. Bu mekanizma Lynch sendromu ile ilişkili olmayan farklı bir mekanizma ile ortaya çıkar (117).

Endometrioid tip endometriyum kanserlerde p53 mutasyonu nadir olarak gözlenir; yalnızca FIGO sınıflamasına göre grade 3 endometrioid tip kanserlerde rastlanmıştır (118). Bu mekanizma karsinogenezin geç basamağında mı oluşmakta ya da tamamen farklı bir yoldan mı meydana gelmekte olduğu net olarak aydınlatılamamıştır.

2.6.2. Tip 2 Karsinom (Nonendometrioid Karsinom)

Bu grupta seröz, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomlar yer alır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar östrojen ve progesteron reseptörü içermezler; yaşlı kadınlarda atrofik endometriyum ya da endometriyal polip zemininden gelişirler ve obezite ile ilişkili değildir (119).

Seröz karsinomun prekürsör lezyonu endometriyal intraepitelyal karsinom olarak tanımlanmıştır (120). Bu intraepitelyal neoplazm endometriyal kavite ya da polipin yüzeyini saran tek tabaka yüksek atipili hücrelerden oluşmaktadır. Endometriyal intraepitelyal neoplazm seröz karsinogenesisin erken basamağında meydana gelen P53 genindeki mutasyona benzer p53 mutasyonu içerir. Seröz karsinom yüksek derecede anöploidi, HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) amplifikasyonu ve p16 değişikliği gösterir.

Berrak hücreli karsinom için seröz karsinomda olduğu gibi yeterli veri yoktur fakat berrak hücreli intraepitelyal neoplazm berrak hücreli karsinomun prekürsör lezyonu olarak tanımlanmıştır (121). Berrak hücreli karsinomlarda endometrioid tipte sık görülen POLE, PTEN ve CTNNB1 mutasyonları görülmez; seröz karsinomda görülen mutasyonlara sık rastlanır fakat p53 mutasyonuna ise nadir rastlanır (122).

Karsinosarkomların patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Bu malign neoplazmlar epitelyal yüksek gradeli neoplazmların mezenkimal transformasyonu sonucu oluşur. Pelvik radyoterapi öyküsü ile ilişkili olabilir. Moleküler ve genetik çalışmalar diğer endometriyum kanserlerindeki mutasyonlara benzer mutasyonlar gösterdiğini saptamıştır; sıklıkla MSI ve p53 gen defektine rastlanır (123).

2.6.3. Herediter Kanser Sendromları

Lynch ve Cowden sendromunda endometriyum kanseri görülme riski artmaktadır (54) (124).

Lynch sendromlu kadınların yaşam boyu endometriyum kanserine yakalanma riski %60'tır (124). Endometriyum kanserinin tüm histolojik tipleri Lynch sendromu ile birlikte görülebilir. Bu hastalarda endometriyum kanseri primer olarak alt uterin segmenti içerir ve yüksek gradeli bu tümörler belirgin lenfosit infiltrasyonu içerir (125).

Amerika Birleşik Devletlerinde ana kanser merkezleri Lynch Sendromlu ve endometriyum kanserli hastaların uterin materyalini immunohistokimyasal olarak taradığında 4 tane mismatch repair geninde defektle (MLH1, MSH2, MSH 6 ve PMS2) karşılaşmıştır.

Cowden sendrom PTEN genindeki mutasyon sonucu oluşan ve otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Cowden sendromlu kadınların hayatları boyunca endometriyum kanseri ile karşılaşma riski %5-%10 'dur (124).

Tablo 4. Tip 1 ve Tip 2 Endometriyum Kanserinin Genetik ve Moleküler Belirteçleri

Moleküler özellikler	Tip 1	Tip 2
DNA ploidi	Diploid	Anöloid
Mikrosatellite İnstabilite	%40	Nadir
Tümör supresör genler		
P53 mutasyonu	%15	%90
PTEN mutasyonu	%80	Nadir
PP2R1a mutasyonu	Nadir	%25
ARID1A mutasyonu	%40	%10
FWXW7 mutasyonu	%10	%30
MLH1 metilasyon	%35	Nadir
CTFC mutasyonu	%25	Nadir
POLE mutasyonu	%10	Nadir
Onkogenler		
CTNNB1 mutasyonu	%40	Nadir
PIK3CA mutasyonu	%55	%40
PIK3R1 mutasyonu	%40	Nadir
K-ras mutasyonu	%25	Nadir
Her-2/neu amplifikasyonu	Nadir	%30
FGFR2 mutasyonu	%15	%10
Myc amplifikasyonu	Nadir	%25

2.7. Evreleme

Endometriyum kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. 2009 FIGO endometriyum kanseri cerrahi evrelemesi Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. 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. ¹
EVRE III	Lokal veya bölgesel yayılım
III A	Uterin seroza ve/veya adnekslere yayılım ²
III B	Vajinal ve/veya parametriyal tutulum ²
III C	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu ²
III C 1	Pelvik lenf nodu tutulumu
III C 2	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
IV B	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

¹Endoservikal glandüler tutulum Evre II değil, Evre I olarak değerlendirilir.

²Peritoneal sitoloji pozitifliği evrelemeyi değiştirmeden ayrı olarak değerlendirilir.

Endometriyum kanserinde hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. FIGO 1996-1998 yılları arasındaki yıllık raporuna göre evre ile 5 yıllık sağ kalım ilişkisi Tablo 6' da gösterilmiştir (126).

Tablo 6. Endometriyal Kanserde 5 Yıllık Sağ kalım ve Cerrahi Evreleme

Stage	Hasta (n)	5 Yıllık Sağ kalım (%)
Ia	1063	91
Ib	2735	90
Ic	1219	81
IIa	364	79
IIb	426	71
IIIa	484	60
IIIb	73	30
IIIc	293	52
IVa	47	15
IVb	160	17

2.8. Yayılım

Endometriyum kanseri; direkt yayılım, lenfatik yayılım, hematojen yayılım ve dökülen hücrelerin transtubal yolla periton boşluğuna eksfoliasyonu ile yayılmaktadır.

Endometriyum kanserinin en sık yayılım şekli komşu organlara direkt yayılımdır. Önce miyometriyum içine sonra uterin serozaya yayılım ile sonuçlanır. Serviks, tuba uterinalar, en son vajen ve parametrium invaze olabilir. Uterin korpus üst kısmındaki tümörler servikse invaze olmadan tubaları ve serozayı tutabilirken alt segmentteki tümörler direkt serviksi invaze edebilir.

Lenfatik yayılım; pelvik lenf nodlarına ve paraaortik lenf nodlarına yayılımdan sorumludur. İnfundilopelvik ligament yoluyla pelvik lenf nodu tutulumu olmadan direkt paraaortik lenf nodu metastazı genellikle nadirdir.

Vajinal metastazların sıklıkla servikal tutulum olmadan ortaya çıkması, direkt yayılımdan çok lenfovasküler yayılımdan kaynaklandığını düşündürmektedir. Mayo

klinikte 1984 ve 1996 yılları arasında histerektomi yapılan 632 evre I endometriyum kanserli hasta içeren çalışmada Mariani ve ark vajinal relapsta miyometriyal invazyon değil de grade 3 histoloji ve lenfovasküler invazyonun daha anlamlı belirleyiciler olduğunu bildirmişlerdir (127).

Hematojen yayılım ile en sık akciğer metastazı izlenirken, daha az olarak karaciğer, beyin, kemik ve diğer alanlar tutulmaktadır.

Primer tümörden dökülen hücrelerin transtubal yol ile periton boşluğuna yayılımının, erken evre endometriyum kanserlerinde intraabdominal metastazların gelişmesinden ve peritoneal relaplardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

2.9. Prognostik Faktörler

Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür ve endometriyum kanseri olgularının %80'i evre I de tanı almaktadır. Endometriyum kanserinde tanımlanmış prognostik faktörler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler

Hastalığın evresi
Yaş
Lenf nodu tutulumu
Histolojik tip
Histolojik grade
Nükleer grade
Miyometriyal invazyon
Lenfovasküler alan invazyonu
Adneksiyal tutulum
İsthmus/servikal tutulum
Peritoneal sitoloji
Tümörün boyutu
Hormon reseptör durumu
DNA plöidisi
Tedavi tipi

2.9.1. Yaş

Genç yaştaki hastalarda endometriyum kanseri prognozunun daha iyi olduğu izlenmektedir. Bağımsız bir prognostik değişkendir. Birleşik Devletlerdeki Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER veri tabanından alınan 51.471 hastada yapılan çalışmada diğer klinikopatolojik prognostik değişkenlerden bağımsız olarak 40 yaş ve daha genç hastalarda; 40 yaşından daha yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı bulunmuştur (2).

2.9.2. Histolojik Tip

Seröz karsinomlar derin miyometriyal invazyon ya da lenf nodu metastazı yokluğunda bile kötü prognoza sahiptirler (128). Seröz ya da berrak hücreli karsinomlar küretaj materyaline sınırlı olduğunda ve histerektomi materyalinde olumsuz özellikler bulunmadığında prognoz kötüleşmeyebilir (129).

2.9.3. Histolojik Derece

Endometriyal kanserin histolojik derecesi prognozun önemli bir göstergesidir. Tümörün histolojik derecesi arttıkça sağ kalım azalmaktadır. Tablo 8’de FIGO 1996-1998 yılları arasındaki yıllık rapora göre Evre I endometriyum adenokanserli hastalarda tümörün histolojik derecesinin sağ kalım ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 8. Evre I Tümörlerde Grade Ve 5 Yıllık Sağ Kalım

Grade	Sağ kalım (n=5017)(%)
1	91
2	90
3	81

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 33 çalışmasında tümörün histolojik derecesinin artmasının pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazının arttırdığı gösterilmiştir (5).

Tablo 9. Grade Ve Pelvik/Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu

Grade(n)	Pelvik Lenf Nodu(%)	Paraaortik Lenf Nodu(%)
G1 (180)	5 (3)	3 (2)
G2 (288)	25 (9)	14 (5)
G3 (153)	28 (18)	17 (11)

2.9.4. Nükleer Derece

Histolojik dereceden daha anlamlı bir prognostik faktördür. Yapısal dereceye uygun olmayan nükleer atipi varlığında tümörün histolojik derecesini bir üst düzeye taşımaktadır.

2.9.5. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Vasküler alan invazyonu, endometriyum kanserinin tüm histolojik tiplerinde nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (130). Jinekolojik onkoloji grubunun (GOG) çalışmasında, vasküler alan invazyonunun olmasının ölüm için 1,5 kat rölatif risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (130). Nüks riskini ön gören GOG risk modellemesinde Lenf nodu tutulumu olmayan erken evre endometriyum kanserinde lenfovasküler alan invazyonunun önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

2.9.6. Tümör Boyutu

Tümör boyutunun lenf nodu metastazı ve sağ kalım ile belirgin ilişkisi bulunmaktadır. Schink ve ark. tarafından Evre I endometriyum kanserli hastaların dahil edildiği bir çalışmada tümör boyu 2 cm'in altında olan hastalarda lenf nodu metastazı %6, 2 cm'den büyük olan hastalarda lenf nodu metastazı %21 ve kavitenin tamamını dolduran hastalarda %40 olduğu gösterilmiştir (131).

