

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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDEKİ TÜMÖR ÇAPININ VE SERUM
CA-125 SEVİYESİNİN EVRE VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. SEHER SARI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARİF KÖKÇÜ

SAMSUN-2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aŐamalarda yardımları ve katkıları için tez danışman hocam Prof. Dr. Arif Kökçü'ye, tezimi hazırlarken bana destek olan Doç. Dr. Handan Çelik ve Yrd. Doç. Dr. Emel Kurtođlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu fırsatla, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Epidemiyoloji.....	2
2.2.Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri	2
2.2.1.Uzun Dönem Östrojen Maruziyeti	2
2.2.1.1.Eksojen Östrojen veya östrojen agonistleri:	2
2.2.1.2.Endojen Östrojen	3
2.2.2.Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon	3
2.2.3.Yaş ve Irk	4
2.2.4.Familyal Predispozan Faktörler ve Genetik.....	4
2.2.5.Diyet	4
2.2.6.Parite:	4
2.3.Koruyucu Faktörler.....	4
2.3.1.Kombine Oral Kontraseptif Kullanımı.....	4
2.3.2.Sigara Kullanımı	5
2.3.3.Fiziksel Aktivite	5
2.3.4.Son Doğumdaki İleri Maternal Yaş	5
2.4.Endometrium Kanserinde Belirti ve Bulgular	5
2.4.1.Anormal Uterin Kanama:.....	5
2.4.2.Servikal Sitoloji Bulguları	6
2.5.Endometrium Kanserinde Tarama	6
2.6.Endometrium Kanserinde Tanı.....	7
2.6.1.Muayene, Smear, Endometrial Örnekleme.....	7
2.6.2.Transvajinal Ultrasonografi, Histosonografi, Histeroskopi.....	7
2.6.3.Bilgisayarlı Tomografi, Pozitron Emisyon Tomografisi	8
2.6.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
2.7.Endometrium Kanserinde Patoloji	9

2.7.1.Histolojik Grade.....	9
2.7.2.Histolojik Tipler	9
2.8.Endometrium Kanserinde Evreleme	11
2.9.Endometrium Kanserinin Yayılım Şekli.....	13
2.10.Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler.....	13
2.11.Endometrium Kanserinde Tümör Belirteçleri	15
2.12.Endometrium Kanserinde Tedavi Seçenekleri	16
2.12.1.Cerrahi Tedavi	16
2.12.2.Radyoterapi	17
2.12.3.Adjuvan KT	17
2.12.4.Hormonal Tedavi	17
2.13.İzlem	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR	21
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
7.KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR LİSTESİ

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

FİGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

CA-125: Cancer Antigen 125

PKOS: Polikistik Over Sendromu

IGF: Insulin-like Growth Factor

VKI: Vücut Kitle İndeksi

SHBG: Sex Hormon Binding Globulin

HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

D & C: Dilatasyon ve Küretaj

TVS: Transvajinal ultrasonografi

SRU: Society of Radiologists in Ultrasound

SİS: Salin-İnfüzyon Sonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

UPSC: Uterin Papiller Seröz Karsinoma

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ER & PR: ÖstrojenPprogesteronRreseptörü

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

GOG: Gynecologic Oncology Group

SGO: Society for Gynecologic Oncologists

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı endometrium kanseri tanılı hastalarda preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümör boyutu ve serum CA-125 (Cancer antigen 125) düzeyi ile tümörün invazyon derinliği, hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu ve prognozu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı onaylanmış 160 hastanın preoperatif olarak değerlendirilen MRG'deki maksimum tümör boyutu, T1A ve T2A kesitlerde iki farklı en geniş çaplarının (sagittal ve paraaksial) ortalaması alınarak hesaplandı. Ayrıca preoperatif olarak hastalardan alınan serumdan CA-125 düzeyleri çalışıldı, preoperatif olarak transvajinal ultrason ile endometrium kalınlıkları incelendi, biyopsi materyalinde gradeleme ve doku tiplendirilmesi yapıldı ve postoperatif incelemede de grade, doku tipi, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu gibi prognostik faktörler ile ilişkiler çoklu analizlerle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 34-88 yaş aralığında olan 160 olgu dahil edildi, hastaların yaş ortalaması $60,3 \pm 11,1$ yıl olarak bulundu. Medyan takip süresi 29 ay olup izlem aralığı 1 ile 88 ay arasında değişmekteydi. Ortalama MRG'deki kitle boyutu 27 mm olup, kitle boyutları 1 ile 130 arasında değişmekteydi. Post-op dönemde lenf nodu tutulumu olmayan gruba göre lenf nodu tutulumu olan grubun medyan CA-125 ve MRG'deki kitle boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Evre ile CA-125, MRG'deki kitle boyutu ve endometrium kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,004$). Nüks görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede CA-125'e ilişkin en iyi cut off değeri 35,5 IU/ml olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %54,1; %77,2; %41,7 ve %84,8 olarak saptandı. Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin en iyi kesim noktası 33,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %73,0; %74,0; %45,8 ve %90,1 olarak saptandı. CA-125 düzeyi $\geq 35,5$ IU/ml olan grubun ve MRG'deki kitle boyutu $\geq 33,5$ mm olan grubun ortalama hastaliksız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,003$, $p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda preoperatif MRG'deki tümör boyutunun, derin myometrial invazyon ve lenf nodu metastazını öngörmeye bağımsız bir faktör olduğunu ve endometrium kanseri için güçlü bir prognostik faktör olduğunu gösterdik. Çalışmamızda myometrial invazyonu ve nüksü öngörmeye MRG'deki kitle boyutu için cut off değeri 33 mm, lenf nodu tutulumunu öngörmeye kitle boyutu için cut off değeri 45 mm olarak bulduk. Çalışmamızda preoperatif serum CA-125'in 33 IU/ml cut off değerinin, derin myometrial invazyon, artmış nüks oranı, ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Manyetik Rezonans Görüntüleme, CA-125, Tümör Boyutu, Prognoz

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to explore the relation between preoperative tumor size based on Magnetic Resonance Imaging (MRI), preoperative blood CA-125 (Cancer Antigen 125) levels and deep myometrial invasion, stage of disease, lymph node metastasis and prognosis.

Methods/Materials: Preoperative pelvic MRI of 160 patients with histopathologically confirmed endometrium carcinomas evaluated and maximum tumor diameters measured in T1A and T2A sections two widest diameters (sagittal and paraaxial). In addition, blood the CA-125 levels were taken preoperatively from patients were studied, preoperatively endometrial thickness with transvaginal ultrasound were examined, endometrial tissue specimen were classified according to grade and type and multivariate analysis was assessed to understand the relation with some prognostic factors such as, myometrial invasion, lymph node involvement and lymphovascular space invasion in postoperative tissue.

Results: The patient's age in the study were at the 34-88 years and mean age was $60,3 \pm 11,1$ years. The median follow-up of 29 months and follow-up ranged from 1 to 88 months. The mean tumor size at MRI was 27 mm, and ranged from 1-130 mm. Compared to group with lymph node involvement in the group without lymph node involvement, the CA-125 levels and tumor size at MRI were statistically higher ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). We revealed statistically significant correlation in the same direction between stage and CA-125 levels, tumor size at MRI and endometrial thickness ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,004$). To distinguish recurrent diseases the best cut-off point of CA-125 was 35,5 IU/ml and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values respectively were found; %54,1; %77,2; %41,7 ve %84,8. To distinguish recurrent diseases the best cut-off point of tumor size at MRI was 33,5 and sensitivity, specificity, positive and negative predictive values respectively were found ; %73,0; %74,0; %45,8 ve %90,1. Mean disease-free survival was statistically significantly lower in the group of CA-125 levels greater than $\geq 35,5$ IU/ml and tumor size at MRI greater than 33,5 mm ($p = 0,003$, $p < 0,001$).

Conclusion: In our study, we showed that the preoperative tumor size at MRI is an independent predictor factor for deep myometrial invasion of tumor size, lymph node metastasis and it is a strong prognostic factor for endometrial cancer. In addition, the threshold value of tumor size at MRI to predict myometrial invasion and recurrence was found 33 mm, the threshold value for predicting lymph node involvement was found 45 mm. In our study, when we consider the CA-125 cut-off value of 33 IU / ml; we found this to be associated with deep myometrial invasion, increased recurrence rate, advanced disease and poor prognosis.

Keywords: Endometrial cancer, Magnetic Resonance Imaging, CA-125, Tumor size, Prognosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık karşılaşılan kanserdir (1). Endometrium kanserli olgularda prognozu bazı faktörler belirlemektedir. Bunlardan prognoz üzerine en etkili faktörün myometrial invazyon derinliği olduğu ve ayrıca tümörün histopatolojik evresi ve lenf nodu metastazı varlığının da olgunun yaşam süresi üzerine etkili olduğu bilinmektedir (2). Kanser histolojisi ve derecesi preoperatif dönemde tanısal küretaj ile belirlenebilirken, tümörün myometrial invazyon derinliği ancak görüntüleme yöntemleri ile veya postoperatif histopatolojik incelemelerle değerlendirilebilmektedir (3). Uygun tedavi protokolünün belirlenebilmesi için prognostik faktörlerin preoperatif dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), preoperatif endometrium kanseri evrelemede diagnostik görüntüleme metodu olarak kullanılmaktadır. MRG ile derin myometrial invazyon, servikal stromal invazyon ve büyümüş lenf nodları tespit edilebilir (4).

FİGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemi serviks kanserinin aksine, endometrium kanseri evrelemede tümör boyutlarını içermemektedir. Histerektomi spesmeninde izlenen büyük tümör çapı, endometrium kanserinde lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir (5). Çalışmalar preoperatif MRG görüntülemedeki tümör boyutunun endometrium kanserinde lenf nodu metastazı için prediktif ve prognostik etkisi olduğunu desteklemektedir (6,7).

Ayrıca risk değerlendirmesinde optimal tümör boyutu için cut off değer tanımlanmamıştır. Buna ek olarak erken tanıda spesifitesi yüksek bir tümör belirteci kesin olarak kullanıma girememiştir. Over kanserinde daha potansiyel öneme sahip CA-125 belirtecinin endometrium kanserlerinin %19 ile %40 arasında yükseldiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle çalışmalarda CA-125 belirtecinin ileri evrelerde yükseldiği belirtilmektedir (8,9).

Çalışmamızda 2008-2014 yıllarında endometrium kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif CA-125 düzeyleri ve preoperatif manyetik rezonans görüntülemedeki tümör boyutu ile tümörün invazyon derinliği, hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu ve prognoz arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik. Ayrıca demografik verileri, preoperatif ultrasonda endometrium kalınlığı, preoperatif biyopsideki grade, biyopsi tanısı ile postoperatif dokudaki lenfovasküler alan tutulumu, grade ve doku tanısı arasındaki ilişkiler de güncel literatür bilgilerine, hastaların dosya verilerine, patolojik kayıtlarına ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, 2008 yılı Türkiye Kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü en sık rastlanan kanser olup kansere bağlı ölümlerin sekizinci en sık nedenidir. Mortalite oranı 100000 kadında 1.7-2.4'tür. Amerika Birleşik devletlerinde ve diğer gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri en sık jinekolojik kanser olup, 2013 yılında 52000 den fazla endometrium kanseri tanısı konmuş, 8600 kadın endometrium kanserinden hayatını kaybetmiştir (10).

En sık görülen belirtileri postmenopozal dönemde vajinal kanama ve premenopozal dönemde düzensiz vajinal kanamadır. Bazen de hiç belirti vermeden, rutin kontrollerde yapılan pelvik ultrasonografi sırasında saptanabilir. Erken evrelerde yakalandığı takdirde beş yıllık sağkalım oranı %84'lere ulaşırken, ileri evrelerde bu oran %40'lara düşmektedir (11). Hastaların gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirmesinde prognozu belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır (12).İyi bilinen prognostik faktörler; yüksek tümör derecesi, derin myometrial invazyon ($\geq 50\%$ miyometriyal kalınlık), lenfovasküler alan invazyonu, non-endometrioid histoloji ve servikal stroma tutulumudur (13).

Epidemiyoloji ve prognozdeki farklılıkların işaret ettiği gibi endometrium kanserinin östrojen stimülasyonu ile ilişkili olan ve olmayan olmak üzere iki tipi vardır (12).

2.2.Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

2.2.1.Uzun Dönem Östrojen Maruziyeti

Birçok faktörün endometrium kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en sık ilişkilendirilen, normalden fazla östrojenli ortamın oluşturduğu direkt veya indirek etkenlerdir. Bunların en önemlileri postmenapozal hormon replasman tedavisi, tamoksifen kullanımı, obesite, anovuluar menstruel sikluslar veya östrojen salgılayan tümörlerdir.

2.2.1.1.Eksojen Östrojen veya östrojen agonistleri:

a)Karşılanmamış Östrojen Tedavisi:

Tek başına östrojen ile tedavi postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi ve karsinom riskini arttırmaktadır. Bir yıl süreyle progesteron olmadan tek başına östrojen alan kadınların % 20 ile 50'sinde endometrial hiperplazi olduğu açığa çıkarılmıştır (14).

Birçok vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda da rölatif riski 1,1 ile 15 arasında değişmek üzere, endometrial karsinom insidansında artış olduğu gösterilmiştir (14).

b)Tamoksifen:

Tamoksifen selektif bir östrojen reseptör modülatörü olan non-steroid yapıda bir hormondur. Tamoksifenin endometrium üzerine olan etkisi menapozal durum ile ilişkilidir.

Bu etki doz ve tedavi süresi ile bağlantılıdır (15).Tamoksifen postmenapozal kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırmaktadır (16,17).

c)Fitoöstrojenler:

Fitoöstrojenlerin endometrium kanseri riski üzerine etkisi tartışmalıdır (18,19).