2.9.7. Miyometriyal İnvazyon

Derin miyometriyal invazyon olması lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir. Miyometriyal invazyonun uterus serozasına olan uzaklığı sağ kalıma etkinin en hassas belirtecidir.

Öncelikle cerrahi ile tedavi edilen Evre I kanserli hastalarda nükslerin doğrudan miyometriyal invazyon derinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Tablo10) (132).

Tablo 10. Evre I Endometriyal Kanserli Hastalarda Miyometriyal İnvazyon İle Rekürrens İlişkisi

Endometriyumda sınırlı	7/92 (%8)
Yüzeyel miyometriyum	10/80 (%13)
Orta miyometriyum	2/17 (%12)
Derin miyometriyum	15/33 (%46)

İnvazyonun serozaya uzaklığı 5mm'in altında olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %65 iken uzaklığın 10mm'den fazla olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %97 olarak gösterilmiştir (133).

2.9.8. İsthmus/servikal Tutulum

İsthmus ve servikal tutulumun olması lenf nodu metastazı, ektrauterin hastalık ve rekürrens riskini arttırmaktadır. Servikal tutulum olan hastalarda prognoz Evre I hastalığa göre daha kötüdür.

2.9.9. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu, lenfadenektomi ile kesin olarak belirlenmektedir. Tedavi planlanması ve sağ kalım açısından önemli bir prognostik faktördür.

Miyometriyal invazyonunun veya tümör derecesinin artmasıyla pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz riski de artmaktadır. GOG 33 çalışmasında 621 hastanın 58'inde (% 9) pelvik lenf nodu ve 34'ünde (% 6) paraaortik lenf nodu metastazı gösterilmiştir (5).

Tablo 11. Miyometriyal İnvazyon Ve Lenf Nodu Metastazı

Miyometriyal invazyon (n)	Pelvik lenf nodu (%)	Paraaortik lenf nodu (%)
Endometriyumda sınırlı (87)	1 (1)	1 (1)
Yüzeysel miyometriyum (279)	15 (5)	8 (3)
İntermediate miyometriyum (116)	7 (6)	1 (1)
Derin miyometriyum (139)	35 (25)	24 (17)

2.9.10. Peritoneal Sitoloji

Peritoneal sitolojide tümör hücrelerinin görülmesinin anlamı tartışmalıdır. Peritoneal sitoloji pozitifliği 2009 FIGO Evreleme sisteminde yer almamaktadır. Pozitif peritoneal sitoloji bağımsız kötü prognostik faktör olmadığı, diğer kötü prognostik faktörleri potansiyelize ettiği gösterilmiştir (134). Diğer kötü prognostik faktörler bulunmadığında pozitif peritoneal sitoloji varlığının evreyi arttırmadığı düşünülmektedir.

2.9.11. Hormon Reseptör Durumu

Östrojen ve progesteron reseptör seviyelerinin pozitif olduğu hastalıkların sağ kalımı daha iyidir. Lenf nodu metastazı bulunan hastalarda bile tümörde reseptör pozitifliği mevcut ise prognoz daha iyidir (135).

2.9.12. DNA Plöidisi ve Diğer Biyolojik Belirteçler

Endometriyum kanseri olan hastaların yaklaşık olarak sadece %25'inde anöplöid tümör bulunmaktadır ancak bu hastalar erken nüks ve ölüm için artmış riske sahiptirler (136). Diploid DNA'lı tümörü bulunan hastalarda prognoz daha iyidir.

Endometriyum kanserinde genetik mutasyon sayısı sağ kalım ile ilişkilidir. Endometriyum kanserinde en sık görülen moleküler genetik mutasyon PTEN mutasyonudur. P53 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.10. TEDAVİ

Endometriyum kanserinde ana tedavi histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Genellikle ekstrasfasyal histerektomi yeterlidir. Servikal tutulumu olan hastalarda Tip II Radikal Histerektomi yapılabilir. Mikroskopik metastazlar görülebileceğinden adneksler alınmalıdır (137). Endometriyum kanserli hastalarda over kanseri insidansı artmaktadır. Bazı tümörler eş zamanlı görülebilir (138).

2.10.1. Evre I Hastalıkta Tedavi

Medikal durumu uygun tüm hastalara histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmalıdır. Histerektomi abdominal, laparoskopik, vajinal veya robotik olarak yapılabilir. Laparotomide alt orta hat abdominal insizyon tercih edilmesi; omentum ve paraaortik lenf nodlarına kolayca ulaşılmasını sağlamaktadır. Uterus boyutu normal, Grade 1-2 tümörlerde phannenstrial insizyon da kullanılabilir.

Belirgin obezitesi, medikal problemleri olan ve abdominal cerrahi için yüksek risk altındaki hastalarda vajinal histerektomi düşünülebilir. Medikal problemler nedeniyle vajinal histerektomi ile tedavi edilen 51 hastanın incelendiği bir çalışmada 3 yıllık sağ kalım %91, 5 yıllık sağ kalım %88 olarak rapor edilmiştir. Hastaların %50'sine ooferektomi yapılmamıştır (139).

Hastanın medikal durumu cerrahi tedaviye uygun değilse; radyoterapi veya seçilmiş hastalarda hormon tedavisi düşünülebilir.

Grade 1-2 tümörü olan hastalarda operasyon sırasında uterusun açılarak incelenmesi veya frozen sonucuna göre cerrahi evrelendirme yapılmasına karar verilmektedir. Gross incelemede grade 1 tümörler için miyometriyal invazyon derinliği oldukça doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. 142 endometriyum kanserli hastanın olduğu bir çalışmada miyometriyal invazyon derinliğinin; grade 1 tümörü olanlar için % 93,5, grade 2 tümörde %80,4, grade 3 tümörde %58,6 oranında doğru belirlendiği görülmüştür (140).

Miyometriyal invazyon derinliğini belirlemede preoperatif magnetik rezonans görüntüleme yöntemi, transvajinal ultrasonografi, serum human epididim protein 4 değerlerinin ölçülmesi gibi yöntemler kullanılabilir (141) (142) (143).

Peritoneal sitoloji için batın yıkama sıvısı alınması ve üst abdomenin de detaylı incelenmesi önemlidir. Batın gözleminde tespit edilen şüpheli yapıların eksizyonu yapılmalıdır.

Grade 3 endometrioid tümörü olan, seröz veya berrak hücreli tümörü olan ve tümör çapı 2 cm'in üzerinde olan hastalarda cerrahi evreleme yapılması önerilmektedir (137).

Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı endometriyal karsinom için önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı; operasyon sonrası tedavi şeklini belirleyen önemli bir bulgudur.

Lenf nodu metastazı tümörün evresi ve histolojik derecesi ile ilişkilidir. İyi diferansiye, yüzeyel invazyonu olan tümörlerde lenf nodu tutulum riski %3 ile %5 arasında iken; az diferansiye, derin invazyonu olan tümörlerde %20' dir (144).

Seröz veya berrak hücreli, miyometriyal invazyonu 1/2 'den fazla olan, 2cm'den daha büyük olan, servikal invazyonu olan ve yüksek histolojik dereceli tümör varlığında lenf nodu tutulum riski yüksektir. Bu nedenle, bu özelliklerden birinin olması durumunda lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir (145).

Chan ve ark. SEER veri tabanında kayıtlı 5.556 düşük riskli endometrioid endometriyal karsinomlu hastaların analizinde lenfadenektominin herhangi bir sağ kalım avantajı oluşturmadığını bildirmişlerdir (146).

Tüm endometriyal kanser hastalarının yaklaşık %40'ını oluşturan; grade 1 veya 2, tümör çapı 2 cm'den az ve miyometriyal invazyon 1/2'den az endometrioid tümörlerde lenf nodu metastaz riski %1'den azdır (147). Düşük riskli olgularda, lenfadenektomi yapılmasının herhangi bir yararı olmamakla birlikte, morbidite ve maliyeti arttırmaktadır (148).

GOG çalışmasında tümörün endometriyumda olduğu herhangi bir derecede veya miyometriyumun dış 1/3'üne invazyon göstermemiş grade 1 tümörü olan hastalarda pelvik lenf nodu metastazı %0-3 iken miyometriyumun dış 1/3 'üne invazyon gösteren tümörlerde %11-34 olarak görülmüştür (5).

Yüksek riskli hastalarda, örnekleme şeklinde lenfadenektomi yeterli olmaz (149). Pelvik lenfadenektomi sırasında pelvisdeki retroperitoneal alanlar açılır, common iliak lenf nodlarını içine alacak şekilde, dış iliaklar boyunca lenf nodları çıkarılır. Obturator sinirin önünde kalan obturator fossadaki lenf nodları çıkarılır.

Cragun ve ark. Grade 3 veya kötü diferansiye tümörlerde 11'den fazla lenf nodu çıkarılan hastalarla 11'den az lenf nodu çıkarılan hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada 11'den fazla lenf nodu çıkarılan hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğunu göstermişlerdir (150).

GOG verilerine göre paraaortik lenf nodu metastazı; belirgin pozitif pelvik lenf nodları, belirgin adneksiyal tutulum ve dış 1/3 miyometriyal invazyon gösteren grade 2-3 tümör ile ilişkili bulunmuştur (151).

SEPAL çalışmasında tek başına pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarla hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalar karşılaştırıldığında düşük riskli hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmasının sonuçları değiştirmedığı fakat orta ve yüksek riskli hastalarda sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (152).

Paraaortik lenfadenektomi; common iliak arter ve alt aorta ortaya çıkarılarak, üreter lateralize edildikten sonra inferior mezenterik arter hizasına kadar lenf nodlarının çıkarılması şeklinde yapılmaktadır. Eğer inferior mezenterik arterin üstünde genişlemiş lenf nodu belirlenirse lenfadenektomi renal arterler düzeyine kadar çıkarılabilir.

Kilgore ve ark. 649 hastada yaptığı çalışmada, lenfadenektomi yapılmayanlar ve çoklu lenfadenektomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında lenfadenektomi yapılanlarda sağ kalımın daha iyi olduğu; lenfadenektomi yapılmayan ve radyoterapi alan hastalara oranla sadece lenfadenektomi yapılan ve radyoterapi almayan hastaların sağ kalımının daha iyi olduğu gösterilmiştir (153).

Grade 3 ve derin miyometriyal invazyonu olan hastalarda gizli omental metastazlar olabileceğinden lenfadenektomiye ek olarak cerrahi evrelemenin bir parçası olarak omental biyopsi de yapılması önerilmektedir (154).

Endometriyum kanserinde sentinel lenf nodu örnekleme, tümör etrafına işaretleyici madde enjeksiyonu sonrasında drene lenf nodlarının saptanması için kullanılabilir. Prospektif non-randomize bir çalışmada Evre I endometriyal kanserli 42 hastada sentinel lenf nodu haritalaması değerlendirilmiş, izosulfan veya metilen mavisiyle yapılan servikal enjeksiyonun duyarlılığı %100 saptanmıştır (155).

Düşük riskli endometriyum kanserli hastalarda; rekürrens riski çok düşük (<%4) ve hastalısız sağ kalım %95 olduğu için brakiterapi dahil adjuvan radyoterapi önerilmemektedir (156).

FIGO Evre IA grade 1-2 tümörlü hastalar mükemmel prognoza sahip olması nedeniyle bu hastalara histerektomi ve bilateral salpingooferektomi sonra adjuvan radyoterapi yapılmadan izlenebilir.

Sorbe ve ark. miyometriyal invazyonu 1/2 'den az olan grade 1 veya 2 endometrioid kanserli 645 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada kaf brakiterapisi yapılanlarda vajinal rekürrensi %1,2 gözlem grubunda ise %3,1 olarak saptanmış ve iki grup arasında sağ kalım oranları benzer olarak gözlemlenmiştir (157).

Adjuvan tedavisiz izlenen olgularda kaf rekürrensi için dikkatli olunmalıdır. Kaf rekürrensi erken farkedildiğinde tamamiyle tedavisi mümkündür (137) (158).

Kaf brakiterapisi; vajinal kaf rekürrensini azaltmaktadır. Yüksek riskli hastalarda; Evre IA grade 3 tümörler, Evre IB tümörler ve lenfovasküler alan invazyonu olan Evre I tümörlerde tedavide düşünülmelidir.

Cerrahi evreleme yapılamamış, yüksek riskli histolojik tip ya da derin miyometriyal invazyonu olan hastalarda pelvik ve abdominal BT negatif ve CA125 düzeyleri normal ise eksternal pelvik RT kullanılabilir.

2.10.2. Evre II Hastalıkta Tedavi

Serviks tutulumu olan endometriyum kanserlerinde basit histerektomi yerine radikal histerektomi tercih edilebilir.

SEER verileri kullanılarak endometriyum Evre 2 kanserli olgularda basit ve radikal histerektomi karşılaştırıldığında sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalar için; 5 yıllık sağ kalım oranı basit histerektomi uygulanan hastalarda %84,4 ve radikal histerektomi uygulanan hastalarda %93 olarak saptanmıştır (159).

2.10.3. Evre III Hastalıkta Tedavi

Evre IIIA tümörlerde; histerektomi, bilateral salpingooferektomi, evreleme tedavisine ek olarak saptanan lezyonlar çıkartılabilir. Cerrahi tedaviyi takiben eksternal radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir.

İzole vajen metastazı oldukça nadir görülmektedir. Bu hastalardaki sağ kalım Evre IIIC hastalıkla benzer olarak gösterilmiştir (160). Cerrahi tedaviyi takiben radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir.

2.10.4. Evre IV Hastalıkta Tedavi

FIGO yıllık raporunda endometriyum kanserli toplam 7990 hastadan sadece 49'nun (0,6) evre 4A olduğu bildirilmiştir (119). Cerrahi tedavi düşünöldüğünde modifiye pelvik eksantrasyon düşünölebilir. Pelvik radyoterapi ve kemoterapi tedaviye eklenmelidir.

2.10.5. Fertilitte Koruyucu Tedavi

Endometriyum adenokarsinomları nadiren olmakla birlikte, çok genç kadınlarda (30 yaş ve altı) ortaya çıkabilir. Bu tip olgularda polikistik over sendromu ile birliktelik sık gözlenir. Lezyonların yaklaşık %90'nı iyi diferansiye ve endometriyumda sınırlıdır (161).

Genç kadınlarda fertilitenin korunma arzusu olduğunda, MRG ile miyometriyal invazyon derinliğı değerlendirilmelidir. Miyometriyal invazyonun olmadığı, Grade 1 tümörlerde progesteron reseptörü pozitif ise hormonal tedavi uygulanabilir. Megesterol asetat veya medroksiprogesteron asetat ile yapılan tedaviler 3 aylık aralarla endometriyal biyopsi ile takip edilmelidir.

Hasta ailesini tamamladığında veya doğurganlık çağı sona erdiğinde histerektomi ve salpingooferektomi yapılması önerilmektedir (162).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından KÜ GOKAEK 2018/9 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 2006 Mayıs -2012 Mayıs yılları arasında Endometriyum kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan, tümör histolojik tipi Endometrioid Adenokarsinom olan 144 olgu çalışmaya dahil edildi. Vakalara Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından patoloji rapor taraması ile ulaşıldı.

Hasta dosyalarına arşivden ulaşılarak hastaların yaş, diyabet, hipertansiyon, parite, eşlik eden malignite bilgileri, aile öyküsü ve sigara kullanım bilgileri geriye dönük olarak tarandı. Patoloji raporları incelenerek cerrahi evreleri, tümör boyutu, miyometriyal invazyon, servikal tutulum, adneksiyal tutulum, periton sitolojisi, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastazı not edildi. Ameliyat raporları taranarak lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar tespit edildi. Cerrahi sonrası kemoterapi, radyoterapi ya da brakiterapi uygulanan hastalar belirlendi.

Hastalar lenf nodu metastazı açısından 2 gruba ayrıldı. Demografik veriler ve tümör özelliklerinin lenf nodu metastazıyla ilişkisi değerlendirildi. Sağ kalıma etki eden faktörler çoklu ve tekli olarak analiz edildi. Evre I grade 1-2 tümörler lenfadenektomi yapılanlar ve yapılmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve 5 yıllık sağ kalım değerlendirildi. Bu 2 grup arasında lenfadenektominin sağ kalıma etkisi karşılaştırıldı.

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Testleriyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sağ kalım Kaplan-Meier ile değerlendirildi. Sağ kalıma etki eden faktörler Cox Regression test ile değerlendirildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Mayıs 2006-Mayıs 2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde opere olmuş ve patoloji sonucunda endometriyum kanseri endometrioid tip olarak gelen 206 hasta incelendi. Verilerine ulaşılabilen 144 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı $58,51 \pm 10,15$ idi. En düşük yaş 31 iken en yüksek yaş 82 olarak saptandı. Menopozal bilgileri değerlendirildiğinde hastaların 29'u (%20,10) premenopozal dönemde tanı alırken 115'i (%79,9) postmenopozal tanı almıştır. Hastaların ortalama VKİ'i $33,42 \pm 6,74$ olarak saptandı. Hastaların 69'unda (%47,9) HT, 39'unda (%27,1) DM eşlik ettiği izlendi. Sigara kullanım bilgilerine bakıldığında hastaların 15'inin (%10,4) sigara kullanımı olduğu izlendi.

Hastaların demografik bilgileri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Demografik Bilgileri

Demografik Veriler	Ort±SD / n	Medyan (min-maks) / %
Yaş	58,51±10,15	58,00 (31,00-82,00)
Parite	2,98±2,01	3,00 (0,00-10,00)
VKİ	33,42±6,74	32,42 (17,19-54,69)
Menopoz		
Premenopozal	29	20,10
Postmenopozal	115	79,90
Hipertansiyon	69/144	47,90
DM	39/144	27,10
Sigara	15/144	10,40

Hastaların tedavi yöntemleri incelendiğinde 141 hastaya TAH+BSO,1 hastaya TAH+sağ USO, 1 hastaya LVAH+BSO, 1 hastaya VAH+BSO uygulandığı izlendi. Hastaların 29'unda tedaviye lenfadenektomi eklenmemiştir. Hastaların 1'ine sadece sol pelvik lenfadenektomi, 69'una bilateral pelvik lenfadenektomi, 45'ine bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmıştır. Lenfadenektomi yapılan hastalarda en fazla 40, en az 2 lenf nodu çıkarılmış olup ortalama lenf nodu sayısı $16,03 \pm 8,19$ (SD) idi. 77 hastada cerrahi evrelemeye omentektomi eklenmiştir.

Hastalar FIGO evrelemesine göre sınıflandırıldığında 106 (%73,60) hasta Evre IA, 20 (%13,90) hasta Evre IB, 1 (%0,70) hasta Evre II, 6 (%4,20) hasta Evre IIIA, 8 (%5,60) hasta Evre IIIC1, 2 (%1,40) hasta Evre IIIC2, 1 (%0,70) hasta Evre IVB idi. (Tablo16)

Tablo 13. Evre

Evre	n	%
IA	106	73,60
IB	20	13,90
II	1	0,70
IIIA	6	4,20
IIIB	-	-
IIIC1	8	5,60
IIIC2	2	1,40
IVA	-	-
IVB	1	0,70

Hastaların histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 73'ünde Grade 1, 58'inde grade 2, 13'ünde grade 3 tümör izlenmiştir (Tablo13)

Tablo 14. Grade

GRADE	n	%
Grade 1	73	50,70
Grade 2	58	40,30
Grade 3	13	9,00

Miyometriyal invazyon açısından hastalar incelendiğinde 19'nda (%12,5) tümörün endometriyumda sınırlı olduğu, 98'inde (%68,1) 1/2 'den az, 28'inde (19,4) 1/2 'den fazla miyometriyal invazyon izlenmiştir(Tablo 14).

Tablo 15. Miyometriyal İnvazyon

Miyometriyal invazyon	n	%
Yok	19	12,5
1/2 'den az	98	68,1
1/2 'den fazla	28	19,4

Histopatoloji sonuçlarında tümör boyutuna ulaşılan hastaların (n=99) 27'si(%27,3) 2 cm'in altında 72'si (%72,7) 2cm'in üzerinde tümör boyutuna sahipti. Pelvik lenfadenektomi yapılan 115 hastanın 8'inde (%7) pelvik lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Paraaortik lenfadenektomi yapılan 48 hastanın 2'sinde (%4,20) paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Histopatoloji sonuçlarına bakıldığında lenfovasküler invazyon bilgilerine ulaşılan 106 hastanın 8'inde lenfovasküler invazyonun olduğu izlendi.

Tablo 16. Tümör Karakteristikleri

Tümör karakteristikleri		n	%
	Var	8	7,50
Lenfovasküler invazyon			
(n=106)	Yok	98	92,50
	< 2cm	27	27,30
Tümör boyutu			
(n=99)	≥ 2cm	72	72,70
	Var	8	7,00
Pelvik lenf nodu tutulumu			
(n=115)	Yok	107	93,00
	Var	2	4,20
Paraaortik lenf nodu tutulumu			
(n=48)	Yok	46	95,80
	Servikal stromal invazyon var	1	0,70
Servikal invazyon	Servikal glandüler invazyon var	21	14,60
	Servikal invazyon yok	122	84,70
	Var	10	7,00
Adneksiyal tutulum			
	Yok	134	93,10

Hastaların 1'inde (% 0,70) servikal stromal invazyon, 10'unda (%7,00) adneksiyal tutulum saptanmıştır. Cerrahi evrelemeye omentektomi eklenen 74 hastadan 1'inde

(%0,70) omental invazyon izlenmiştir. Peritoneal sitolojisi değerlendirilen 104 hastadan hiçbirinde tümöral hücre izlenmemiştir.