2.2.1.2.Endojen Östrojen

a) Kronik Anovulasyon:

PKOS (Polikistik Over Sendromu)'lu kadınlarda androstenedion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Kronik anovulasyon nedeniyle normalden çok yüksek olan stronun progesteronla karşılanamaması, endometrial hiperplaziyi ve premalign değişimleri indükler veya artırır. Ayrıca PKOS'lu genç kadınlarda hiperinsülinemi vardır. Bu kadınlarda artmış insülin ve IGF (Insulin-like Growth Factor)'nin endometrium kanserine yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir (12) .

b)Obesite:

Vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olması riski 2-5 kat artırır (20). Üç milyondan fazla kadında yapılan 19 prospektif çalışmayı içeren bir meta-analizde vücut kitle indeksinde (VKI) ki her 5 kg/m²'lik artışın, endometrium kanseri gelişme riskini anlamlı oranda yükselttiği gösterilmiştir (21). Klinikopatolojik bir çalışmada özellikle 45 yaşın altında yüksek VKI ile endometrium kanseri oluşumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (22).

Obesite aşırı endojen östrojen üretiminin en en sık nedenidir. Aşırı yağ dokusu, androstenedionun östrona periferik aromatzasyonunu arttırmaktadır. Obez kadınlarda SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) düzeylerinin azalması nedeniyle aktif hormon miktarı artar ve böylece endometrium daha fazla östrojen etkisinde kalır. Bu kadınlarda karbonhidrattan zengin diyet ve ilişkili hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış IGF seviyeleri endometrial proliferasyon ve endometrial kanser gelişiminde rol oynayabilir; bu alan günümüz için aktif araştırma sahasıdır (23).

c)Erken Menarş, Geç Menapoz:

12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1,6 kez, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2,4 kez kanser riski artmıştır (24).

d)Östrojen Salgılayan Tümörler:

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri endometrium kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır (12).

2.2.2.Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon

Diabet ve hipertansiyonun varlığı endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Endometrium kanseri gelişme riski tip 2 diabetiklerde tip 1'e göre daha fazladır. Komorbid faktörler, primer olarak obezite bu risklerin açıklamasını yapmaktadır (23).

2.2.3.Yaş ve Irk

Hastalığın ortalama görülme yaşı 50' li yaşların sonu ve 60' lı yaşların başıdır. Genel olarak tanılarının yaklaşık % 80' i 55 yaşından büyük postmenepozal kadınlarda konulmaktadır (25). Endometrium kanserlerinin %5' inden daha az bir kısmı, 40 yaşın altındaki hastalarda gelişmektedir (26). Endometrium kanseri, beyaz ırkla kıyaslandığında siyah ırkta daha az görülmektedir. Yine siyah ırkta hastalığın tanı konduğunda evresi daha ileri ve histopatolojik tipi de daha agresiftir (27).

2.2.4.Familiyal Predispozan Faktörler ve Genetik

Endometrium kanserine ailesel yatkınlık tek başına birinci derece akrabalarda ileri sürülmüştür, ancak spesifik bir gen tanımlanmamıştır (28,29).

Lynch Sendromu: HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectale Carcinoma)'li kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %27 ile 71 arasında iken, genel popülasyonda %3'tür (30).

Lynch sendromlu hastalarda ortalama endometrium kanseri görülme yaşı 46-54 arasında iken, genel popülasyonda 60'tır. Lynch sendromlu hastalarda görülen endometrium kanserleri endometrioid histoloji ile ilişkili olup, genellikle erken evrede yakalanmaktadır. Lynch sendromlu hastalar kolon ve over kanseri açısından özellikle değerlendirilmeli, bunun yanında diğer maligniteler açısından da taranmalıdır (30).

2.2.5.Diyet

Endometrium kanseri riskini azaltmak için önerilecek diyet rejimleri konusunda yeterli kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalarda diyetteki yağ oranının azaltılması, uzun dönemde endometrium kanseri insidansında anlamlı ölçüde bir azalmaya neden olmamıştır (31).

Bazı çalışmalarda soya fasülyesi tüketiminin endometrium kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir (32).

2.2.6.Parite:

Epidemiyolojik çalışmalar endometrium kanseri ile parite arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir (33). Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Nulliparite tek başına endometrial kanser riskini arttırmazken, infertil kadınlarda sık görülen anovulatuvar sikluslar varlığında kronik östrojen uyarısı artmakta, bu da endometrium kanseri gelişme riskinin altında yatan neden olarak ortaya çıkmaktadır.

2.3.Koruyucu Faktörler

2.3.1.Kombine Oral Kontraseptif Kullanımı

Kombine oral kontraseptif kullanımı, endometrium kanseri riskini %50 veya daha fazla oranda azaltmaktadır (34,35).

MPA (Medroksiprogesteron asetat) ve progesteronlu RİA (Rahim İçi Araç) gibi diğer progesteron içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemleri de neoplazi gelişimine karşı endometrial koruma sağlamaktadır (36,37).

2.3.2.Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı, postmenapozal kadınlarda azalmış endometrium kanseri riski ile ilişkilidir, ancak tütün kullanımının major riskleri daha ağır basmaktadır. Premenapozal kadınlardaki etkisi net değildir (34). Bir prospektif ve vaka-kontrol çalışmasının metaanalizinde, endometrium kanseri riskinde azalma postmenapozal grupta, premenapozal gruba göre anlamlı farklılık göstermiştir. Sigaranın östrojenlerin hepatik metabolizmasını tetiklediği ve endometrial anormalliklerde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (38).

2.3.3.Fiziksel Aktivite

Sedanter yaşamın endometrium kanseri gelişmesinde katkısı vardır. Yüksek ve düşük tempolu mesleki ve fiziksel aktiviteli kadının araştırıldığı 9 prospektif çalışmanın metaanalizinde endometrium kanser oranında belirgin düşüş ortaya konulmuştur (39).

2.3.4.Son Doğumdaki İleri Maternal Yaş

8000'den fazla endometrium kanserli olgunun incelendiği 17 çalışmanın metaanalizinde ileri yaşta çocuk sahibi olmanın, pariteden ve diğer faktörlerden bağımsız olarak endometrium kanserinde azalma ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (40).

2.4.Endometrium Kanseri Belirti ve Bulgular

Anormal uterin kanama, endometrium kanserinin kardinal belirtisidir. Bazen, anormal uterin kanaması olmayan endometrium kanseri olan kadınlarda servikal sitolojide anormal bulgular görülebilir. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %75-90'ında anormal uterin kanama mevcuttur (41, 42, 43).

Bazı hastalarda endoservikal kanalın tıkanması ve endometrial boşlukta biriken dokuların enfekte olması nedeniyle pyometra veya hematometra görülür. Genellikle kötü prognoz ile birliktedir. Hastaların yüzde 5'inden azı asemptomatik olup genellikle başka nedenler ile yapılan jinekolojik değerlendirme esnasında tesadüfen saptanırlar (12).

Endometrium kanseri olan kadınların %67,5 inde hastalık uterusu sınırlıdır ve beş yıllık sağkalım oranları %95,3 tür (44).

2.4.1.Anormal Uterin Kanama:

a) Postmenapozal Kadınlar:

Lekelenme dahil her türlü postmenapozal kanaması olan kadınların %3-20 'sinde endometrium kanseri, diğer %5-15 'inde endometrial hiperplazi gelişme riski vardır (41). Postmenapozal kanaması olan veya postmenapozal asemptomatik olup ultrasonda

endometrium kalınlığı >4 mm olarak değerlendirilen hastalarda endometrial örnekleme yapılmalıdır (45,46).

b) 45 yaş-menapoz:

Herhangi bir aormal uterin kanama(intermenstrüel kanama dahil), sık (21 günden sık aralıklarla), ağır (total volum >80 ml) veya uzamış (>8 gün) kanaması olan kadınlar. Endometrium kanseri vakalarının %17,8'i 45-54 yaşları, %5,5'i 35-44 yaşları aralığındadır (44).

c) 45 yaş altı kadınlar:

Persistan anormal uterin kanaması olan, karşılanmamış östrojen maruziyeti olan (obesite, kronik anovulasyon), tedaviye vevap vermeyen kanaması olan veya endometrium kanseri riski yüksek olan hastalarda (Lynch Sendromu gibi) endometrial örnekleme gerekir.

Endometrial neoplazi konusunda 45 yaş eşik değer olarak kullanımı, endometrial hiperplazi ve endometrium kaser riskinin 45 yaş altında daha düşük ve ilerleyen yaşla birlikte arttığı kanıtlarla desteklenmiştir (44,47). Bu eşik yaş değeri American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG) tarafından da desteklenmektedir (48).

2.4.2.Servikal Sitoloji Bulguları

a)Adenkarsinom: Adenokarsinom bazen servikal sitolojide tespit edilebilir, bu malign hücreler serviks veya endometrium kaynaklı olabileceği içintanı için servikal ve endometrial biyopsi gerektirir.

b)Atipik Glandüler Hücreler: Servikal sitolojide atipik glandüler hücreler tespit edilmesi endometrial, endoservikal biyopsi gerektirir.

c)Endometrial Hücreler: Servikal sitolojide 40 yaş ve üzeri kadınlarda bazen endometrial hücreler görülebilir. Asemptomatik premenapozal kadınlarda normal endometrial hücreler nadiren patolojiktir ve ileri tetkik gerektirmez, ancak semptomatik ve yüksek risk grubu hastalarda ileri tetkik gereklidir (49).

2.5.Endometrium Kanseri Tarama

Asemptomatik kadınlarda rutin tarama önerilmemektedir. Henüz endometrium kanseri mortalitesini azaltmak için taramanın etkinliğini destekleyen veri bulunmamaktadır. (Lynch sendromu hariç). Endometrium kanseri için bilinen risk faktörü olan Tamoksifen kullanımında da hasta asemptomatikse endometrium kanseri taraması rutin değildir. Ancak, Lynch sendromu nedeni ile endometrial kanser için yüksek risk taşıyan kadınlarda, 35 yaşından sonra endometrial örnekleme ile yıllık tarama başlatılmalıdır (50). Bu hastalara proflaktik hysterktomi ve artmış over kanseri nedeniyle bilateral salpingooferektomi önerilebilir.

Semptomatik hastalar erken evrede tespit edilseler de bir kısmı tespit edilememektedir, fakat hastalar ve klinisyenler için henüz spesifik, sensitif ve kabul edilebilir bir tarama yöntemi henüz mevcut değildir. Servikal sitolojide endometrium kanseri için bazen aormal bulgular tespit edilse de konvansiyonel Pap smearın endometrium kanserindeki duyarlılığı %40-55, sıvı bazlı preperatların durallığı %60-65'tir (51,52,53).

Amerikan Kanser Birliği'nin de önerdiği gibi endometrium kanseri için orta veya artmış risk grubundaki hastalar (Lynch sendromu hariç) hastalığın riskleri, belirtileri hakkında bilgilendirilmeli, koruyucu önlemler alınmalıdır (54).

2.6.Endometrium Kanseriinde Tanı

2.6.1.Muayene, Smear, Endometrial Örnekleme

Endometrium kanseri veya endometrial hiperplazi açısından şüpheli olan hastalarda uterusun aksı, hareketkeri, boyutu dikkatli bir pelvik muayene ile tespit edilmelidir. Erken evre endometrium kanserinde tipik olarak uterus boyutunda artış beklenmez, ancak pelvik kitle, artmış uterus boyutu ve fiske uterus, leiomyom veya pelvik malignitelerle ilişkili olabilir.

Endometrium kanseri veya hiperplazi açısından şüpheli tüm kadınlarda gebelik mutlaka ekarte edilmelidir.

Pap smear, endometrium kanseri tanısı için yüksek duyarlılığa sahip bir araç değildir ve endometrium kanseri olan kadınların %50' sinde normal bulgular olacaktır. Sıvı-bazlı sitolojinin glandüler anormalliklerin saptanmasını artırdığı görülmektedir, ancak klinik uygulamayı değiştirmek için yeterli değildir (51,52).

Endometrial Örnekleme:

Endometrium kanseri histolojik bir tanıdır ve mutlaka doku örnekleme yapılmalıdır. Pipelle® endometrial biyopsi hasta tarafından iyi tolere edilebilmesi, genel anestezi gerektirmemesi ve ofis şartlarında yapılabilmesi nedeniyle ilk tercih edilecek prosedürdür. Bu prosedürün duyarlılığı yüksek, maliyeti düşük ve komplikasyon oranı azdır. Doku örneği negatif fakat malignite şüphesi varsa (atipili hiperplazi, nekroz, pyometra veya persistan kanama gibi), fraksiyone D & C (Dilatasyon ve Küretaj) veya histereskopi eşliğinde biyopsi yapmak gerekir. Bu prosedür anestezi gerektirebilir ve bazı potansiyel komplikasyonlara açıktır. Poliklinik şartlarında yapılan ofis endometriyal biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya D & C bulgularıyla karşılaştırıldığında %90-98'dir (55).

2.6.2.Transvajinal Ultrasonografi, Histosonografi, Histeroskopi

TVS (Transvajinal ultrasonografi) evrensel kabul gören ilk aşama non-invaziv tanısal prosedürdür. TVS ile endometrium kanserli hastalarda ortalama endometrial kalınlık 20 mm olarak bulunmuştur (56).

Endometrial kalınlığı 5 mm'min altında ölçülen postmenopozal kadınlar endometrium kanseri açısından düşük risk taşımaktadır (56).

Postmenapozal kanaması olan hastalarda ACOG ve SRU (Society of Radiologists in Ultrasound) , her ikisi de postmenapozal kanaması olan kadınlarda teşhiste birinci basamak olarak TVS (endometrium kalınlığı ≤ 4 mm [ACOG] veya ≤ 5 mm [SRU]) veya endometrial örnekleme önermektedir (57,58). Buna ek olarak ACOG, endometrial örneklemede yetersiz doku elde edildiğinde, TVS'yi ikinci basamak test olarak faydalı görmektedir. Birçok araştırmada endometrium kalınlığı ≤ 4 mm ise, malignite nadir görülmüştür. SRU Consensus Panel, normal endometrium kalınlığı için cut off değeri değerini 5 mm olarak önerirken

literatürde üst sınırı 4 mm olarak değerlendiren ve başarılı sonuçlar alan çalışmalar da vardır (58). Karlsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cut off değeri 4 mm olarak değerlendirilmiş ve duyarlılık %96, özgüllük %68, negatif prediktif değeri %97, pozitif prediktif değeri %61 olarak hesaplanmıştır (59).