Miyometriyal invazyonda yaşın etkisine bakıldığında; miyometriyal invazyon 1/2 ‘den az olan hastalarda yaş ortalaması $57,25 \pm 10,22$, miyometriyal invazyon 1/2 ‘den fazla olan yaş ortalaması $63,75 \pm 8,09$ olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ($p=0,002$)

Miyometriyal invazyon ile parite arasındaki ilişkiye bakıldığında miyometriyal invazyon 1/2 ‘den az olan hastalarda ortalama değer $2,81 \pm 1,91$, miyometriyal invazyon 1/2 ‘den fazla olan hastalarda ortalama değer $3,64 \pm 2,30$ olarak hesaplanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p=0,051$)

Menopoz ile miyometriyal invazyon derinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,056$)

Miyometriyal invazyon ile tümörün histolojik derecesi karşılaştırıldığında Grade 1 tümörlerin 9’unda (%87,7) , Grade 2 tümörlerin 16’sında (%27,6) , Grade 3 tümörlerin 3’ünde(23,1) miyometriyal invazyon 1/2 ‘den fazla olduğu izlenmiştir. Monte Carlo-Pearson Chi-Square test ile karşılaştırılmış ve anlamlı sonuç elde edilememiştir. ($p=0,085$)

Tablo 17. Miyometriyal İnvazyonun Grade ile İlişkisi

Miyometriyal invazyon	GRADE			Toplam n/%	p*
	Grade1 n/%	Grade2 n/%	Grade3 n/%		
1/2 ‘den az	64 / 87,7	42 / 72,4	10 / 76,9	116 / 80,5	0,076
1/2 ‘den fazla	9 / 12,3	16 / 27,6	3 / 23,1	28 / 19,5	
Toplam	73 / 100	58 / 100	13 / 100	144 / 100	

*Monte Carlo-Pearson Chi-Square Tests

Miyometriyal invazyon ile tümör boyutu karşılaştırıldığında tümörün < 2cm olan hastalarda %7,40; tümörün \geq 2cm olan hastalarda %25 miyometriyal invazyonun 1/2 'den fazla olduğu izlendi. Pearson Chi-Square testi ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuç elde edilememiştir. (p=0,052)

Pelvik lenf nodu tutulumuna etki eden faktörlere bakıldığında DM, HT, menopo ve sigara gibi etkenlerin bu çalışmada anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Pelvik lenf nodu tutulumu olmayan hastaların yaş ortalaması 58,29 \pm 9,20, lenf nodu tutulumu olan hastaların yaş ortalaması ise 60,37 \pm 12,12 olarak hesaplanmıştır. Yaş ile pelvik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,549)

Pelvik lenf nodu tutulumuna etki eden faktörler araştırıldığında miyometriyal invazyon 1/2 'den fazla olan hastaların 5'inde (%4,35) pelvik lenf nodu tutulumu olduğu izlenmiştir. Miyometriyal invazyonun 1/2 'den fazla olmasının lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. (p=0,010)

Tablo 18. Miyometriyal İnvazyon ve Pelvik Lenf Nodu Tutulumu

Miyometriyal invazyon	Pelvik lenf nodu tutulumu (n=115)		p*
	Var n (%)	Yok n (%)	
1/2 'den az	3 (%2,61)	88 (%76,52)	0,010
1/2 'den fazla	5 (%4,35)	19 (%16,52)	

*Fisher's exact test

Pelvik lenf nodu tutulumu ile adneksiyal tutulum karşılaştırıldığında adneksiyal tutulumu olan 9 hastanın 3'ünde (%33) pelvik lenf nodu tutulumu olduğu izlenmiştir. Adneksiyal tutulumun pelvik lenf nodu ile ilişkili olduğu görülmüştür.(p=0,015)

Tablo 19. Adneksiyal tutulum ve Pelvik lenf nodu tutulumu			
Adneksiyal tutulum	Pelvik lenf nodu tutulumu		p*
	VAR n/%	YOK n/%	
VAR n/%	3 (%33)	6 (%67)	0,015
YOK n/%	5 (%5)	101 (%95)	

*Fisher's exact test

Hastalar, tümör boyutu <2cm ve ≥2cm olmak üzere 2 gruba ayrılarak, tümör boyutu ile lenf nodu tutulumu karşılaştırıldı. Tümör boyutu <2cm olan hastaların 1'inde (%5), tümör boyutu ≥2 cm olan hastaların 6'sında (%10) lenf nodu tutulumu olduğu izlenmiştir. Tümör boyutu ve pelvik lenf nodu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.(p=0,667)

Lenfovasküler alan invazyonu pozitif olan 7 hastanın 2'sinde (%29) pelvik lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür. Lenfovasküler alan invazyonu negatif olan 73 hastanın 1'inde (%1,4) pelvik lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür. Lenfovasküler yayılım ile pelvik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir ilişki izlenmiştir. (p=0,019)

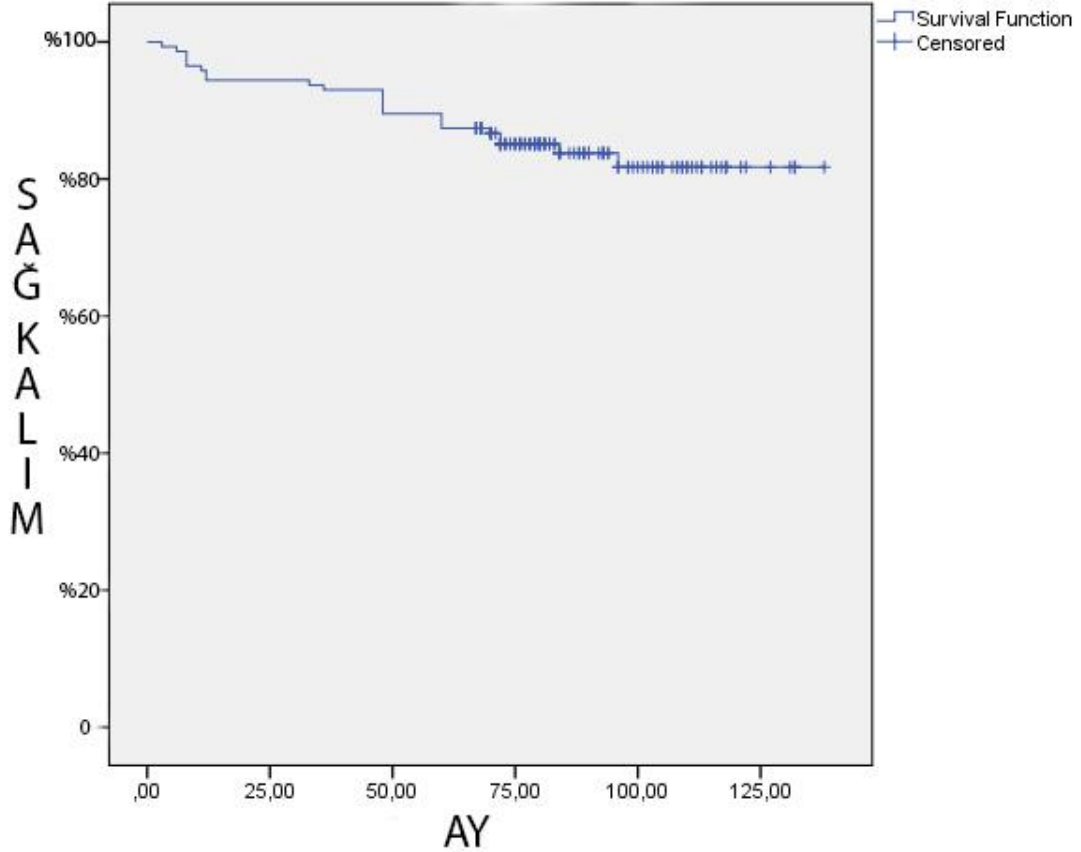
Tablo 20. Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile Pelvik Lenf Nodu tutulumu

Lenfovasküler invazyon(n=80)	Pelvik lenf nodu tutulumu		p*
	Var n/(%)	Yok n/(%)	
Var	2 (%29)	5 (%71)	0,019
Yok	172 (99)	72 (%99)	

*Fisher's exact test

Pelvik lenf nodu tutulumu ile grade arasındaki ilişkiye bakıldığında Grade 1 tümörlerde % 4, Grade 2 tümörlerde %9,4 ve Grade 3 tümörlerde %8,3 lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür. İstatiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.(p=0,658)

Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalım %87,4 olarak hesaplanmıştır. Menopoz(p=0,074), DM(p=0,189), HT(p=0,349) ve sigaranın(p=0,431) sağ kalım ile ilişkine bakılmış ve anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

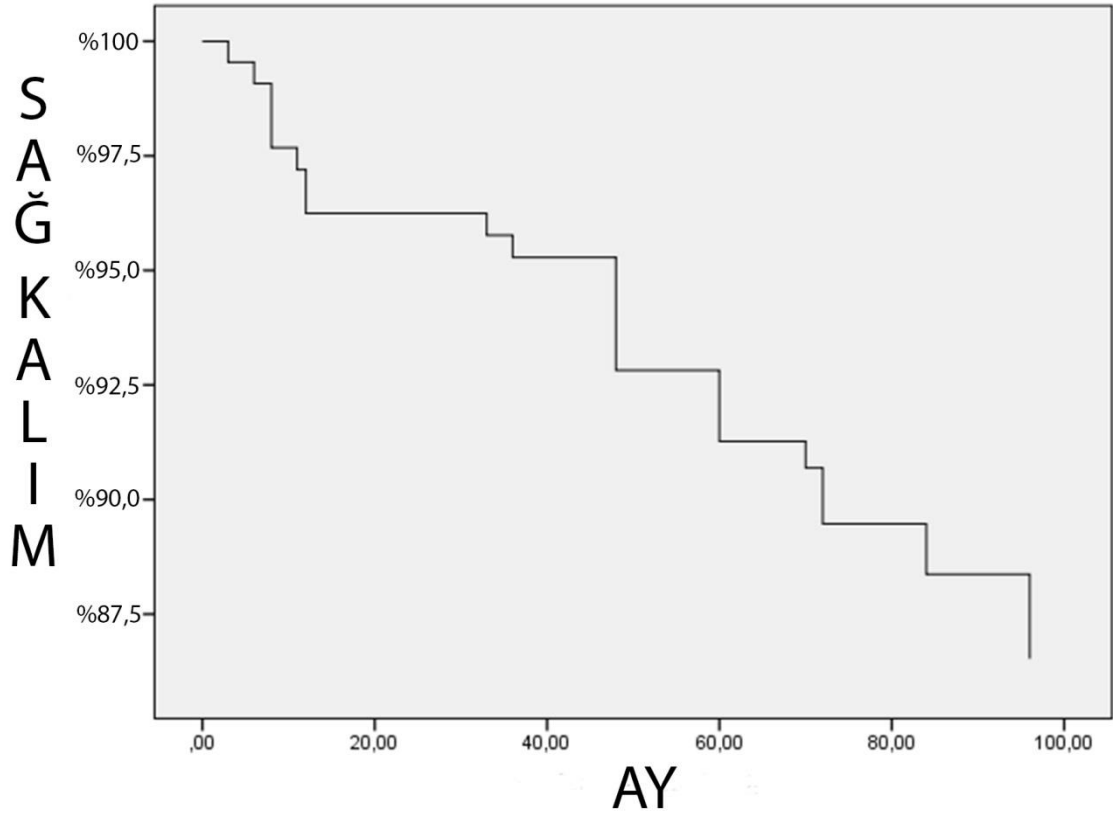


Şekil 3: Genel Sağ kalım grafiği (Kaplan-Meier)