Postmenopozal hastalarda 5 mm' den kalın endometrium, kavitede sıvı ve polip varlığı ileri tanısal değerlendirmeyi gerektirir. Endometrial kalınlık için 5 mm cut off değer alınırsa transvajinal ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 87, spesifitesi %97 ve sensitivitesi % 100 olmaktadır. Aynı zamanda nadir olmakla birlikte postmenopozal hastalarda 5 mm' nin altındaki endometrial kalınlıklarda bile endometrium kanseri saptanabilmektedir. Şu an için üzerinde fikir birliğine varılan nezaman endometrial biyopsi yapalım sorusuna yanıt verecek bir endometrial kalınlık değeri bulunmamaktadır (60).

Endometrium kanserinde myometrial invazyon varlığında TVS'de, endometrium-myometrium sınırında düzensizleşme ve subendometrial haloda bozulma görülür. Myometrial invazyonun derinliğini tespit etmede ultrasonun doğruluk oranları %73-93 arasında olup daha çok grade 2-3 olgularda önemlidir ve cerrahi değerlendirme için tek başına bir kriter olarak kullanılamaz (61,62).

TVS'de endometrium kalınlığı 4-5 mm üzerindeki değerler ofis biyopsi, histereskopi ile direkt biyopsi veya D & C açısından değerlendirilmelidir. TVS'de endometrial kalınlığın yanında, endometrial düzensizlik ve subendometrial hipoekojenik katların kesintiye uğraması da malignite kriteri olabilir (56).

Endometrial hiperplazi ve karsinom, TVS veya SİS (Salin-İnfüzyon Sonografi) ile ayırt edilemez. Endometrial kanser şüphesi varlığında TVS, SİS veya tanısal histereskopi yapılması biyopsinin yerini alamaz (56).

2.6.3.Bilgisayarlı Tomografi, Pozitron Emisyon Tomografisi

Jinekolojik kanserlerde BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme esas olarak hastalığın yayılımının gösterilmesi ve evrelemede kullanılmaktadır (63). Mesane ve rektum gibi komşu organlara invazyonu, ekstrapelvik lenf nodları ve peritoneal metastazları değerlendirmede kullanılmakta olup servikal tutulum ve myometrial invazyonu değerlendirmede kısıtlıdır (63,64).

Kontrastlı MRG, servikal tutulum ve myometrial invazyon derinliğini saptamada BT (Bilgisayarlı Tomografi), kontrastsız MRG ve TVS'ye göre daha sensitiftir. Aynı şekilde kontrastlı MRG'in lenf nodu metastazını saptamada BT, PET (Pozitron Emisyon Tomografi) veya PET/BT'ye göre daha etkili bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir (55).

2.6.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), radyofrekans dalgaları kullanılarak görüntü elde edilen, günümüzde halen yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme tekniği, X ışını kullanılmaması ve vasküler yapılarıdaki akım dinamikleri hakkında bilgi vermesi MRG'nin en büyük avantajlarıdır. MRG pelvik incelemede ideal görüntüleme yöntemi olup uterusun zonal anatomisi yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ile rahatlıkla değerlendirilebilir.

Yüksek kontrast rezolüsyonu nedeniyle MRG endometriyum karsinomunun preoperatif evrelemesinde doğruluk oranı en yüksek inceleme olarak kabul edilmektedir (63,64,65,66). Genel olarak evrelemedeki doğruluk oranı %83-92'dir (66). MRG'de myometriyal invazyon tanısı geçiş zonundaki kesinti veya endometriyum-myometriyum sınırındaki düzensizlik ile konmaktadır.

MRG'de doğru bir değerlendirme yapabilmek için teknik standartlara uyulması gerekmektedir. En az iki T2 ağırlıklı sekans (endometriyuma paralel ve dik) ve kontrastlı T1 ağırlıklı bir sekans önerilmektedir. Lenfatik metastazların gözden kaçırılmaması için retroperiton ve paraaortik alanın da incelenmesi yararlı olmaktadır (67).

2.7.Endometrium Kanserinde Patoloji

2.7.1.Histolojik Grade

Endometrial kanserin en yaygın kullanılan gradeleme sistemi FIGO'nun üç basamaklı sistemidir.

Histolojik gradeleme sadece endometrioid tipe yapılmaktadır ama seröz, berrak hücreli, squamoz hücreli endometrium kanserleri de yüksek gradeli olarak tanımlanmaktadır. Skuamoz farklılaşma gösteren endometrioid adenokarsinomlar glandüler komponentin miktarına göre gradelenir.

Grade 1 lezyonları iyi prognozludur. Grade 2 orta derecede prognoza sahipken, grade 3 lezyonlar kötü prognozlu olup, myometrial invazyon ve nodal metastaz potansiyeli yüksektir. Tümör differansiyasyonu azaldıkça solid alan içeriği artar, bez yapılanması azalır ve sitolojik atipi artar. Differensiyasyon derecesi prognozun en duyarlı göstergelerinden biri olarak kabul edilir. Histolojik gradeleme primer olarak tümörün yapısal büyüme paternine göre belirlenir. Fakat nükleer atipi varlığı yapısal grade sınıfını bir basamak yükseltir.

2.7.2.Histolojik Tipler

Tip 1 endometrium karsinomu östrojen bağımlı olup, genellikle histolojik olarak düşük grade endometrioid tümördür ve atipik endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir. Bu hastalar obezite, nulliparite, endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti, diabet ve hipertansiyon gibi bir takım risk faktörlerine sahiptir.

Tip 2 endometrium kanseri östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkili görünmemektedir. Histolojik olarak papiller seröz veya şeffaf hücreli karsinom gibi kötü prognozlu hücre tipleriyle veya yüksek grade tümörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar sıklıkla multipar olmakla birlikte diabet, hipertansiyon ve obezite prevalansı yüksek değildir. Endometrioid tümör gözlenen kadınlara oranla ise daha yaşlıdırlar.

Histopatolojik Alt Tipler:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Endometrium Kanserinin Histoloji Sınıflaması şu şekildedir:

1. Endometrioid adenokarsinom: Skuamöz farklılaşmalı
Villoglandüler
Sekretuar
Silya hücreli tipler
2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz adenokarsinom
4. Berrak hücreli adenokarsinom
5. Mikst tip adenokarsinom
6. Skuamöz hücreli karsinom
7. Transizyonel hücreli karsinom
8. Andiferansiye karsinom

a) Endometrioid Adenokarsinoma

Endometrium kanserinin en sık görülen tipidir (%75-80). Normal endometriumdakine benzer görünümde glandüler yapıları olması ile karakterizedir. Genellikle hiperplastik endometriuma birliktelik olduğunda daha düşük gradeli tümör ile ilişkilendirilir. Fakat glandüler komponent azalıp, solid alanların artışı ile yüksek grade olarak sınıflandırılır. Endometrioid tipin klasik tipi dışında, skuamöz differansiyasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır. Genel olarak bu varyant tümörlerin biyolojik davranışları klasik endometrioid adenokarsinomaya benzer şekildedir.

b) Müsinöz Karsinoma

Endometrium kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturan müsinöz karsinomalarda, tümörün %50'sinden fazlasını intrasitoplazmik müsin içeren hücreler oluşturur. Genellikle çoğu müsinöz karsinomlar evre 1 grade 1 lezyonlar olarak yakalanır ve prognozları iyidir. Önemli olan müsinöz karsinomun endoservikal adenokarsinomdan ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu durumda vimentin ile pozitif immünokimyasal perinükleer boyanma ya da preoperatif MRG ile değerlendirilerek endometrial kaynaklı olabileceği anlaşılabilir (68).

c) Seröz Karsinoma

Endometrium kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur. Oldukça agresif seyirli olup, tip 2 endometrium kanserlerinin klasik örneğidir. Özellikle yaşlı, obez olmayan kadınlarda atrofik endometrium zemininden gelişir (69). Belirgin nükleer atipili hücrelerin kompleks papiller büyüme paterni tipik histolojik görünümüdür. Bu yüzden 'uterin papiller seröz karsinoma' (UPSC) olarak da bazen isimlendirilirler. Histolojik görünümü epitelyal over kanserlerinin görüntüsüne benzer, burada da 'psammom cisimleri' hastaların %30'unda gözlenebilir (70). Bazen tümör sadece bir polipe sınırlı kalabilir. Ama genelde UPSC myometrial ve lenfatik invazyona meyillidir.

Endometrioid adenokarsinoma için genelde olağandışı bir durum olan, omental kek gibi intraperitoneal yayılımın göstergesi olan durumlar, UPSC’de minimal myometrial invazyon durumunda ya da hiç myometrial invazyon olmasa bile gözlenebilmektedir (71).

Bu yüzden operasyon sırasında UPSC’yi epithelial over kanserinden ayırmakbazen güçleşebilir. Over kanserine benzer şekilde tümör, CA-125 salgılayabilmektedir. Bu da postoperatif hasta takibinde fayda sağlar.

d) Berrak Hücreli Karsinoma

Endometrium kanserlerinin %5’inden azını oluşturur. Bu da UPSC gibi diğer tip 2 tümörlerdendir. Mikroskopik olarak solid, kistik, tübüler, papiller veya bunların en az ikisinin karışımından oluşan yapıda görülür. Hücreler yüksek derecede atipili nükleus ve belirgin berrak ya da eosinofilik sitoplazma içerirler. Endometrial berrak hücreli karsinoma, diğer over, vajen ve serviksten kaynaklı berrak hücreli karsinomalara benzer. Bu da UPSC gibi, yüksek gradeli, derin invazyona meyilli tümördür. Hastalar genellikle ileri evrede yakalanır ve prognozu kötüdür (72).

e) Skuamoz hücreli karsinoma

Kötü prognozludur. Genelde nadir görülen bir tiptir. Endometrial orijinli olduğunu ortaya koymak için servikal skuamoz epitelle hiç bağlantısının olmaması gerekir.

f) Mikst Karsinom

Endometrium kanserinin mikst olarak sınıflandırılabilmesi için, bir komponentinin, tümörün en az %10’unu oluşturması gerekir. Seröz ve berrak hücreli histolojik tipler dışında, diğer kombinasyonlar klinik açıdan çok büyük fark oluşturmazlar. Genelde mikst karsinoma, tip 1 (endometrioid adenokarsinoma ve varyantları) ve tip 2 karsinomların karışımını ifade eder.

g) Undifferensiye Karsinoma

Çok nadir olarak endometrium kanserleri, glandüler, sarkomatoz veya skuamoz differensiasyon göstermezler. Prognozu kötüdür.

2.8.Endometrium Kanserinde Evreleme

Endometrium Korpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme, FIGO (2009)

Evre I: Tümör korpus uteri içine sınırlı

I A: Myometrial invazyon yok yada % 50’ den az

I B: % 50 veya daha fazla miyometrial invazyon

Evre II: Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamış

Evre III: Lokal ve/veya bölgesel yayılım

III A: Seroza ve/ veya adneks invazyonu

III B: Vajinal ve/ veya parametrial tutulum

III C: Pelvik/ paraaortik lenf nodu metastazı

III C1: Pelvik lenf nodu metastazı

III C2: Paraaortik lenf nodu metastazı

Evre IV: Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz

IV A: Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu

IV B: Uzak metastaz; İntraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı

2009 yılında revize edilen FIGO evreleme sisteminde yapılan ana değişiklikler, Evre I ve Evre II hastalığın sınıflamasında sadeleştirme ve Evre IIIc' nin ise IIIc1 ve IIIc2 olarak ayrılması şeklinde oldu. Yeni sınıflamada "endometriuma sınırlı hastalık" ve "servikal mukazal tutulum" ayrı birer evre olmaktan çıkarıldı. 1988 FIGO evreleme sisteminde evre Ia endometriuma sınırlı hastalık, evre Ib myometrial iç tabaka invazyonu (<%50), evre Ic myometrial dış tabaka invazyonu (≥%50) şeklindeydi. Bu sınıflamada, preoperatif MRG değerlendirmede evre Ia ve Ib ayrımı yapılırken bazı hastalarda subendometrial halonun net değerlendirilememesi ya da tümör-myometrium kontrastının düşük olması tanısal güçlük yaratmaktaydı.

Yeni sınıflamada evre II' de yapılan değişiklik ise evre IIa ve IIb yerine sadece evre II, "servikal stromal invazyonu" olan hastalar için kabul edildi. Eski sınıflamada "endoservikal glanduler tutulum" evre IIa iken, yeni sınıflamada bu, evre I 'e dahil edildi. Bu değişikliklerle yeni evreleme sistemiyle MRG'de preoperatif yapılan evrelemede özellikle evre I subtiplerinde yaşanan değerlendirme zorlukları aşılarak MRG ile daha doğru, sağkalım ile daha uyumlu bir evreleme yapılması sağlandı (73).

Evre III hastalıkta ise yeni sınıflamada önceki sınıflama ile benzer şekilde yine üç subtip mevcut olup (IIIa, IIIb ve IIIc) , seroza ya da adneks tutulumu evre IIIa, vajen ya da parametrium tutulumu evre IIIb olarak kabul edildi. Önceki incelemede herhangi bir lenf nodu tutulumu (pelvik ya da retroperitoneal) evre IIIc olarak değerlendirilirken yeni FIGO sisteminde evre IIIc, evre IIIc1 ve evre IIIc2 olarak iki alt gruba ayrıldı. Pelvik lenf nodu tutulumu evre IIIc1, paraaortik lenf nodu tutulumu evre IIIc2 olarak kabul edildi. Bu değişiklik paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastaların sadece pelvik nodal tutulumu olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle sağkalım ile evrelemeyi daha uyumlu hale getirdi (74).

Evre IV ise yeni sınıflamada değişmeyerek mesane-komşu barsak ansları tutulumu evre IVa, uzak organ metastaz varlığı (karaciğer, akciğer vs.) evre IVb olarak değerlendirildi. Literatürde mevcut son çalışmalar, FIGO 2009 evreleme sisteminin, 1988 evreleme sistemine göre beş yıllık sağkalım belirleme ve ayırlamada daha başarılı olduğunu belirtmektedir. Ayrıca özellikle MRG incelemelerde yapılan preoperatif değerlendirmenin yeni evreleme sistemine daha uyumlu olduğu saptanmıştır (75).

2.9.Endometrium Kanserinin Yayılım Şekli

-Lokal yayılım: Tümör komşu dokuları invaze ederek myometriuma, servikse, parametriuma, vajene, mesaneye, barsak anslarına ve adnekslere yayılabilir.

-Peritoneal yayılma: Tubalardan periton içine ekilen hücrelerin peritoneal kaviteye yayılmasıyla oluşur. Bu nedenle prognozda periton sitolojisinin önemli olduğu ileri sürülmüştür.

-Hematojen yayılım: Hastalığın ileri döneminde ortaya çıkar. En çok akciğer, sonra sırasıyla karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz görülür.

-Lenfatik yayılım: Lenfatik yayılımla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodları tutulabilir. Esas yayılma yolu özellikle serviks tutulum varlığında ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla olup pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına olan yayılımdır. Bu düzeyler dışında paraaortik lenf nodları ve buradan pelvik lenf nodlarına yayılım olabilmektedir. Endometrium kanserinde vajen kafında ve vajen alt 1/3'ünde görülen nükslerin nedeni bu retrograd yayılımdır.

2.10.Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde prognoz öncelikle hastalığın evresi ve histolojisine bağlıdır (grade ve histolojik tip). Endometrium kanseri olan kadınların çoğunluğu erken evrede tanı almaları nedeniyle iyi prognoza sahiptir. Beş yıllık sağkalım oranları evre I endometrium kanseri için %80-90, evre II endometrium kanseri için %70-80, Evre III ve IV endometrium kanseri için %20-60 'tır (76,77).

Histopatolojik tip:

Adenokarsinom dışındaki alt tiplerde artmış nüks ve uzak metastaz riski sözkonusudur (78). Diğer subtiplere göre adenoskuamöz mikst tip, berrak hücreli ve papiller tipte prognoz daha kötüdür (79).

Histopatolojik grade:

Histolojik grade III adenokarsinom ve endometrioid adenokarsinom dışı diğer alt tiplerde prognoz kötü olup bu grupta yer alan hastaların %50'den fazlasında tanı anında hastalık evre Ib ya da daha ileridir (65,80).

Evre: Tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli prognostik faktördür.

Myometrial invazyon derinliği:

Prognozu belirleyen en önemli kriterlerden biridir. 2009 yılında güncellenen FIGO evrelemesinde myometrial invazyon, myometrium tabakasının %50'den az ve %50'den fazla invazyonuna göre sınıflandırılmıştır. Myometrial invazyon derecesi arttıkça beş yıllık yaşam şansı da önemli oranda azalmaktadır. Derin myometrial invazyon varlığı (\geq 50%), lenf nodu metastazı oranını, ekstrauterin yayılımı ve nüks olasılığını arttırmaktadır. Myometriyumun dış yarısındaki tutulum lenfatik sistem yayılımına neden olduğundan bu durum uterus dışı yayılım ve rekürrens ile ilişkilidir (81).

Peritoneal sitoloji:

Peritoneal sitolojinin pozitif olması kötü prognoz ile birlikte. Öte yandan diğer kötü prognoz kriterlerinin yokluğu ve ekstrasuterin hastalığın olmadığı hallerde sağ kalım ve rekürrens üzerine olumsuz etkisi yoktur. Ancak ekstrasuterin hastalık ve diğer kötü prognoz kriterlerinin varlığında sağkalım ve rekürrens üzerinde etkisi olup bu durumda tedaviye eklenen diğer terapötik yöntemlerin hastanın sağ kalımı üzerinde etkisi sınırlıdır (82).

Lenf nodu tutulumu:

Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10'u pelvik ve %6'sı para- aortik lenf nodu metastazı olduğu görülmüş. Lenf nodu metastazı varlığında tümör tekrarlama sıklığı artar, beş yıllık sağ kalım şansı azalır.

Adneksial tutulum:

Adneksiyel yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle (uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi) birliktelik gösterir.

Alt uterin segment tutulumu:

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu alt uterin segment tutulumu varlığının, 60 yaş üzerinin, lenfovasküler invazyon varlığının ve büyük tümör boyutunun (> 2 cm) rekürrens açısından yüksek risk taşıdığını, erken evrede saptanan bu hastalara adjuvan tedavi verilmesini önermektedir (83).

Evre 1a, grade 1-2, uterusu sınırlı hastalığı ve alt uterin segment tutulumu olan cerrahi olarak evrelenmiş rekürrens riski düşük hastalarda, eşlik eden risk faktörü yoksa adjuvan radyoterapi önerilmemektedir (83).

Hormon reseptör pozitifliği:

Östrojen ya da her iki reseptörü pozitif olan olgularda sağkalım süreleri, negatif olan hastalara göre daha uzundur. Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Tümör boyutu:

Endometrium kanserli hastalarda tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve yaşam süresini öngörmeye önemli bir prognostik faktördür(84). Schink ve arkadaşlarının 142 tane evre 1 endometrium karsinomu hastasında yaptıkları çalışmada tümör çapı 2 cm' den küçük ise lenf nodu metastazı % 4,2 cm' den büyük ise lenf nodu metastazı % 15, eğer tümör kaviteyi dolduruyorsa % 35 olarak bulunmuştur. Klinik olarak evre 1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım eğer tümör çapı 2 cm' den küçük ise % 98,2 cm' den büyük ise % 84, tüm kaviteyi dolduruyorsa % 64 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu, orta risk grubunda bulunan hastalarda, lenf nodu metastaz riskini öngörmeye faydalıdır. Tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalar, tümör boyutu 2 cm üzeri olan hastalara kıyasla lenf nodu metastazı daha az, 5 yıllık sağ kalım daha uzundur (84).

Moleküler faktörler:

Olumsuz prognoz gösteren biyobelirteçler p53 over-ekspresyonu, yüksek proliferasyon indeksi (MIB-Mindbomb homolog 1 Ki-67 gibi), anormal DNA ploidi ve artmış S-faz reaksiyonu, DNA metilasyonu, β –katenin ve p21 ekspresyonudur (85). Endometrium kanserinin yaklaşık üçte ikisinde DNA içeriği diploiddir (86).Diploid olmayan tümör oranı myometrial invazyon derinliği arttıkça ve tümör diferansiasyonu azaldıkça artmaktadır Olumlu belirteçler östrojen–progesteron reseptörü (ER & PR) ekspresyonudur. ER ve PR ekspresyonu endometrioid histolojiye sahip hastaların yüzde 92'sinde pozitifdir. Grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır. Seröz histolojide yüzde 31 oranında ER ekspresyonu ve yüzde 12 oranında PR ekspresyonu var iken, Şeffaf hücreli histolojide nadiren eksprese olurlar (85).Bir ya da iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri reseptörün bulunmadığı olgulara göre daha uzundur. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır (85).

Endometrioid adenokanserlerde hücre siklusunda kontrol noktasında rol alan ATR (Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related) genindeki mutasyon varlığı da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (87). EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ekspresyonu tanı anında tümör metastazı ve non-endometrioid histoloji ile ilişkilidir (88). HER-2/neu over-ekspresyonu endometrioid histoloji, ileri yaş, yüksek grade ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir, fakat bağımsız bir prognostik faktör değildir (89).

Lenfovasküler alan invazyonu:

Rekürrens ve sağkalım sürelerini belirleyen bağımsız bir faktördür. Erken evre endometrium karsinomunda lenfovasküler alan tutulumu %15 oranında olup tümörün myometrial invazyonu ve grade'i arttıkça bu oran artar.

Yaş:

İleri yaş kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. 59 yaş ve prognoz ile ilişkili GOG (Gynecologic Oncology Group) 33 çalışmasının sonuçlarına göre, evre 1-2 hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları yaş grupları için ≤ 40 yaş'ta %96, 41-50 yaş arası %94, 51-60 yaş arası %87, 61-70 yaş arası %78, 71-80 yaş arası %71, ≥ 80 yaş' ta %54 olarak bulunmuştur (90). Tek başına yaş faktörünün bağımsız bir prognostik faktör olduğu tartışmalıdır(74).65 yaş üzerinde ki hastalarda derin myometrial invazyon, yüksek grade tümör ve ileri evre kanser sıklığı fazladır (91).

2.11.Endometrium Kanserinde Tümör Belirteçleri

Endometrium kanserinde kabul görmüş spesifik bir tümör belirteci yoktur. Bu konuyla ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda CA 125, CEA, SCC, CA 15–3,CA 19–9, CA 72-4, SAP, GGT, OVX1 antijeni, CYFRA 21-1, plasental protein 4, IGF-1, Adiponektin, C Peptid, UGF, M-CSF gibi pekçok molekülün endometriyum kanserinde belirteç olma ihtimali araştırılmıştır. Ama hiçbirinin rutin tarama programlarına alınacak düzeyde yeterli etkinlikleri tam olarak kanıtlanmamıştır. Preoperatif dönemde lenf nodu metastazı riskindeki artışın saptanması, endometriyum kanseri tanı, takip ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde en çok çalışılmış tümör belirteci CA-125'tir.Klinik olarak endometrium kanserinin extrauterin yayılımı için faydalı bir test olarak ileri sürülmüştür. CA-125, 200 kilodaltonluk bir glikoproteindir. Vücutta mezotel hücrelerinden oluşmuş (periton, plevra, perikard) dokularda veya çölemik epitelden kaynaklanan dokularda (endoserviks, endometriyum, tubalar)

bulunmaktadır. Çoğu zaman dokulardaki seviyesi ile serumdaki seviyesi korele olmamakla birlikte özellikle over tümörü olmak üzere jinekolojik malignitelerde ve benign bazı hastalıklarda (endometriyozis, pelvik enfeksiyon, salpenjit, gebelik, myom, laparotomi gibi peritoneal irritasyon olgularında) da arttığı gösterilmiştir. Sınır serum seviyesi insanda ortalama 35 IU/ml olarak belirtilmiştir ama post-menapozal dönemde daha düşük seviyelerdedir. Over tümörlerinin % 85'inde CA 125 artar.

Preoperatif CA-125 belirteci, over kanserindeki kadar belirgin olmasa da, endometrium kanserinde de yükselebilir. Yapılan bir çalışmada endometrium kanserinde % 11-33 kadar artmış olarak bulunmuş (92). Pek çok çalışma sonucunda ortalama cut-off değeri 35 U/ml alındığında evre 1'de %15,2; evre 2'de %33,3; evre 3'de %61,5; evre 4'de %100 arttığı belirlenmiştir. Ayrıca tedavi sonrası takip sürecinde de hastalık aktivasyonu belirteci olduğu bilinmektedir (93). 141 endometrium kanseri olan kadının araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, CA-125 değeri ≥ 40 IU/ml olanların lenf nodu metastazı açısından duyarlılığı %78-81 olarak tespit edilmiştir(9). Bu sonuçlar diğer çalışmalarla da desteklenmiştir, ancak optimal cut off değer belirlenememiştir (8,94,95,96,97). Pre ve postmenapozal kadınlar arasında CA-125 düzeyleri açısından belirgin bir fark bulunamamıştır; ancak premenapozal kadınların CA-125 değeri ortalaması, postmenapozal olanlardan daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası takibinde de serum CA-125 ölçümü önerilmiştir (98). Yineleyici veya ileri evre endometriyum kanseri olan hastalarda, yüksek CA-125 düzeylerinin saptandığını bildiren raporlar vardır (8,99). Bunun yanı sıra CA-125 düzeyleri ile endometriyum kanserinde hastalığın yayılımı arasında korelasyonun anlamsız olduğu da bazı çalışmalarda belirtilmiştir (100,101,102). Klinik olarak lokalize görünen ve normal CA-125 seviyeleri olan hastaların, ekstrauterin hastalık riskleri daha düşüktür (103).

2.12.Endometrium Kanserinde Tedavi Seçenekleri

2.12.1.Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinin primer tedavisi ektrafasyal histerektomi, bilaterla salpingo-ooferektomidir. Sitolojinin FİGO evrelemesinde yeri yoktur ancak batın açılınca mutlaka periton sitolojik örnekleme alınmalı, tüm batın eksplorasyonu yapılmalı ve şüpheli odaklardan örnekler alınmalıdır. Histerektomi materyali intraoperatif olarak frozen ile veya frozensız olarak tümörün büyüklüğü açısından değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi yüksek gradeli histoloji varlığı, vaka sırasında derin myometrial invazyondan şüphelenilmesi, uterus dışı tümör varlığı veya servikal tutulum şüphesi, lenfadenektominin gerekliliği açısından önem taşımaktadır (104). Uygun görülen hastalarda FİGO'nun kabul ettiği cerrahi evrelemenin bir parçası da pelvik–paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Seröz hücreli ve berrak hücreli olanlarda omentektomi de operasyona eklenmelidir. Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, evrelemenin doğruluğunu artırır, aynı zamanda ileri evre kanserlerde patolojik büyük lenf nodlarının eksizyonunun sağ kalım üzerine büyük faydası vardır (105). ACOG'un 2005 bülteninde pelvik paraaortik lenfadenektominin, atipik hiperplazi ile olan grade 1 olgular ve geniş cerrahinin mortalite açısından risk taşıdığı medikal problemlili hastalar dışında bütün olgularda uygulanmasını önerilmiştir.