Sağ kalıma etki eden faktörlere bakıldığında; bu çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu(p=0,606), adneksiyal tutulumun olması(p=0,712), tümör boyutunun 2cm altında veya üzerinde olması(p=0,305) ve lenfovasküler alan invazyonu olmasının (p=0,573) sağ kalım ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Omentektominin cerrahiye eklenmesinin sağ kalıma etkisi izlenmemiştir. (p=0,367)

Yaşın sağ kalım ile ilişkisi çok değişkenli analizde anlamlı izlenmemiştir fakat tek başına değerlendirildiğinde anlamlı izlenmiştir. (p=0,000; Exp(B)=1,09)



Şekil 4: Yaş ile sağ kalımın ilişkisi (Kaplan-Meier)

Miyometriyal invazyon ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ve miyometriyal invazyonun 1/2 'den az olmasının sağ kalımı 8,74 kat arttırdığı izlenmiştir. ($p=0,022$; $\text{Exp}(B)=8,74$) Grade ile sağ kalım arasında da anlamlı bir ilişki olduğu ve grade1 tümörlerin grade 3 tümörlere göre sağ kalımın 11,05 kat daha iyi olduğu izlenmiştir. ($p=0,023$; $\text{Exp}(B)=11,05$)

Tablo 21. Adjuvan Tedavi

	VAR	YOK
VBT	54	90
EBRT	48	96
KT	13	131

Hastaların 76'sına sadece cerrahi tedavi yapılmıştır. 17'sine cerrahi tedaviye ek olarak sadece VBT, 7' sine sadece EBRT, 2' sine sadece KT tedavisi verilmiştir. 31 hastaya hem VBT hem EBRT almıştır. 1 hastaya VBT ve KT, 5 hasta VBT ve EBRT, 5 hastaya da VBT, EBRT ve KT tedavisi verilmiştir.(Tablo21)

Evre 1 grade 1-2 tümörü olan hastalar; lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan olarak iki grup olarak incelendiğinde lenfadenektomi yapılmayan 28 hasta ve lenfadenektomi yapılan 88 hasta sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Lenfadenektomi yapılmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85,2 iken lenfadenektomi yapılan grupta sağ kalım %89,8 olarak izlenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p=0,575) (tablo 22)

Tablo 22. Evre 1 Grade1-2 tümörlerde LND ve Sağ kalım

		n/%	5 yıllık Sağ kalım	p
Evre	LND yapılan	88/ %75,9	%89,8	0,575
I+Grade1-2	LND yapılmayan	28/ %24.1	%85,2	

***Cox Regression**

5. TARTIŞMA

Uterin korpusun kanseri dünya genelinde kadın maligniteleri arasında 6.sık karşılaşılan malignitedir ve her yıl yaklaşık 319.600 yeni vaka bildirilmektedir (8). Gelişmiş ülkelerde en sık karşılaşılan jinekolojik malignitedir ve 74 yaşa kadar olan kadınlarda insidans her 100.000 de 14,7 ve mortalite oranı her 100.000 de 2,3 'dür (163). Gelişmekte olan ülkelerde ise 2. en sık karşılaşılan kanserdir (serviks kanseri en sık karşılaşılan kanserdir); 74 yaşına kadar olan kadınlarda insidans her 100.000 de 5,5 ve mortalite oranı her 100.000 de 1,5dir. Türkiye' de tüm yaş gruplarında kadınlar arasında en sık görülen 4. malignitedir (164).

Endometriyum kanseri tipik olarak peri-/post-menopozal dönemin hastalığıdır; ortalama tanı ve teşhis yaşı 63 yaş ve %90 vaka 50 yaş üstünde gözlenmektedir. Wakayama ve ark. 189 hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaş ortalaması 57 (28-84) olarak izlenmiştir (165). Lucic ve ark. 221 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların yaşları 5 grupta incelemiş olup hastaların %3,16'sının 40 yaş altında olduğu ve %57,46' sının da 60 yaş üzerinde olduğu görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $58,51 \pm 10,15$ idi. En düşük yaş 31 iken en yüksek yaş 82 olarak izlendi. 40 yaş altında 9 (%6,25) hasta olduğu saptandı.

Tanı yaşı ile sağ kalım arasında belirgin bir ilişki vardır. GOG; 50 yaşın altında 5 yıllık sağ kalımı %96,3, 80 yaş üzerinde %53,6 olarak izlenmiştir (130). Poupon ve ark. 1228 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 3 yıllık sağ kalım oranlarını 65 yaş veya daha genç kadınlarda %95, 65-80 yaş kadınlarda %90 ve 80 yaş üstü kadınlarda %82 olarak bulmuşlardır (167). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak endometriyum kanserli hastalarda yaş ile sağ kalım arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş, genç hastalarda sağ kalımın daha iyi olduğu izlenmiştir.

Endometrioid adenokanser; endometriyum kanserleri arasında en çok görülen histolojik tiptir, tüm vakaların %75-%80'ini oluşturur (108). Bu tümörler östrojen duyarlı, endometriyal hiperplazi zemininden gelişen, genellikle tanı anında erken evrede rastanılan tümörlerdir. Prognozu diğerlerine göre daha iyidir. Seröz ve berrak hücreli endometriyum kanseri ise daha nadir görülmektedir. Erken evrede olsalar bile endometrioid adenokansere göre prognozları daha kötü seyretmektedir.

Shigeta ve ark. Japon Jinekoloji ve Onkoloji Derneği (JSGO) kanser kayıt sistemindeki 2000-2011 yılları arasında tanı konmuş 65.241 endometriyum kanserli hasta üzerinde

yaptıkları çalışmada hastaların %84,5'i endometrioid tip, %4' ü seröz, %2,3' ü berrak hücreli ve %0,6' sı müsinöz kanser olduğunu belirtmişlerdir (168).

Tip 1 endometriyum kanseri; daha sıktır (~% 70-80). Endometrioid tipte, düşük dereceli, orta derecede ya da iyi diferansiye edilmiş, diploid, hormon reseptörü pozitif tümörlerdir ve obez kadınlarda daha sık görülen kanserlerdir. Tip 1 tümörlerle başvuran hastalar çoğunlukla uterusu sınırlı tümöre sahiptir ve olumlu bir prognoz gösterirler. Aksine, Tip 2 tümörler (% 20-30) non-endometrioid histoloji, yüksek dereceli, düşük diferansiye, hormon reseptörü negatif, anöploid, daha yüksek metastaz riski ve kötü prognoz ile ilişkili obez olmayan kadınlarda daha sıktır.

Charneco ve ark. 74 endometriyum kanserli hastalar ile sağlıklı hastaları epidemiyolojik faktörler açısından karşılaştırdığı bir çalışmada; medeni durum, gebelik sayısı, menopoz durumu, menopoz yaşı, fiziksel aktivite ve sigara içimi ile endometriyum kanser riski karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat endometriyum kanserli kadınlarda DM ve HT' nun kontrol grubuna göre daha fazla eşlik ettiği görülmüştür. VKİ ile endometriyum kanseri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmiştir. Fazla kilolu ($25 < VKİ \leq 29,9$) ve obez ($VKİ \geq 30$) kadınlarda normal kilodaki kadınlara oranla endometriyum kanserinin daha fazla izlendiğini göstermişlerdir (169).

Endometriyum kanserli hastalarda komorbid durumların ırksal farklılıklar üzerinde sağ kalıma etkisinin incelendiği çalışmada Ruterbusch ve ark. DM ve obezitenin hem siyah hem de beyaz kadınlarda endometriyum kanserine bağlı ölüm riskiyle anlamlı bir ilişki içersinde olmadığını, HT' nun her iki grupta da ölüm riskini azalttığını göstermişlerdir (170). Bizim çalışmamız da ise DM, HT, sigara ve VKİ'nin uterusun endometrioid adenokanserinde sağ kalım ile anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır.

Evre; endometriyum kanserinde en önemli prognostik faktördür. Hastalar çoğunlukla erken evrede tanı almakta ve bu nedenle sağ kalım %80-90'lar civarında olmaktadır. Endometriyum kanseri evrelemesinde FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır. Erken evre endometrioid kanserinin tedavisi cerrahidir. İleri evre ve yüksek riskli hastalarda evreleyici cerrahi gerekmektedir.

Yamagami ve ark. Japonya' da ki jinekolojik kanserlerin klinik istatistiklerini yaptıkları çalışmada 2014' te 39 yaş ve altındaki genç hastaların %76,4'ü evre I olarak saptamıştır. Bunların %71,7'si evre IA, %4,6'sı evre IB idi. 40 yaş ve üzeri olan hastalarda %71,7 'si

evre I olarak sınıflandırılmış olup bunların %53,9' u evre IA, %17,8'i evre IB idi. Evre IA hastaların evre IB' ye göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. İleri evre (evre III ve Evre IV), 39 yaş veya daha küçük hastaların % 14,0' ünü oluşturduğunu; 40 yaş ve üstü olanların % 22,1'ini oluşturduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu belirtmiştir (171).

Wan-Nor-Asyikeen ve ark. 108 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların FIGO evrelerine göre dağılımını incelemişler; %22,5 evre I, %10,8 evre II, %24,3 evre III ve %36,0 evre IV olarak saptamışlardır. Hastaların çoğu postmenopozal kanama veya vaginal kanama nedeniyle başvurduğundan erken evrede tanı aldıklarını belirtmişlerdir (172).

Park ve ark. yaptığı çalışmada 3 yıllık sağ kalıma bakmıştır ve sırasıyla evre I' de %97, evre II' de %79, evre III' de %37 ve evre IV' de %13 olarak bulmuşlardır (173). Bir başka çalışmada Jones ve ark. FIGO evresi ilerledikçe endometriyal kansere bağlı ölüm oranları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (174).

Michael ve ark yaptıkları çalışmada evre IA hastalıkta 5 yıllık sağ kalımı %90, Evre IB'de %78 olarak saptamışlardır. Evre I ve II hastalığın; evre III ve IV hastalığa göre daha iyi bir prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir (175). Bizim çalışmamızda da hastaların %87,50' si Evre I de tanı almıştır. Fakat evre ile sağ kalımın ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunun erken evrede olması ve vaka sayısının az olması sonuçların literatürden farklı olmasının nedeni olabilir.

Tümörün histolojik derecesinde önemli bir prognostik faktördür. Grade 1 tümörler iyi diferansiye tümörlerdir, grade 2 tümörlerde orta diferansiasyon ve grade 3 tümörlerde az diferansiasyon izlenir. Tümörün grade'i arttıkça derin miyometriyal invazyon, lenf nodu metastaz ve uzak metastaz riski de artmaktadır. Han ve ark. yaptıkları çalışmada evre IA ve IB olan hastaların sırasıyla %70/ %42,9 grade 1, %25,3/ %38,5 grade 2, %4,7/ %18,7 grade 3 olarak saptamışlardır. Evre IB hastalarda Evre IA' ya kıyasla tümör derecesi daha yüksek olarak bulunmuştur. Evre I endometrioid tip endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon ve histolojik derecenin tümör rekürrensi açısından prognostik faktör olduğunu gözlemlemişlerdir. Evre IA hastalıkta miyometriyal invazyonun ve evre IB hastalıkta ise tümörün histolojik derecesinin hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (176). Bizim çalışmamızda endometrium kanserinde grade ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çetinkaya ve ark. endometriyum kanserli 247 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Grade ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Grade 1 tümörü olan hastaların %2,1'inde, grade2-3 tümörü olan hastaların %12,7'sinde lenf nodu metastazı saptamışlardır (177).

Sasada ve ark. yaptıkları çalışmada 311 evre I ve II endometriyum kanserli olgu incelenmiş %65,1 grade 1, %25,2 grade 2, %9,7 grade 3 olarak izlenmiştir. Hastaları; düşük (Evre Ia, grade1-2 ve lenfovasküler invazyonu negatif), orta (evre Ia grade 3, evre Ib grade1-2, lenfovasküler invazyonu pozitif, miyometriyal invazyonu olmayan seröz ve berrak hücreli kanser) ve yüksek (evre Ib grade 3, evre II ve miyometriyal invazyonu olan seröz ve berrak hücreli kanser) riskli olarak gruplandırmışlardır. Düşük riskli hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %97,9; anlamlı olarak yüksek; rekürrens de %2,6; anlamlı olarak düşük; hesaplamışlardır (178). Bizim çalışmamızda da tümör grade ve miyometriyal invazyon derinliğinin sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu izlenmiştir ve literatür ile uyumludur.

Endometriyum kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri de pelvik lenf nodu tutulumudur. Pelvik lenf nodu pozitif olan hastalarda histerektomiye ek olarak evreleyici cerrahi ve cerrahi tedavi sonrasında hastalığın durumuna göre radyoterapi veya kemoterapi tedaviye eklenmektedir.

Miyometriyal invazyon, tümörün histolojik derecesi, tümör boyutu, lenfovasküler tutulum, servikal tutulum ve adneksiyal tutulum gibi tümör özellikleri lenf nodu tutulumu açısından prognostik faktörlerdir. Lenf nodu metastazı riski derin miyometriyal invazyona bağlıdır ve >% 50 miyometriyal invazyonu olan hastalarda lenf nodu metastazı gelişme riski önemli derecede yüksektir (179). Bu nedenle evre I hastalıkta derin miyometriyal invazyon varlığında evreleyici cerrahi yapılmaktadır.

Lucic ve ark. yaptıkları çalışmada grade 3 tümörlerde pelvik lenf nodu metastazını; miyometriyal invazyon 1/2 'den az olan hastalarda %15,38; miyometriyal invazyonun 1/2' den fazla olan hastalarda %26,73 olarak bulmuşlardır. Grade arttıkça pelvik lenf nodu tutulum riskinin arttığını ve miyometriyal invazyonun pelvik lenf nodu tutulumu açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (166). Muallem MZ ve ark. çalışması da bunu destekler şekildedir (180).

Endometriyum kanserli hastalarda miyometriyal invazyon derinliği lenf nodu metastaz prevelansı ve sağ kalım ile güçlü korelasyon göstermektedir (181). GOG 33 çalışmasında

endometriyal kanserli hastalarda grade arttıkça miyometriyal invazyon derinliğinin arttığı gösterilmiştir. 621 endometrium kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada grade 1 tümörü olanlarda %10, grade 2' de %20 ve grade 3' de %42 oranında derin miyometriyal invazyon izlenmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise miyometriyal invazyon ile grade arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bunun nedeni vaka sayısının az olması olabilir.

Çetinkaya ve ark. 247 endometriyum kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada miyometriyal invazyonun 1/2' den fazla olması, yüksek dereceli tümör, 2cm' den büyük tümör boyutu, pozitif peritoneal sitoloji olması ve servikal invazyon olmasının pelvik lenf nodu tutulumuna etkisi olduğu gösterilmiştir (177).

Rathod ve ark. 52 yüksek riskli endometriyal kanserli hasta üzerinde yaptıkları non-randomize prospektif çalışmada grade 3 tümörlerin pelvik lenf nodu metastazını %41,4 ve paraaortik lenf nodu metastazını %20,7 olarak bulmuşlardır. Derin miyometriyal invazyon ve tümör boyutu 2 cm'den büyük olanlarda; miyometriyal invazyonun 1/2' den az olan ve 2 cm'den küçük olanlara göre istatistiksel olarak daha fazla lenf nodu metastazı olduğunu belirtmişlerdir (182).

Toptaş ve ark. 128 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada lenf nodu tutulumuna etki eden prognostik faktörleri değerlendirmişlerdir. Tümörün grade 2-3 olması, miyometriyal invazyonun 1/2' den fazla olması, servikal, adneksiyal veya omental tutulumun olması, peritoneal sitolojisinde malign hücrelerin olması, cerrahi yaklaşım, pelvik ve paraaortik lenfadenektominin cerrahiye eklenmesi ve çıkarılan lenf nodu sayısının lenf nodu tutulu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (183). Çıkarılan lenf nodu sayısının tek bağımsız değişken olarak değerlendirmişlerdir. Bu nedenle hastalığın preoperatif özelliklerine bakılmaksızın mümkün olduğunca lenf nodu çıkarılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Chiricuta ve ark. retrospektif olarak endometriyum kanserli 709 hasta üzerinde lenf nodu tutulumuna etki eden prognostik faktörleri incelemişlerdir. Bu hastalardan 206' sına pelvik veya paraaortik lenfaadenektomi yapılmıştır. Miyometriyal invazyonun 1/2' den fazla olması, lenfovasküler alan invazyonunun olması ve intraperitoneal hastalığın olmasının lenf nodu tutulumuna etki ettiğini göstermişlerdir (184).

Lenfovasküler alan invazyonu (LVIS), uterusun lenfatik ve vasküler kanallarındaki tümör birikimlerinin varlığı endometriyum kanseri için önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. LVSI lenf nodu metastazı için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve sağ kalım ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (185) (186).

Jorge ve ark. 3928 endometriyum kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 25,907 hastada LVSI saptamışlardır. LVSI'si olan hastaların % 21,0' inde, lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalarda ise % 2,1 oranında lenf nodu tutulumu olduğunu izlemişlerdir. LVIS lenf nodu tutulumunu 3-16 kat arttırdığını göstermişlerdir. (187).

Gemer ve ark. erken endometriyal kanserli kadınların incelendiği çalışmalarında LVSI'si olan kadınlarda pelvik lenf nodu metastazı riskinin% 44, LVSI'siz kadınlarda% 14 olduğu bildirmişlerdir (186).

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazına etki eden faktörler incelendiğinde; miyometriyal invazyonun 1/2' den fazla olması, adneksiyal tutulum ve lenfovasküler invazyonun olmasının lenf nodu metastazını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır ve literatür ile uyumludur. Grade, tümör boyutu ve servikal invazyon ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Paraaortik lenf nodu tutulumu da endometriyum kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Pelvik lenf nodu tutulumu ve peritoneal hastalık ile ilişkilidir. Endometriyum kanserinde infundibulopelvik ligament üzerinden pelvik lenf nodu tutulumu olmadan direkt paraaortik lenf nodu metastazı şeklinde nadir görülse de gelişebilmektedir. Paraaortik lenf nodu tutulumu endometriyum kanserinde cerrahi sonrası eksternal radyoterapi ve sağ kalım açısından önemlidir.

Nomura ve ark. 841 endometriyum kanserli hastayı retrospektif olarak gözden geçirdiği çok değişkenli bir analizde; paraaortik lenf nodu tutulumunun pelvik lenf nodu tutulumu ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların %48'inde paraaortik lenf nodu tutulumunun da olduğunu izlemişlerdir (188).

GOG çalışmasında grade 2-3 tümör varlığı, dış 1/3 miyometriyal invazyon, adneksiyal tutulum ve pelvik lenf nodu tutulumu ile paraaortik lenf nodu tutulumun ilişkili olduğunu göstermişlerdir (189).

Disia ve ark. ekstrauterin hastalığın lenf nodu metastaz riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Adneksiyal tutulumun pelvik lenf nodu metastazını %32, paraaortik lenf nodu tutulumunu %20 arttırdığını göstermişlerdir (132).

Todo ve ark. 745 endometriyum kanserli hasta içeren çalışmalarında 380 hastada lenf nodu tutulumu olduğunu; bunların %16,9'nda pelvik, %10,3'nde paraaortik lenf nodu metastazı olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastaların 5 yıllık sağ kalımları incelendiğinde lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda %96,5; sadece pelvik lenf nodu metastazı olanlarda

%77,6; hem pelvik hem paraaortik lenf nodu metastazı olanlarda %63,4 ve sadece paraaortik lenf nodu metastazı olanlarda %53,6 olduğunu; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Grade 1 veya 2, tümör çapı 2' den küçük ve miyometriyal invazyon %50'den az olan endometrioid tümörlerde lenf nodu metastaz riski %1' den azdır. Bu olgular tüm endometriyum kanser hastalarının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (147). Düşük riskli hastalarda lenfadenektominin herhangi bir yararı olmamakla birlikte morbidite ve maliyeti arttırmaktadır (148). Derin miyometriyal invazyonu olan grade1-2 tümörlerde pozitif lenf nodu riski %9' dur (190).

Preoperatif lenf nodu tutulum riskini belirlemek önemlidir. Bu nedenle çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. MR/PET ile miyometriyal invazyonun değerlendirilmesi, endometriyal küretaj materyalinde tümörün histolojik tipinin ve grade belirlenmesi, preoperatif sentinel lenf nodu ile pelvik lenf nodu tutulumunun belirlenmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Ameliyat öncesi parametrelerin kombine bir analizi, özellikle lenf nodu metastazı olmak üzere ekstrauterin hastalığı öngörmede son derecede duyarlıdır ve lenf nodu metastazı için düşük risk altındaki endometriyal kanserli hastaların doğru bir şekilde tanımlanmasına neden olabilir.

ASTEC çalışmasında 1408 endometriyum kanserli kadın değerlendirilmiş; 704 lenfadenektomi yapılan ile 704 lenfadenektomi yapılmayan iki grup karşılaştırılmıştır. 5 yıllık genel sağ kalıma bakıldığında lenfadenektomi yapılmayan grupta %81, lenfadenektomi yapılan grupta %80 olarak hesaplanmıştır. Hastalısız 5 yıllık sağ kalım değerlendirdiğinde lenfadenektomi yapılan grupta %73 ve lenfadenektomi yapılmayan grupta %79 olarak bulunmuştur. Zamanla iki grup arasındaki genel hayatta kalma arasındaki mutlak fark sifira yaklaşırken, hastalısız sağ kalıma ilişkin mutlak fark, lenfadenektomi yapılmayan grup lehine zamanla artmıştır (144).

Chan ve ark. lenfadenektominin yaygınlığına bakılmaksızın herhangi bir sağ kalım avantajı oluşturmadığını bildirmişlerdir (146).