Erken evre hastalarda lenfadenektomi gerekliliği halen tartışılmaktadır. 2008'de yapılan ASTEC çalışması ve İtalyan çalışması bu konuda çelişkilere neden olmuştur(106,107). ASTEC çalışmasında tüm evre 1 hastalar, İtalyan çalışmasında endometrioid tip evre 1A–1B hastalar prospektif olarak incelenmiştir. ASTEC çalışmasında sadece pelvik lenfadenektomi yapılmış ve pelvik lenfadenektominin evre 1 hastalarda

terapötik etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. İtalyan çalışmasında lenfadenektominin hastalısız yaşam süresine ve sağ kalıma katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır. Lenfadenektomi hastaların ameliyat sonrası adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemede ve uterus dışı yayılımı değerlendirmede faydalıdır. Lenf nodu tutulumu; 2 cm'den büyük tümörlerde, derin myometrial invazyon varlığında, lenfovasküler invazyon varlığında, grade 3 veya undiferansiye histolojik tiplerde sıklıkla saptanır. Sonuç olarak cerrahi evreleme; yüksek rekürrens oranına sahip olan ileri evre hastaları tanımlamaya, lenfatik yayılımı ve postoperatif tedavi ihtiyacı azaltmaya veya postoperatif tedavi ihtiyacı belirlemeye yardımcı olur.

2.12.2.Radyoterapi

Cerrahi açıdan uygun olmayan hastalarda nadir olarak Primer Radyoterapi uygulanabilmektedir. Bilinmelidir ki, endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Çünkü sağ kalım oranları primer radyoterapide, cerrahi tedaviye göre %10-15 daha düşüktür (108). Düşük riskli hasta grubunda RT'nin fayda sağlayacağını gösteren bir kanıt yoktur (109).

NCCN kılavuzuna göre, ABS (American Brachytherapy Society)'nin uygun bulunduğu hastaları adjuvan radyoterapi gereksinimleri itibarıyla dört ana gruba ayırabiliriz (83,109).

1. Ekstrauterin hastalık ihtimali düşük olan hastalar. Bunlarda genellikle cerrahi tedavi yeterlidir.
2. Gizli lokorejyonel hastalık riski olan, ancak metastatik hastalık veya para-aortik lenf nodu metastazı riski düşük olan grup. Bu hastalar cerrahi ve adjuvan eksternal pelvik ışınlamadan fayda görürler.
3. Para-aortik gizli hastalık riski olan ancak uzak metastaz riski düşük olan hasta grubu. Bu grup hastalarda primer cerrahi tedavi ve genişletilmiş alan radyoterapisi uygun seçenek olacaktır.
4. Uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda sistemik kemoterapiyi de içeren multimodal yaklaşım daha doğru bir seçenek olacaktır.

2.12.3.Adjuvan KT

En aktif kullanılan ajanlar doksorubisin, sisplatin, karboplatin, siklofosfamid, dosetaxel, paklitaksel, topotekan ve ixabepilone'dur. Rekürren veya ileri evre seröz papiller veya şeffaf hücreli karsinomlarda paklitakसे yanıt oranları yüzde 80'i bulmaktadır (110).

2.12.4.Hormonal Tedavi

Endometrium kanserinin en karakteristik özelliklerinden biri de hormonal duyarlılığıdır. Nadir bir seçenek olarak, opere olması çok riskli hastalarda primer tedavi olarak progestinler kullanılabilir. Çok dikkatli uygulanması gereken tedavi yöntemidir. Bunun dışında özellikle fertilité isteği olan kadınlarda yine nadir bir uygulama türü olmakla birlikte MRG'de myometrial invazyonun olmadığı kesin düşünülen, grade 1 ve progesteron reseptör pozitifliği olan hastalarda 3 aylık yüksek doz progestin sonrası kontrol endometrial örneklem yapılabilir. Adjuvan hormon tedavisi ileri evre tümörlerde cerrahi ve radyoterapinin yetersiz görüldüğü ve kemoterapiye uygun olmayan

hasta grubunda uygulanabilmektedir. Hormon tedavisi hastaların %25'in de yanıt vermektedir ve bu yanıt uygulanan progesteronun tipi, uygulama yolu ve dozundan bağımsızdır.

2.13.İzlem

NCCN ve the Society for Gynecologic Oncologists (SGO) 'e göre;

-İlk iki yıl boyunca her 3-6 ayda bir, sonrasında altı ayda bir semptomlar sorgulanmalı, spekulum ve bimanuel pelvik muayeneyi de içeren muayene yapılmalıdır. Muayene sıklığı hastalığın nüks ve persistan olması riskine göre değişir.

-Ailede Lynch Sendromu öyküsü olan hastalara genetik konsültasyon istenmelidir (83,111).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2008-Ocak 2015 tarihleri arasında probe küretaj ile endometrium kanseri tanısı alan ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda preoperatif pelvik MRG yapılarak, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi bilateral pelvik ± paraaortik lenf nodu örnekleme / disseksiyonu yapılan 160 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olgularda başka bir malignensi öyküsü, endometriozis veya pelvik enfeksiyon bulunmamaktaydı.

Endometrium kanseri tanısı dilatasyon ve küretaj ile konuldu. Tüm hastaların preoperatif CA-125 düzeyleri saptandı. Tüm hastalar transvaginal ultrasonografi ile jinekolojik olarak değerlendirildi, endometriyal kalınlık ve kitle varlığı ve boyutları not edildi. Yaptığımız çalışmada olguların MRG değerlendirmesinde 1.5 T Philips Achieva ve 1.5 T Siemens symphony cihazlar ile T2A sagittal ve paraaksiyal, T1A sagittal ve dinamik kontrastlı T1A paraaksiyal görüntülere ek olarak b değeri (s/mm²):800 olan sagittal ve paraaksiyal planlarda elde edilmiş difüzyon ağırlıklı görüntüler kullanıldı. Tümör boyutu aksiyal planda postero-anterior ve transvers çapları alınarak ölçüldü.

Olgulara, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ± paraaortik lenf nodu disseksiyonu operasyonu uygulandı. Tüm materyaller hastanemiz patoloji bölümünde değerlendirildi.

Endometrium kanseri evrelemesinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanıldı. Grade sınıflandırılmasında FIGO, histolojik sınıflandırmada ise World Health Organization Classification Of Tumors sistemi kullanıldı.

Tüm olguların; yaş ortalaması, ek hastalıkları olup olmadığı (diabetes mellitus veya hipertansiyon), transvaginal USG' de endometrial kalınlık veya kitle varlığı, preoperatif ca-125 düzeyleri, preoperatif MRG'deki tümör boyutu, myometrial invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu, preoperatif endometrial doku tanısında tümör tipleri, histolojik gradeleri, postoperatif cerrahi evreleri, lenfovasküler invazyon varlığı, myometriyum invazyonu ve derecesi, lenf nodu tutulumu ve grade 'i ve Mayıs 2015 'e kadar olan hastalıklı hastaliksız olarak geçen zaman ay olarak değerlendirildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle, ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. Pre- ve post-op grade dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilcoxon İşaret testiyle incelendi. Pre- ve post-op lenf nodu tutulumu görülme sıklıkları yönünden farkın önemliliği McNemar testiyle değerlendirildi Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Nüks eden grupla nüks etmeyen grubu ve hayatta kalan olgularla exitus olan olguları ayırt etmede CA-125, kitle boyutu ve endometriyum kalınlıklarının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliklerinin olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak incelendi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde duyarlılık ve seçicilik düzeyleri toplamının maksimize edildiği nokta, en iyi kesim noktası olarak kabul edildi. Daha sonra her bir en iyi kesim noktasındaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı.

Hastaliksız ve genel sağ kalım üzerinde etkili olabilecek klinik faktörlerin önemliliği log-rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analiziyle araştırıldı. 1-3 ve 5 yıllık kümülatif sağkalım oranları, ortalama yaşam süresi ve %95 güven aralıkları ayrıca hesaplandı.

P <0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmada yaşları 34 ile 88 arasında değişen 160 olgunun verileri değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması $60,3 \pm 11,1$ (yıl) olup medyan pariteleri 3 (min: 0 - maks: 9) idi. Olguların %48,8' ine hipertansiyon, %31,3' üne diabetes mellitus, %75,6' sına ise obezite eşlik etmekteydi. Medyan CA-125 düzeyi 20 IU/ml (min: 5 - max: 812) olarak saptanmıştı. Medyan endometriyum kalınlığı ise 17 mm (min: 0 - max: 70) idi. 37 olguda (%23,1) nüks görülürken, 15 olgu (%9,4) exitus idi. Hastaların medyan takip süresi 29 ay olup izlem aralığı 1 ile 88 ay arasında değişmekteydi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri:

Değişkenler	n=160
Yaş (yıl)	60,3±11,1 (34-88)
Parite	3 (0-9)
HT	78 (%48,8)
DM	50 (%31,3)
Obezite (VKI >25 kg/m ²)	121 (%75,6)
CA-125 birim (IU/ml)	20 (5-812)
Endometriyum kalınlığı (mm)	17 (0-70)
Nüks	37 (%23,1)
Exitus	15 (%9,4)
Takip süresi (ay)	29 (1-88)

Tablo 2. Olguların operasyon öncesi biyopsi sonuçları

Pre-op biyopsi	Olgu sayısı	Yüzde
Endometrioid tip adenokarsinom	122	76,3
Seröz adenokarsinom	15	9,4
Malign mixt müllerian tümör	9	5,6
Kompleks atipili endometrial hiperplazi	6	3,8
Papiller adenokarsinom	3	1,9
Müsinöz adenokarsinom	2	1,3
Squamöz hücreli karsinom	2	1,3
Şeffaf hücreli karsinom	1	0,6
Toplam	160	100,0

Tablo 3. Olguların operasyon sonrası doku tanıları

Post-op doku tanısı	Olgu sayısı	Yüzde
Endometrioid tip adenokarsinom	118	73,8
Seröz adenokarsinom	12	7,5
Malign mixt müllerian tümör	12	7,5
Mixt tümör (endometrioid +seröz adenokarsinom)	6	3,8
Malignite yok	4	2,5
Squamöz hücreli tümör	3	1,9
Şeffaf hücreli karsinom	2	1,3
Müsinöz adenokarsinom	1	0,6
Dedifferansiye adenokarsinom	1	0,6
Endometrial stromal sarkom	1	0,6
Toplam	160	100,0

Olguların medyan MRG’de kitle boyutu 27 mm olup kitle boyutları 1 ile 130 mm arasında değişmekteydi. MRG’de olguların %38,1’inde myometrial invazyon görülmezken %25’inde %50’den az, %36,9’unda ise %50’den fazla oranda invazyon mevcuttu. Olguların %10’unda post-op dönemde myometrial invazyon görülmezken %45’inde %50’den az, %45’inde ise %50’den fazla oranda invazyon mevcuttu. Olguların %15’inde lenf nodu tutulumu saptandı. Olguların %13,8’inde post-operatif lenf nodu tutulumu görüldü.

Tablo 4. Olguların diğer klinik bulguları

Değişkenler	n=160
MRG’deki kitle boyutu (mm)	27 (1-130)
MRG ‘de Myometrial invazyon	
<i>İnvazyon yok</i>	61 (%38,1)
<%50	40 (%25,0)
≥%50	59 (%36,9)
Lenfovasküler tutulum	34 (%21,3)
MRG’de LN tutulumu	24 (%15,0)
Post-op LN tutulumu	22 (%13,8)
Post-op myometrial invazyon	
<i>İnvazyon yok</i>	16 (%10,0)
<%50	72 (%45,0)
≥%50	72 (%45,0)

Tablo 5. Olguların evrelerine göre dağılımları

Evre	Olgu sayısı	Yüzde
Evre 0	3	1,9
Evre 1A	70	43,8
Evre1b	36	22,5
Evre 2	21	13,1
Evre 3A	7	4,4
Evre 3C1	16	10,0
Evre 3C2	6	3,8
Evre 4	1	0,6
Toplam	160	100,0

Olguların pre-operatif grade dağılımı ile post-operatif grade dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,207).

Tablo 6. Olguların pre- ve post- operatif grade açısından dağılımları

	Pre-op				p-değeri
	Grade I	Grade II	Grade III	Toplam	
Post-op					0,207†
Malignite yok	-	1 (%0,6)	1 (%0,6)	2 (%1,2)	
Grade I	45 (%28,1)	7 (%4,4)	-	52 (%32,5)	
Grade II	18 (%11,3)	39 (%24,3)	6 (%3,8)	63 (%39,4)	
Grade III	1 (%0,6)	6 (%3,8)	36 (%22,5)	43 (%26,9)	
Toplam	64 (%40,0)	53 (%33,1)	43 (%26,9)	160 (%100,0)	

† Wilcoxon İşaret testi.

Olguların MRG'deki (%15,0) ve post- operatif dönemdeki (%13,8) lenf nodu tutulumu görülme sıklıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,832).

Tablo 14. Olguların MRG ve post- operatif LN tutulumları açısından dağılımları

	MRG			p-değeri †
	LN tutulumu yok	LN tutulumu var	Toplam	
Post-op				0,832†
LN tutulumu yok	126 (%78,7)	12 (%7,5)	138 (%86,2)	
LN tutulumu var	10 (%6,3)	12 (%7,5)	22 (%13,8)	
Toplam	136 (%85,0)	24 (%15,0)	160 (%100,0)	

† McNemar testi.

Myometrial invazyonu %50'den fazla olan grubun CA-125 düzeyi, invazyon görülmeyen ve %50'den az invazyon saptanan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,010$). Myometrial invazyona göre medyan kitle boyutlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Yüzde elliden az ve %50' den fazla invazyon görülen grupların MRG'deki kitle boyutları invazyon görülmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$ ve $p<0,001$).

Post-operatif dönemde, lenf nodu tutulumu olan grubun medyan CA-125 ve MRG'deki kitle boyutları, lenf nodu tutulumu olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Lenfovasküler tutulumu olan grubun medyan CA-125 ve MRG'deki kitle boyutları, lenfovasküler tutulumu olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 7. Myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler tutulumuna göre CA-125 ve MRG kitle boyutları

	CA-125 (IU/ml)	MRG'deki kitle boyutu (mm)
Myometrial invazyon		
<i>İnvazyon yok</i>	16 (6-812) ^{a,b}	14 (1-130) ^{a,c}
<%50	17,5 (5-309) ^b	31 (6-90) ^c
≥%50	33 (6-387) ^a	33 (3-110) ^a
p-değeri	0,002†	<0,001†
Lenfovasküler tutulum		
<i>Var</i>	39 (7-387)	44 (3-130)
<i>Yok</i>	17 (5-812)	24 (1-120)
p-değeri	<0,001‡	<0,001‡
Post-op LN tutulumu		
<i>Var</i>	45,5 (6-387)	45,5 (10-77)
<i>Yok</i>	19 (5-812)	25 (1-130)
p-değeri	<0,001‡	<0,001‡

† Kruskal Wallis testi, ‡ Mann Whitney U testi,

a: İnvazyon yok grubu ile ≥ %50 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)

b: <%50 grubu ile ≥%50 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,010$)

c: İnvazyon yok grubu ile <%50 grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$)

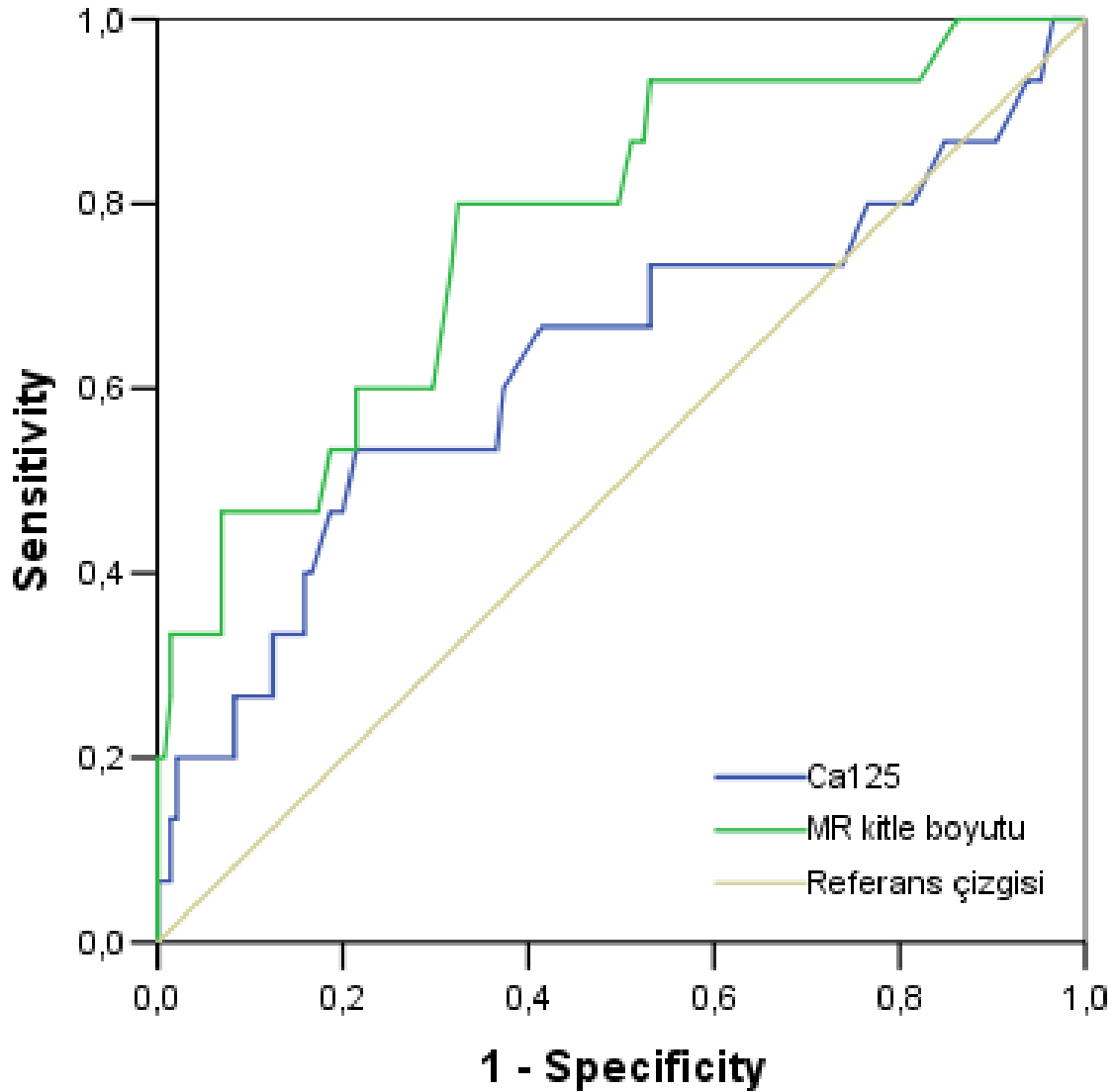
Evre ile CA-125 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,366$ ve $p<0,001$). Evre ile MRG'deki kitle boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,367$ ve $p<0,001$). Evre ile endometriyum kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,227$ ve $p=0,004$).

Evre ile post-op grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0,301$ ve $p<0,001$).

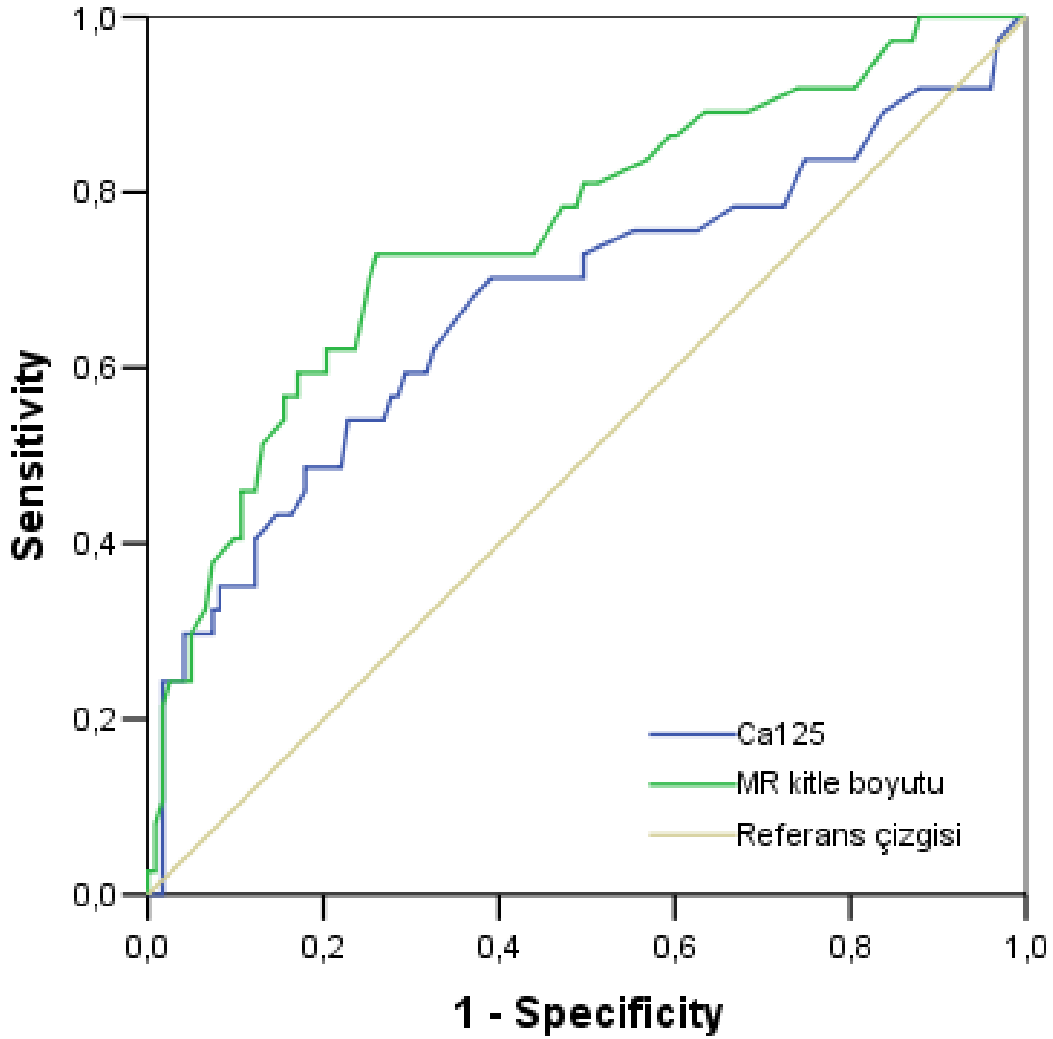
Tablo 8. Evre ile olguların diğer klinik özellikleri arasındaki korelasyon katsayıları ve p değerleri

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri
CA-125 (IU/ml)	0,366	<0,001
MRG kitle boyutu (mm)	0,367	<0,001
Endometriyum kalınlığı (mm)	0,227	0,004
Post-op grade	0,301	<0,001

Şekil 1: Mortaliteyi Tahmin Etmede ROC eğrisi



Şekil 2: Nüksü Tahmin Etmede ROC eğrisi



Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede CA-125 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC: 0,674; %95 Güven Aralığı: 0,563-0,785 ve $p < 0,001$). Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede CA-125'e ilişkin en iyi cut off değeri 35,5 IU/ml olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %54,1; %77,2; %41,7 ve %84,8 olarak saptandı.

Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC: 0,757; %95 Güven Aralığı: 0,664-0,850 ve $p < 0,001$). Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin en iyi cut off değeri 33,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %73,0; %74,0; %45,8 ve %90,1 olarak saptandı.

Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede endometriyum kalınlığına ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC: 0,649; %95 Güven Aralığı: 0,540-0,758 ve $p = 0,006$). Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede endometriyum kalınlığına ilişkin en iyi cut off değeri 22,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %51,4; %79,7; %43,2 ve %84,5 olarak saptandı.

Tablo 9. Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede CA-125, MRG'deki kitle boyutu ve endometriyum kalınlığına ilişkin ROC analizi sonuçları

	CA-125 (IU/ml)	MRG'deki kitle boyutu (mm)	End. Kalınlığı (mm)
Eğri altında kalan alan	0,674	0,757	0,649
%95 Güven Aralığı	0,563-0,785	0,664-0,850	0,540-0,758
p-değeri	<0,001	<0,001	0,006
En iyi kesim noktası	>35.5	>33.5	>22.5
Duyarlılık	%54,1	%73,0	%51,4
Seçicilik	%77,2	%74,0	%79,7
Pozitif tahmini değer	%41,7	%45,8	%43,2
Negatif tahmini değer	%84,8	%90,1	%84,5

Tüm olgular içerisinde 1-3 ve 5-yıllık kümülatif hastalıksız yaşam olasılıkları sırasıyla; %89,8; %79,4 ve %72,2 olup, olguların ortalama hastalıksız yaşam süreleri 66,7 (%95 Güven Aralığı 61,0-72,4) ay olarak saptandı.

CA-125 düzeyi <35,5 IU/ml olan gruba göre $\geq 35,5$ IU/ml olan grubun ortalama hastalıksız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,003$). Başka bir ifade ile CA-125 düzeyi <35,5 IU/ml olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

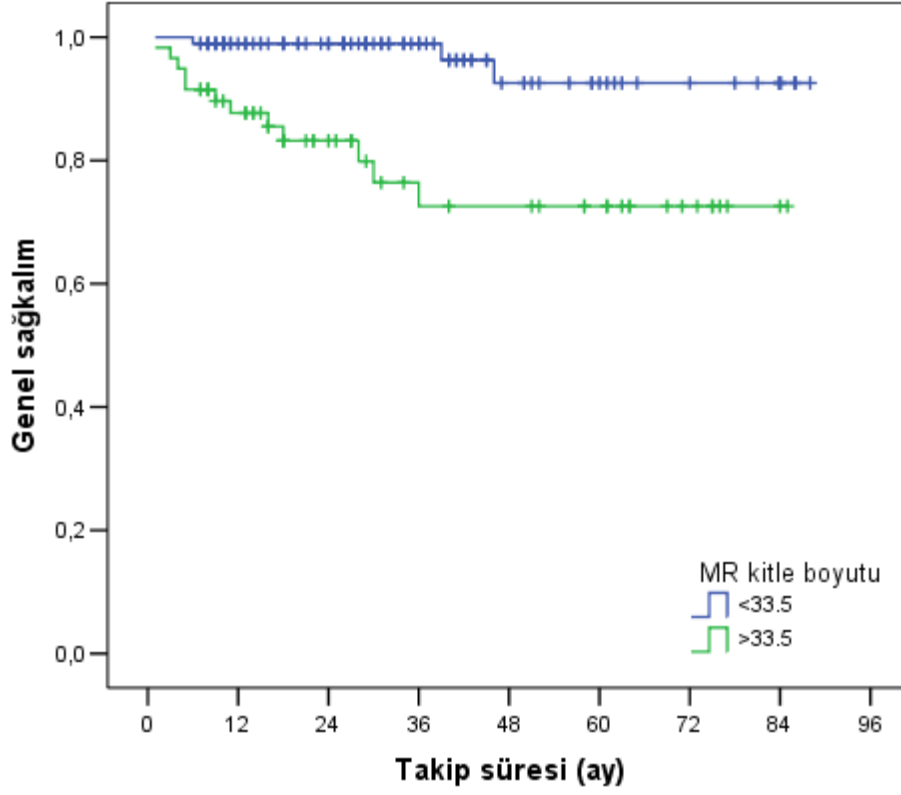
MRG'deki kitle boyutu <33,5 mm olan gruba göre $\geq 33,5$ mm olan grubun da ortalama hastalıksız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Başka bir ifade ile MRG'deki kitle boyutu <33,5 mm olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