Panici ve ark. 514 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 264 lenfadenektomi yapılan hasta ile 250 lenfadenektomi yapılmayan hastayı karşılaştırdı. Postoperatif erken ve geç komplikasyonlar lenfadenektomi yapılan grupta daha fazla gözlenmiştir. Lenfadenektomi yapılan hastalarda diğer gruba göre lenf nodu metastazı olanlarda cerrahi evreyi geliştirdiği gösterilmiştir. 5 yıllık hastalısız ve genel sağ kalım oranları iki grupta benzer olarak

izlenmişlerdir. Lenfadenektomi yapılanlarda %81-85,9; yapılmayanlarda %81,7-90 olarak izlenmiştir (191).

Bizim çalışmamızda Evre 1 grade 1-2 tümörü olan hastalar; lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan olarak iki grup olarak incelendiğinde lenfadenektomi yapılmayan 28 hasta ve lenfadenektomi yapılan 88 hasta sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Lenfadenektomi yapılmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85,2 iken lenfadenektomi yapılan grupta sağ kalım %89,8 olarak izlenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın eksik yönleri; ileri evre ve lenf nodu metastazı olan hasta sayısının az olması, servikal tutulumu sadece 1 hasta olmasıdır. Öte yandan çalışma hastaların çoğunun evre I tümörü olması nedeniyle; evre I grade 1-2 tümörlerde lenfadenektominin sağ kalıma etkisi konusunda bilgi sağlamıştır.

6. SONUÇ

Endometriyum kanseri sık görülmesi nedeniyle kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle hastalığın risk faktörlerinin belirlenmesi, prognostik faktörlerin tespit edilmesi ve tedavi şeklinin standardize edilmesi önem arz etmektedir.

Lenf nodu tutulumu; endometriyum kanseri için önemli bir prognostik faktördür. Çalışmamızda miyometriyal invazyon, adneksiyal tutulum ve lenfovasküler tutulumun lenf nodu metastazı için prognostik faktör olduğunu saptadık. Bulgularımız güncel literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sağ kalımı etkileyen faktörler araştırıldığında miyometriyal invazyon, grade ve tanı yaşının endometriyum adenokanseri için önemli birer prognostik faktör olduğunu belirledik.

Evre I grade 1-2 tümörlerde lenfadenektominin sağ kalımı arttırmadığı sonucuna vardık. Bundan dolayı evre I grade 1-2 tümör varlığında lenfadenektomi yapılmayabilir. Böylece lenfadenektominin hastaya yükleyeceği morbiditeden kaçınılabilir. Lenfadenektomi kararı verilirken tedavi hastanın durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

7. ÖZET

Amaç: Uterusun Endometrioid tip adenokanserlerinde prognostik faktörlerin sağ kalıma etkisini saptamak

Gereç ve Yöntem: KOÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD 2006 Mayıs -2012 Mayıs yılları arasında Endometriyum kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan histolojik tipi Endometrioid Adenokarsinom olan 144 olgu çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler ve tümör özelliklerinin lenf nodu metastazıyla ilişkisi değerlendirildi. Evre I grade 1-2 tümörler lenfadenektomi yapılanlar ve yapılmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve 5 yıllık sağ kalım değerlendirildi. Sağ kalıma etki eden faktörler Cox Regression test ile değerlendirildi.

Bulgular: Miyometriyal invazyon ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ve miyometriyal invazyonun 1/2 'den az olmasının sağ kalımı 8,74 kat arttırdığı izlenmiştir. ($p=0,022$; $\text{Exp}(B)=8,74$) Grade ile sağ kalım arasında da anlamlı bir ilişki olduğu ve grade1 tümörlerin grade 3 tümörlere göre sağ kalımın 11,05 kat daha iyi olduğu izlenmiştir. ($p=0,023$; $\text{Exp}(B)=11,05$) Evre I grade 1-2 tümörü olan hastalar; lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan olarak iki grup olarak incelendiğinde lenfadenektomi yapılmayan 28 hasta ve lenfadenektomi yapılan 88 hasta sağ kalım açısından karşılaştırıldı. Lenfadenektomi yapılmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85,2 iken lenfadenektomi yapılan grupta sağ kalım %89,8 olarak izlenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. ($p=0,575$)

Sonuç: Bu çalışmamızda miyometriyal invazyon, grade ve tanı yaşının önemli birer prognostik faktör olduğunu belirledik. Evre I grade 1-2 tümörlerde lenfadenektominin sağ kalımı arttırmadığı sonucuna vardık. Burdan yola çıkarak evre I grade 1-2 tümör varlığında lenfadenektomi yapılmayabilir. Böylece lenfadenektominin hastaya yükleyeceği morbiditeden kaçınılabılır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, prognostik faktör, lenfadenektomi

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate that the prognostic factors in uterine endometrioid adenocarcinoma affect on survival.

Materials and Methods: This retrospective study includes 144 cases which were performed surgical treatment for uterine endometrioid adenocarcinoma between May 2006 and May 2012 in Obstetrics and Gynecology Clinic in Kocaeli University Medical School. Demographic data and tumor characteristics were evaluated in relation to lymph node metastasis. Stage I and grade 1-2 tumors were divided into two groups as lymphadenectomy and non-lymphadenectomy groups and 5-year survival was assessed. The factors affecting on survival were determined by Cox Regression Test.

Results: We determined that there was a significant correlation between myometrial invasion and survival. The survival rate of patients with the degree of myometrial invasion was lower than $\frac{1}{2}$ increased 8,74 fold ($p=0,022$; $\text{Exp}(B)=8,74$). The degree of tumor grade of endometrioid adenocarcinoma was inversely related to survival decreases; survival of the patients with grade 1 disease was 11,05 times higher than the patients with grade 3 disease ($p=0,023$; $\text{Exp}(B)=11,05$). The patients with Stage 1 grade 1-2 were observed by two groups which divided as performing lymphadenectomy or not. The 5-year survival rate was % 85,2 for 88 patients who underwent lymph node removal compared with 89,8% for 28 patients who had no lymph nodes removal. No significant difference was observed in 5-year survival rates between these groups ($p=0,575$).

Conclusion: In our study; myometrial invasion, grade and age of diagnosis were detected important prognostic factors of uterine endometrioid adenocarcinomas. We concluded that lymphadenectomy did not increase survival rate of Stage 1 grade 1-2 endometrioid tumors. For this reason, Lymphadenectomy may not be performed in stage 1 grade 1-2 tumors and thus the morbidities of lymphadenectomy can be avoided.

Key Words: Endometrial cancer, prognostic factors, lymphadenectomy

9. KAYNAKÇA

1. WHO. GLOBOCAN 2012 : *Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2012;http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (15th January 2016, date last accessed) .
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY et al. *Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women*. *Obstetric and Gynecology* 2007; 109:655-662.
3. Greggi S, Franchi M, Aletti G, Biglia N, Ditto A, Fagotti A, Giordina G, Mangili G, Odicino F , Salerno MG , Vizza E, Scaffa C, Scollo P. *Management of endometrial cancer in Italy: a national survey endorsed by the Italian Society of Gynecologic Oncology.I*.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. *Overweight, obesity and mortality from cancer in prospectively studied cohort of US. adults*. *New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 348 (issue 17):1625-38.
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study*.*Cancer*,1987; 60:2035-2041.
6. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J .*Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*.*Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1.2010; CD007585. doi:10.1002/14651858.CD007585.pub2.
7. Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. *Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high risk endometrial carcinoma*. *Acta Obstet and Gynecology Scand*. 2008;87:1361-1369.
8. Torre LA , Bray F, Siegel RL , Ferlay J , Lortet Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics ,2012*. *CA Cancer J Clin*.2015;65:87-108.
9. Siegel RL , Miller KD , Jemal A. *Cancer statistics ,2016*. *CA Cancer J Clin*.2016 Jan 7. doi:10.322/caac.21332.(Epub ahead of print).
10. Colombo N, Creutzberg C, Amant F ,Bosse T, Gonzalez Martin A, Lederman J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C,ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Conference Consensus Group. *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer :diagnosis, treatment*.
11. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06,2016) .
12. Woodruff JD, Pickar JH. *Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or*

conjugated estrogens alone. *The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.

13. Henderson BE. *The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. Am J Obstet and Gynecol* 1989; 161:1859.

14. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. *Risk of endometrial cancer after treatment with estrogen alone or in conjunction with progestogens :results of a prospective study. BMJ* 1989; 298:147.

15. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrman WL. *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. N engl J Med* 1985; 313:969.

16. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. *Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. Lancet* 1991; 338:274.

17. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. *Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: th Women's Health Initiative randomized trial. JAMA* 2003; 290:1739.

18. Iqbal J, Ginsburg OM , Wijeratne TD, et al. *Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer : a systematic review. Cancer Treat Rev* 2012; 38:318.

19. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Grroup, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen:patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet* 2011;378:771.

20. Riggs BL, Hartmann LC. *Selective estrogen receptor modulators-mechanism of action and application to clinic practice. N Engl J Meed* 2003; 348:618. .

21. *Comittee Opinion No. 601 :Tamoxifen and uterine cancer . Obstet and Gynecol* 2014; 123:1394.

22. Horn-Ross PL, John EM, CAnchola AJ, et al. *Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158.

23. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. *Endometrial effects of long term treatment with phytoestrogens:a randominized,double blind,placebo-controlled study. Fertil Steril* 2004;82:145.

24. Bandera EV, Williams MG, Sima C, et al. *Phytoestrogens consumption and endometrial cancer risk:a population based case-control study in New Jersey. Cancer Causes Control* 2009; 20:1117.

25. North American Menopause Society. *The role of soy isoflavones in menopause health: report of The North American Menopause Society/wulf H. Utian Transnational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010)*. *Menopause* 2011; 18:372.
26. Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. *Soy intake and risk of endocrine-related gynecological cancer: a meta-analysis*. *BJOG* 2009; 116:1697.
27. Siiteri PK. *Adipose tissue as a source of hormones*. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.
28. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. *Body mass index and incidence of cancer: a systemic review and meta-analysis of prospective observational studies*. *Lancet* 2008; 371:569.
29. Pelleri Pellerin GP, Finan MA. *Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis*. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640.
30. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. *Prevalence of childhood and adult obesity in United States, 2011-2012*. *JAMA* 2014; 31:806.
31. Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, et al. *Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study*. *Am J Epidemiol* 2016; 183:259.
32. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, et al. *Body size, metabolic factors and risk of endometrial cancer in Black women*. *Am J Epidemiol* 2016; 183:259.
33. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. *Body Fatness and Cancer-Viewpoint of IARC Working Group*. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
34. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. *Type 1 vs 2 endometrial cancers: have they different risk factors?* *J Clin Oncol* 2013; 31:2607.
35. Gredmark T, Kiviniemi S, Havel G, Mattsson LA. *Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium*. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
36. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. *Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study*. *Cancer Res* 1989; 49:6828.
37. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A. *Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study*. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
38. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. *Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.

39. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
40. Everet E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect body mass index on clinic/pathologic features, surgical morbidity and outcome patients with endometrial cancer. *Gynecol oncol* 2003; 90:150.
41. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endome. Endometrial cancer and obesity :epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.
42. Abu abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33:73.
43. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143-1195.
44. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2204; 108:613.
45. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd, Berek JS, Hacker NF, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.539.
46. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
47. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
48. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 101:470.
49. Lucentefore E, Talamini R, Montella M, et al. Family history of cancer and risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95.
50. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, et al. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47:167.
51. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA* 2016; 315:68.
52. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systemic review and meta-analysis. *obstet gynecol* 2015; 125:89. .

53. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathological considerations. *Cancer Control*. 2009;16:14-22.
54. Lancaster JM, Powel CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107:159.
55. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011; 29:2247.
56. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carrier. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358. .
57. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA 1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104:7. .
58. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA 1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1097.
59. Hornreich G, Beller U, Lavie O, et al. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA 1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999;75:300. .
60. Lavie O, Hornreich G, Ben Arie A, et al. BRCA1 germline mutations with uterine serous papillary carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000; 96:28. .
61. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010;139:1927.
62. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
63. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, et al. Consumption of animal foods and endometrium cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Cause Control* 2007; 48:505.
64. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ, et al. Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 101-570.
65. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systemic review and meta-analysis. *r J Cancer* 2008;99:434.

66. Loerbroks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van de Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007; 18:551.
67. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, et al. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* 2008; 122:634.
68. Sun Q, Xu L, Zhou B, et al. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:125.
69. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, et al. Role of reproduction factors on the risk of endometrial cancer. *Int J cancer* 1998; 76:784.
70. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension and hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical activity) and endometrial cancer risk in Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
71. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010; 24:345.
72. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 148:224.
73. Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34:320.
74. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11:185. .
75. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association adiponectin, insulin resistance and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.
76. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, et al. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.
77. Liang SX, Pearl M, Liang S, et al. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old and younger. *Int J Cancer* 2011; 128:763.
78. Winer I, Lehman A, Wactawski-Wende J, et al. Tubal ligation and risk of endometrial cancer: findings from The Women's Health Initiative. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:464.

79. Felix AS, Brinton LA, McMeekin DS, et al. Relationships of tubal ligation to endometrial carcinoma stage and mortality in the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
80. Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, et al. Impact of tubal ligation on routes of dissemination and overall survival in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013; 128:71.
81. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:23-29.
82. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385.
83. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263.
84. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16:1061.
85. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996;41:428.
86. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996;41:419.
87. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124:192.
88. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol* 2017;129:1059.
89. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501.
90. Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015;30:397.
91. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456S.

92. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413.
93. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:145.
94. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:717.
95. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678.e1. r.
96. Committee on practice bulletins-Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197. Reaffirmed 2016.
97. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:201.
98. Vernooij F, Heintz P, Witteveen e, van der Graaf Y. The outcomes of cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systemic review. *Gynecol Oncol* 2007;105:801.
99. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998.
100. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010;16:9.
101. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of Dilatation and Curettage and Office Endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38.
102. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:463.
103. Guidos , Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000;23:260.
104. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:555.

105.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf(Accessed on January 18, 2012).

106. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:499.

107. Alcazar JL, Dominguez -Piriz J, Juez L, et al. Intraoperative gross examination and intraoperative frozen section in patients with endometrial cancer for detecting deep myometrial invasion: a systemic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:407.

108. WHO classification of tumours of the female reproductive organs, 4, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), World Health Organization, 2014, p.126,150.

109. Han G, Lim D, Leitao MM Jr, et al. Histologic features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinic stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology* 2014;64:389.

110. Hertel JD, Huettner PC, Pfeiffer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:127.

111. Xiong J, He M, Jackson C, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1231.

112. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine serous cancer—a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014;133:221.

113. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in mixed type endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of stage I cases. *Reprod Sci* 2010;17:673.

114. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985;313:969.

115. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15:e268.
116. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924.
117. Djordjevic B, Broaddus RR. Role of the clinical pathology laboratory in the evaluation of endometrial carcinomas for Lynch syndrome. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:195.
118. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;129:277.
119. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol* 2013;129:277.
120. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995;26:1260.
121. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res* 2013;3:70.
122. Hoang LN, McConechy MK, Meng B, et al. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. *Histopathology* 2015;66:664.
123. Taylors NP, Zigelboim I, Huettner PC, et al. DNA mismatch repair and TP53 defects are early events in uterine carcinosarcoma tumorigenesis. *Mod Pathol* 2006;19:1333.
124. Committee Opinion no. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. *Obstet Gynecol* 2015;125:1538.
125. Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2009;33:925.
126. Pecorelli S, ed. FIGO Annual Report, years 1996-98. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;83:95.
127. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97:820-827.

128. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, et al. Endometrial carcinoma: Pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39:72-87.
129. Aquino-Parsons C, Lim P, Wong F, et al. papillary serous and clear cell carcinoma limited to endometrial curetings in FIGO stage Ia and Ib endometrial adenocarcinoma: Treatment implications. *Gynecol Oncol*. 1998;71:83-86.
130. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Prognostic models to predict outcome for women with endometrial adeno-carcinoma. *Cancer*. 1996;77:1115-1121.
131. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al: Tumor size in endometrial cancer: a prospective factor for lymph node metastases, *Obstet Gynecol*. 1987;70:216.
132. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al: Risk factors in recurrent patterns in stage I endometrial carcinoma, *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:1009.
133. Lutz MH, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr, et al: Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance, *Gynecol Oncol*. 1978;6:83.
134. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: Enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 2001;82:470-473.
135. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1986;67:463-467.
136. Larson DM, Berg R, Shaw G, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999;74:356-360.
137. Hacker NF, Friedlander ML, et al. *Uterine Cancer. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 2015:390-442.
138. Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Oncol*. 2011;21:1180–1184.
139. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, et al: Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women, *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 1):707.

140. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, et al. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol.* 2009;112:517–520.
141. Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: Is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Oncol.* 2010;20:1166–1169.
142. Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:549–552.
143. Moore RG, Miller CM, Brown AK, et al. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1185–1190.
144. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373:125.
145. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG.* 2013;120:384.
146. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. *Cancer.* 2006;107:1823–1830.
147. Milan MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;119:286–292.
148. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum JN, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127:5–10.
149. Boronow RC. Endometrial cancer and lymph node sampling: Short on science and common sense, long on cost and hazard. *J Pelvic Surg.* 2001;7:187–190.
150. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer, *J Clin Oncol* 23:3668, 2005.
151. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of endometrium: A Gynecologic Oncology group Study. *Gynecol Oncol.* 1991;40:55-65,.

152. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort *Lancet* 2010;376(9741):594.
153. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al: Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparison of patients with and without pelvic node sampling, *Gynecol Oncol* 56:26, 1995.
154. Saygili U, Kavaz S, Altinyurt S, et al. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Int. J Gynecol Cancer*. 2001;11:471-474.
155. Abu-Rustum N, Khoury-Collado F, Pandit-Tasker N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel mapping for grade I endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):163-9.
156. Nout RA, Creutzberg CR, et al. Radiation Therapy in early endometrial cancers; pro. *Textbook of Gynaecological Oncology. European Society of Gynaecological Oncology*. 2016:638-643.
157. Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study. *Int Gynecol Cancer*. 2009;19:873-878.
158. Naumann RW. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer: Was the ASTEC trial doomed by design and are we destined to repeat that mistake? *Gynecol Oncol*. 2012;126:5-11.
159. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: Treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999;74:350-355.
160. Nicklin JL, Petersen RW. Stage 3B adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol*. 2000;78:203-207.
161. Farhi DC, Nosanchuk J, Silberberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol*. 1986;68:741-745.
162. Richter CE, Qian B, Martel M, et al. Ovarian preservation and staging in reproductive-age endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2009;114:99-104.

163. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. *Global Cancer Statics, 2012*. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87.
164. *Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014.*
165. Wakayama A, Kudaka W, Matsumoto H. *Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer.* *International Journal of Clinical Oncology.* 2017; <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-16>.
166. Lucic N, Draganovic D, Sibincic S, Ecim-Zlojutro V. *Myometrium invasion, tumor size and lymphovascular invasion as a prognostic factor in dissemination of pelvic lymphatics at endometrial Carcinoma.* *Med Arch.* 2017;71:325-29.
167. Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L 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.* 2017;24:1667-1676.
168. Shigeta S, Nagase S, Mikami M, et al. *Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: a project of the JSGO guideline evaluation committee.* 2017;28(6):e76.
169. Charneco E, Ortiz AP, et al. *Clinic-based Case-control Study of the Association between Body Mass Index and Endometrial Cancer in Puerto Rican Women.* *P R Health Sci J.* 2010;29(3):272-278.
170. Ruterbusch MJ, Fehmi RA, et al. *The influence of comorbid conditions on racial disparities in endometrial cancer survival.* *AM J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):627e1-e9.
171. Yamagami W, Nagase S, et al. *Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan.* *J Gynecol Oncol.* 2017;28(2):e32.
172. Wan Nor-Asyikeen W. ve ark. *Endometrial Cancer in Hospital University Sains Malaysia.* *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(6):2867-70.
173. Park TL, Mann WJ, et al. *Implication of new figo surgical staging on patterns of failure and survival in endometrial carcinoma.* *Int J Oncol.* 1994;4(1):247-253.
174. Jones ME et al. *Endometrial Cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries.* *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R91.
175. Braun MM, Overbeek-Wager EA, et al. *Diagnosis and Management of Endometrial Cancer.* *American Family Physician.* 2016;93(6):468-474. .

176. Han KH, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine*.2017;96(21):e6976.
177. Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A. Risk Factors of Lymph Node Metastases with Endometrial Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*.2014;15:6353-6356.
178. Sasada S, Yunokawa M, et al. Baseline risk of recurrence in stage I-II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol*.2018;29(1):e9.
179. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11–8. .
180. Muallem MZ, Sehouli J, Almuheimd J, Ritcher R, Joukhader R. Risk Factors of Lymph Nodes Metastases by Endometrial Cancer: A Retrospective One center Study. *Anticancer Res*.2016;36:4219-25. .
181. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):825–832.
182. Rathod PS, Shakuntala PN, et al. The Risk and Pattern of Pelvic and Para Aortic Lymph. *Indian J Surg Oncol*.2014;5(2):109-114.
183. Toptaş T, Şimşek T, Karaveli Ş. Prognostic risk factors for lymph node involvement in patients with endometrial cancer. *Turk Obstet Gynecol*.2017;14:52-57.
184. Chiricuta I, Hatieganu I. Predictors of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Clujul Medical*.2013;86(4):362-366.
185. Hanson MB, van Nagell JR, Jr., Powell DE, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985;55:1753–7.
186. Gemer O, Arie AB, Levy T, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *European journal of surgical oncology*. 2007;33:644–7.
187. Jorge S, et al. Magnitude of Risk for Nodal Metastasis Associated with Lymphovascular Space Invasion for Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3): 387–393. .
188. Nomura H, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Suzuki A, Tamada Y et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting para aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*.2006;16:799-804.

189. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.*2006;10:200–208.

190. Kwon JS, Mazgani M, Miller DM, et al. The significance of surgical staging in intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*2011;122:50-54.

191. Panici PB, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.*2008;100:1707-1716.