Endometriyum kalınlığı <22,5 mm olan gruba göre $\geq 22,5$ mm olan grubun ortalama hastalıksız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Başka bir ifade ile endometriyum kalınlığı <22,5 mm olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

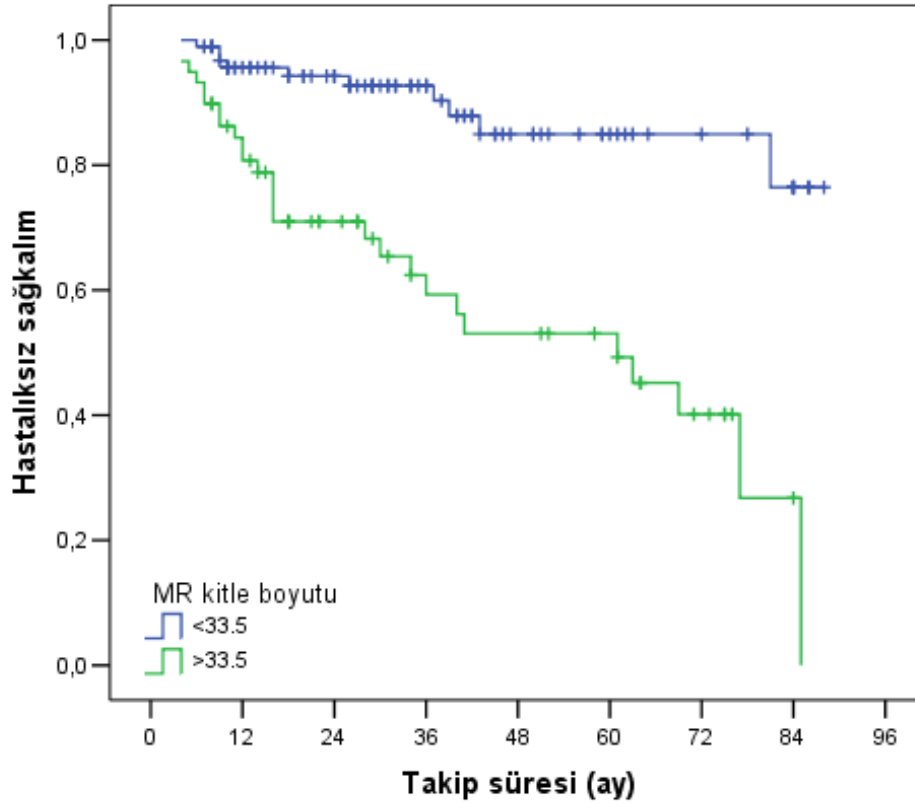
Pre-op grade'e göre hastalıksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup Grade I ve Grade II'ye göre Grade III grubundaki olguların prognozunun daha kötü olduğu görüldü ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Post-op grade'e göre hastalıksız sağkalım oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup Grade I ve Grade II'ye göre Grade III'ün ve Grade I'e göre Grade II'nin prognozunun daha kötü olduğu görüldü ($p<0,001$; $p=0,005$ ve $p=0,015$).

Şekil 3: Genel sağ kalım ve kitle boyutu arasındaki ilişki



Şekil 4: Hastaliksız sağ kalım ile kitle boyutu arasındaki ilişki



Tablo 10. Olguların klinik özelliklerine göre hastalısız sağ kalım sonuçları

	Olgu sayısı	Olay sayısı	Kaba sağkalım oranı (%)	Sağkalım hızları (%)			Ortalama yaşam süresi (%95 güven aralığı)	p-değeri
				1-yıllık	3-yıllık	5-yıllık		
CA-125 (IU/ml)							0,003	
<35.5	107	17	84,1	94,1	83,0	78,5	71,2 (65,0-77,4)	
≥35.5	48	20	58,3	80,8	70,8	60,2	56,1 (45,8-66,4)	
MRG'deki kitle boyutu (mm)							<0,001	
<33.5	96	10	89,6	95,6	92,7	85,0	78,3 (72,6-84,0)	
≥33.5	59	27	54,2	80,7	59,3	53,1	50,7 (41,4-60,1)	
End. Kalınlığı (mm)							<0,001	
<22.5	111	18	83,8	92,1	87,4	78,9	73,1 (66,9-79,3)	
≥22.5	44	19	56,8	84,0	59,4	55,2	51,6 (41,3-61,9)	
Pre-op grade							<0,001	
I	61	12	80,3	95,0	89,3	82,1	73,1 (65,6-80,6) ^a	
II	51	6	88,2	95,8	90,5	86,5	75,1 (67,2-83,1) ^b	
III	43	19	55,8	74,5	46,5	34,9	41,8 (30,1-53,4) ^{a,b}	
Post-op grade							<0,001	
Malignite yok	2	0	100,0	100,0	100,0	-	-	
I	49	3	93,9	97,8	92,9	92,9	82,8 (77,2-88,5) ^{a,c}	
II	61	16	73,8	94,9	82,9	73,5	67,1 (59,3-74,8) ^{b,c}	
III	43	18	58,1	72,6	57,3	46,9	47,1 (35,2-59,0) ^{a,b}	
Lenfovasküler tutulum							<0,001	
Var	34	20	41,2	74,7	55,6	44,9	44,2 (32,4-55,9)	
Yok	121	17	86,0	94,1	86,4	80,8	74,8 (69,1-80,5)	
Evre							<0,001	
≤1A	69	7	89,9	97,0	88,2	88,2	78,5 (71,9-85,1)	
≥1B	86	30	65,1	84,1	72,5	59,2	56,9 (48,9-64,9)	
Genel	155	37	76,1	89,8	79,4	72,2	66,7 (61,0-72,4)	

a: Grade I ile Grade III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001)

b: Grade II ile Grade III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01)

c: Grade I ile Grade II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,015)

Tablo 13. Biyopsi sonuçlarına göre olguların CA-125, MRG'deki kitle boyutu, endometriyum kalınlıkları

Pre-op biyopsi	CA-125 (IU/ml)	MRG kitle boyutu (mm)	Endometriyum kalınlığı (mm)
Komplex atipili endometrial hiperplazi	60 (38- 812)	62,5 (6- 130) ^{a,b}	15,5 (0-20)
Endometrioid tip adenokarsinom	19 (5- 387)	25 (3- 110) ^{a,c}	16 (0-70)
Seröz adenokarsinom	25 (7- 274)	35 (1-79)	17 (2-45)
Müsinöz adenokarsinom	13,5 (10- 17)	15 (13- 17) ^d	11,5 (6-17)
Malign mixt müllerian tümör	28 (7-65)	27 (13-80)	18 (0-47)
Squamöz hücreli karsinom	18,5 (9- 28)	71 (52- 90) ^{c,d,e}	25 (0-50)
Şeffaf hücreli karsinom	24 (24- 24)	26 (26-26)	35 (35-35)
Papiller adenokarsinom	27 (21- 78)	12 (4- 30) ^{b,e}	21 (4-23)
p-değeri †	0,080	0,035	0,782

† Kruskal Wallis testi,

a: Komplex atipili endometrial hiperplazi grubu ile endometrioid tip adenokarsinom grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,023)

b: Komplex atipili endometrial hiperplazi grubu ile papiller adenokarsinom grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

c: Endometrioid tip adenokarsinom grubu ile squamöz hücreli karsinom grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

d: Müsinöz adenokarsinom grubu ile squamöz hücreli karsinom grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,023)

e: Squamöz hücreli karsinom grubu ile papiller adenokarsinom grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009)

Doku tipleri arasında medyan CA-125 düzeyleri ve endometriyum kalınlıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,080 ve p=0,782).

Doku tipleri arasında medyan kitle boyutları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup komplex atipili endometrial hiperplazi grubuna göre endometrioid tip adenokarsinom ve papiller adenokarsinom gruplarının kitle boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,023 ve p=0,016). Endometrioid tip adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve papiller

adenokarsinom gruplarına göre ise squamöz hücreli karsinom grubunun kitle boyutu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,021$; $p=0,023$ ve $p=0,009$).

Hayatta kalan ve exitus olan grupları ayırt etmede CA-125 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmadı (AUC: 0,631; %95 Güven Aralığı: 0,458-0,804 ve $p=0,096$). Başka bir ifade ile mortaliteyi tahmin etmede CA-125 ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü.

Hayatta kalan ve exitus olan grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulundu (AUC: 0,776; %95 Güven Aralığı: 0,649-0,903 ve $p<0,001$). Nüks görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin en iyi kesim noktası 33,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %80,0; %67,6; %20,3 ve %97,0 olarak saptandı.

Hayatta kalan ve exitus olan grupları ayırt etmede endometriyum kalınlığına ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak önemli bulunmadı (AUC: 0,604; %95 Güven Aralığı: 0,429-0,779 ve $p=0,186$). Başka bir ifade ile mortaliteyi tahmin etmede endometriyum kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görülmüştür.

Tablo 11. Hayatta kalan ve exitus olan grupları ayırt etmede CA-125, MRG'deki kitle boyutu ve endometriyum kalınlığına ilişkin ROC analizi sonuçları

	CA-125 (IU/ml)	MRG kitle boyutu (mm)	End. Kalınlığı (mm)
Eğri altında kalan alan	0,631	0,776	0,604
%95 Güven Aralığı	0,458-0,804	0,649-0,903	0,429-0,779
p-değeri	0,096	<0,001	0,186
En iyi kesim noktası	-	>33,5	-
Duyarlılık	-	%80,0	-
Seçicilik	-	%67,6	-
Pozitif tahmini değer	-	%20,3	-
Negatif tahmini değer	-	%97,0	-

Tüm olgular içerisinde 1-3 ve 5-yıllık kümülatif genel sağkalım olasılıkları sırasıyla; %94,7; %89,1 ve %85,5 olup olguların ortalama hastalısız yaşam süreleri 78,6 (%95 Güven Aralığı 74,1-83,1) ay olarak saptandı

MRG'deki kitle boyutu <33,5 mm olan gruba göre $\geq 33,5$ mm olan grubun da ortalama genel yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Başka bir ifade ile MRG'deki kitle boyutu <33,5 mm olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

Pre-operatif grade'e göre genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup Grade I ve Grade II'ye göre Grade III grubundaki olguların prognozunun daha kötü olduğu görüldü ($p=0,005$ ve $p=0,028$). Buna karşın post-op grade'e göre genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,120$).

5.TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser olup sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (13). Demografik veriler her 100 kadından % 2,62'sinin yaşamları boyunca endometrium kanseri geçirme riskine sahip olduğunu göstermektedir (10).

Uygun tedavi protokolünün belirlenebilmesi için prognostik faktörlerin preoperatif dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde lenfadenektomi endikasyonu ve sınırları tartışılmaktadır. Lenfadenektomi yapılan hastalarda pelvik lenf nodu tutulum oranı %5-18 arasında değişmektedir (112). Son dönemde jinekolog onkologlar lenf nodu diseksiyonu konusunda fikir ayrılığına düşmektedir. Bütün hastalara lenf nodu diseksiyonu yapılması gerektiğini savunanlar olduğu gibi erken evrelerde sadece histerektominin yeterli olduğunu, ileri evrelerde ise lenf nodu diseksiyonu eklenmesi gerektiğini savunanlar da vardır (113,114).

Creasman ve arkadaşlarının çalışmasında endometrium kanserinde histolojik olarak grade 1 hastalarda myometrial invazyon olmadığında, pelvik paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmemiştir, yine grade 1 olan fakat $\geq 1/2$ myometrial invazyon görülen vakalarda %3 oranında pelvik lenf nodu tutulumu, %1 oranında ise paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenmiştir (104).

Kitchener ve arkadaşları, ASTEC çalışmasında lenfadenektominin aşağıdaki koşullar varlığında atlanabileceğini bildirmişlerdir: (1) endometrioid histoloji (grade 1 veya 2), <% 50 myometrial invazyon, ve tümör çapı < 2 cm, ya da (2) endometrioid histoloji olup myometrial invazyon olmaması (grade ve tümör çapından bağımsız olarak) (107).

Preoperatif değerlendirmede tanıda altın standart endometrial örnekleme olsa da, servikal stenozu bulunan bazı olgularda TVS ve MRG tanı amacı ile tercih edilen yöntemler olabilmektedir (3, 73, 115).

TVS incelemede tümör genellikle saptanabilmekte ancak, lezyonun myometrium ile ilişkisinin değerlendirilmesinde güçlük çekilmektedir (115).TVS'nin genel olarak postmenopozal dönem uterin kanamalarda etkin olduğu kabul edilir ancak pre-postmenopozal dönem uterin kanamaların tanısında fikir birliği sağlanmış sınır endometrial kalınlık değeri hakkında ortak bir fikir birliğine varılamamıştır (116).

Karlsson ve arkadaşları 1168 vakalık çalışmalarında atrofik endometriumlu kadınlarda ortalama endometrial kalınlığı $3,9 \pm 2,5$ mm, endometrium kanseri olanlarda ise $21,11 \pm 11,8$ mm olarak bulmuşlardır (117). Bizim çalışmamızda ise endometrium kanseri tanısı konulan hastalarımızda ortalama endometrial kalınlık 17 mm olarak tespit edilmiş olup, evre ile endometriyum kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,227$ ve $p=0,004$). Endometrium kalınlığı <22,5 mm olan gruba göre $\geq 22,5$ mm olan grubun ortalama hastalısız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ($p<0,001$). Başka bir ifade ile endometriyum kalınlığı <22,5 mm olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür. Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede endometriyum kalınlığına ilişkin en cut off değeri 22,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %51,4; %79,7; %43,2 ve %84,5 olarak saptanmıştır.

2012 'de Zamani ve ark. yaptıkları çalışmada MRG evrelemesi ile yeni FIGO evreleme sisteminin daha uyumlu olduğunu bildirmektedir(73). Bizim çalışmamızda bununla ilişkili olarak MRG'deki (%15,0) ve post-op dönemdeki (%13,8) lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,832).

2012 'de Kato ve ark. yaptığı 308 olguluk retrospektif çalışmada olgular hem 1988 hem 2009 FIGO evrelemesine göre MRG ile değerlendirilmiş ve yeni FIGO evrelemesinin MRG ile daha uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada yazarlar yeni evrelemenin 1988 FIGO evrelemesine göre evre I ve evre II olgularda sağkalım ile daha uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Evre IIIc1 (pelvik nodal metastaz) olan olgularda ise sağkalımın, evre IIIc2 olgulara (paraaortik nodal metastaz) göre anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da evre ile MRG'deki kitle boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptanmıştır. (r=0,367 ve p<0,001).

FIGO evreleme sistemi serviks kanserinin aksine, endometrium kanseri evrelemesinde tümör boyutlarını içermemektedir. Bununla birlikte, histerektomi spesmeninde izlenen büyük makroskopik tümör çapı, endometrium kanserinde lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkili olarak bilinmektedir (5). Son çalışmalar preoperatif MR görüntülemesinde tümör boyutunun endometrium kanserinde lenf nodu metastazı için prediktif ve prognostik etkisi olduğunu desteklemektedir (6,7) ; ancak risk değerlendirmesinde optimal tümör boyutu için cut off değeri tanımlanmamıştır.

1991 'de Schink ve arkadaşlarının 142 evre 1 endometrium karsinomunda yaptıkları çalışmada tümör çapı 2 cm' den küçük ise lenf nodu metastazı % 4, 2 cm' den büyük ise lenf nodu metastazı % 15, eğer tümör kaviteyi dolduruyorsa % 35 olarak bulunmuştur. Klinik olarak evre 1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım eğer tümör çapı 2 cm' den küçük ise % 98, 2 cm' den büyük ise % 84, tüm kaviteyi dolduruyorsa % 64 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu, orta risk grubunda bulunan hastalarda, lenf nodu metastaz riskini öngörmede faydalı bulunmuştur. Tümör boyutu 2 cm ve altında olan hastalar, tümör boyutu 2 cm üzeri olan hastalara kıyasla lenf nodu metastazı daha az, 5 yıllık sağ kalım daha uzundur (84).

2000'de Mariani ve arkadaşları düşük riskli endometrium kanseri hastalarının prognozunda tümör boyutu <2 cm olan ve ≥2 cm olan gruplar arasında anlamlı bir fark var olduğunu bildirmişlerdir. Tümör boyutu ≥2 cm olan grupta lenfadenektomi veya adjuvan radyoterapi gerektiğini bildirmişlerdir (118).

2005 'te Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1990-2000 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilmiş 345 endometrium kanseri hastasını incelemişler ve tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastazı riskinin arttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte lenf nodu metastazının; tümör boyutu <2cm olanlarda %6,3, ≥2 cm olanlarda %26,3 olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak tümör boyutunun rekürrens ve prognoz ile ilişkisini tespit edememişlerdir (5).

2013 'te Alhilli ve arkadaşları preoperatif histolojik grade ve intraoperatif tümör boyutu bilinen 166 hastayı retrospektif olarak araştırmışlardır. Grade 1-2 endometrioid tipte olup tümör boyutu <2 cm olanlar düşük riskli grup olarak değerlendirilmiştir. Bu grupta sadece bir hastada lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Grade 1-2 endometrioid tip olup tümör boyutu ≥2 cm olanlar orta risk kabul edilmiştir ve lenf nodu diseksiyonu sonrası %11,1 lenf nodu tutulumu rapor edilmiştir (119).

Kanserin histolojisi ve derecesi preoperatif dönemde tanısız küretaj ile belirlenebilirken, tümörün myometrial invazyon derinliği ancak görüntüleme yöntemleri ile veya postoperatif histopatolojik incelemelerle değerlendirilebilmektedir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazları, tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik derecesi ile doğru orantılıdır (3).

Vargas ve arkadaşları National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) metaanalizinde 1988 ve 2010 yılları arasında endometrium kanseri tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Grade 1-2 histoloji , < %50 'den az myometrial invazyon, <2cm tümör çapı olanlar düşük riskli grup olarak, bu kriterleri sağlamayanlar yüksek riskli grup olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi olarak evrenmiş ve endometrium kanseri tanısı almış 19,329 kadının 4095(%21,1) hasta düşük risk grubunda, 15,234(%78,9) hasta yüksek risk grubunda sınıflandırılmıştır. Bu hastalardan 1035 (%5,3)'inde lenf nodu tutulumu tespit edilmiştir. Lenf nodu tutulumu düşük riskli grupta %1,4, yüksek riskli grupta %6,4 bulunmuştur. Bu analizden myometrial invazyon çıkarıldığında, lenf nodu tutulumu düşük riskli grupta %2,4, yüksek riskli grupta %10,4 olarak değerlendirilmiştir (120). Çalışmamızda post-op dönemde lenf nodu tutulumu olmayan gruba göre lenf nodu tutulumu olan grubun MRG'deki kitle boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001). MRG'deki tümör boyutu 45 mm olarak cut off değer alındığında lenf nodu tutulumu ile belirgin ilişki bulundu.

Mahdi ve arkadaşları 1988- 2007 yılları arasında uterusu sınırlı endometrioid tip endometrium kanseri tanısı alıp , cerrahi olarak tedavi edilen 19,692 hastayı incelemişlerdir. Tümör boyutu <2 cm olanların sadece %2,7 'sinde , 2-5 cm arası olanların % 5,8'nde , >5 olanların ise % 11,1 inde lenf nodu metastazı olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca tümör boyutu >5 cm olanların belirgin bir farkla kötü prognoz, hayatta sağkalımla ilişkili olduğunu (P=0,0002), diğer yandan tümör boyutu 2-5 arası olanlar ile ≤2 cm olanlar arasında prognoz ve sağkalım arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuşlardır (P=0,25) (121).

Doll ve arkadaşları 2005-2012 yılları arasında cerrahi olarak evrenmiş stage I ve yüksek gradeli (grade 3 endometrioid tip ve diğer histolojik tipler) 208 endometrium kanseri tanısı almış kadını retrospektif olarak araştırmışlardır ve alt uterin segment tutulumu olan ve tümör boyutu >2 cm 'den büyük olanların pelvik lenf nodu tutulumu ile belirgin ilişkili olduğunu göstermişlerdir , ancak rekürren ile ilişki tespit etmemişlerdir (122).

Canlorbe ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada 2001-2012 yılları arasında erken evre endometrium kanseri tanısı almış ve cerrahi olarak tedavi edilmiş 633 kadını incelemişlerdir. Düşük riskli endometrium kanseri olanlarda tümör boyutunun lenf nodu metastazı ve hastalıksız sağkalım ile belirgin ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Düşük riskli endometrium kanseri olan olgularda tümör boyutu ≥35 mm cut off değer alındığında lenf nodu metastazında artış (P=0,03) ve hastalıksız sağkalımda azalma (P=0,005) olduğunu ortaya koymuşlardır (123). Bizim çalışmamızda da MRG'deki kitle boyutu <33,5 mm olan gruba göre ≥33,5 mm olan grubun da ortalama hastalıksız yaşam süresi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001). Başka bir ifade ile MRG'deki kitle boyutu <33,5 olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

Ytre-Hauge ve arkadaşları Nisan 2009 – Kasım 2013 yılları arasında histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısı alıp, preoperatif olarak MRG yapılan 212 hastayı Temmuz 2014' e kadar takip etmişlerdir. (Ortalama takip süresi 25 ay). Çalışmalarında preoperatif MRG'deki tümör boyutu ile cerrahi evreleme parametreleri (derin myometrial invazyon,

servikal stromal invazyon ve metastatik lenf nodu) arasındaki ilişkiyi ve tümör boyutunun prognoz üzerine olan etkisini incelemişlerdir. MRG'deki tümör boyutunun anteroposterior çapının (>2 cm) derin myometrial invazyon için bağımsız bir faktör olduğunu ve tümörün karinokaudal boyutunun (>4 cm) lenf nodu metastazı için bağımsız bir faktör olduğunu tespit etmişlerdir. MRG'deki tümörün anteroposterior çapı >2cm ve kariokaudal çapı >4 cm olmasının kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (124).

Bizim çalışmamızda olguların medyan MRG'deki kitle boyutu 27 mm olup, %38,1'inde myometrial invazyon görülmezken %25'inde %50'den az, %36,9'unda ise %50'den fazla oranda invazyon mevcuttu. Olgularımızın %13,8'inde post-operatif lenf nodu tutulumu olup, %10'unda post-op dönemde myometrial invazyon görülmezken %45'inde %50'den az, %45'inde ise %50'den fazla oranda invazyon mevcuttu. Myometrial invazyona göre medyan kitle boyutlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, MRG'deki kitle boyutu ≥ 33 mm olanlarla %50 den fazla myometrial invazyon görülenler arasında güçlü ilişki bulundu. İnvazyon görülmeyen gruba göre %50'den az invazyon ve %50'den fazla invazyon görülen grupların MRG'deki kitle boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Evre ile MRG'deki kitle boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı.

Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutu önemli bulundu. Nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede MRG'deki kitle boyutuna ilişkin cut off değeri 33,5 mm olup bu noktadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla; %73,0; %74,0; %45,8 ve %90,1 olarak saptandı.

2013'te Todo ve arkadaşlarının preoperatif MRG yapılan ve ardından lenfadenektomiye de içeren cerrahisi yapılan 327 endometrium kanseri hastasında yaptıkları çalışmada, tümörün MRG 'deki üç boyutun ortalaması alınarak tümör volümü hesaplanmış ve postoperatif lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki incelenmiştir. Lenf nodu tutulumu %14,2 olarak tespit edilmiş olup, endometrial biyopsideki yüksek grade histoloji, volüm indeksi, MRG'deki büyümüş lenf nodları ve preoperatif serum CA-125 düzeylerinin lenf nodu metastazı ile belirgin ilişkili olduğu saptanmıştır (6).

Yapılan çalışmalarda endometrium kanseri hastalarında preoperatif CA-125 seviyesi için cut off değeri 20 IU/ml olarak bulunmuştur (8, 125, 126). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olup ortalama CA-125 düzeyi 20 IU/ml olarak saptandı. Ayrıca yapılan çalışmalarda preoperatif artmış CA-125 seviyeleri, ileri evre hastalık, yüksek grade, derin myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, kötü prognoz ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (96, 126, 127, 128, 129, 130).

Hsieh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada multivaryan analizler lenf nodu metastazının yüksek serum CA-125 düzeyleri üzerinde en önemli etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. 40U/ml 'nin üzerindeki CA-125 düzeyleri, endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde tüm pelvik ve paraaortik lenfadenektomi için endikasyon olarak alınabileceği sonucuna varılmıştır. CA-125 değeri >40 IU/ml olmasının lenf nodu metastazı açısından duyarlılığı %78-81 olarak tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da evre ile CA-125 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı.

Yapılan çalışmalarda artmış CA-125 seviyeleri ile derin myometrial invazyon arasında belirgin ilişki saptanmış olup (128, 129), bizim çalışmamızda CA-125 düzeyleri ile myometrial invazyon derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Yine yapılan birçok çalışmada artmış CA-125 seviyelerinin lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (95, 96, 129). Bizim çalışmamızda da lenfovasküler tutulumu olmayan gruba göre lenfovasküler tutulumu olan grubun medyan CA-125 ve MRG'deki kitle boyutları istatistiksel anlamli olarak daha yüksekti.

2014 'te Nikolaou ve arkadaşları 1995-2010 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle tedavi almış, preoperatif CA-125 düzeyleri ölçülmüş 99 hastayı araştırmışlardır. Erken evre hastalıkta CA-125 değeri ortalama 35 IU/ml, ileri evre hastalıkta ise ortalama değeri 54 IU/ml olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada preoperatif CA-125 düzeylerinin sağ kalım üzerinde bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (131).

Daha önce yapılan çalışmalarda da preoperatif CA-125 düzeyinin tedavi sonrası hastaliksız ve hastalıklı sağ kalım ve nüks için bağımsız bir faktör olduğu ve artmış CA-125 seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (95, 96, 129). Bizim çalışmamızda nüks görülen ve nüks görülmeyen grupları ayırt etmede CA-125'e ilişkin cut off değeri 35,5 IU/mL olup, CA-125 düzeyi <35,5 IU/ml olan grubun prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür.

Endometrium kanserinin tanı anındaki yaş aralığı 45-74 olup, ortalama görülme yaşı 62'dir (44). Çalışmamızda da ortalama yaş 60,3±11 olarak bulunmuştur.

Endometrium kanseri saptanın olgularda ilk tanı anında %67,5 inde hastalık uterusu sınırlıdır ve beş yıllık sağkalım oranları %95,3 tür (44). Çalışmamızda tüm olgular içerisinde 1-3 ve 5-yıllık kümülatif hastaliksız yaşam olasılıkları sırasıyla; %89,8; %79,4 ve %72,2 olup olguların ortalama hastaliksız yaşam süreleri 66,7 ay olarak saptandı.

Olgu grubumuzun histopatolojik sonuçlarına baktığımızda; çalışma popülasyonunun % 73,8'i endometrioid tip, % 26,2'si endometrioid dışı tip olarak saptandı. Bu bulgu literatür ile uyumlu olup, yapılan çalışmalarda endometrioid tip oranı %75 ve %94 arasında değişim göstermektedir.

Literatüre bakıldığında endometrial karsinomlarda lenfovasküler alan invazyonu oranı %5 ile %42 arasında değişmektedir (132). Bizim çalışmamızda da lenfovasküler alan invazyonu %21,3 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Briet ve arkadaşları, 609 endometrial adenokarsinom vakasını düşük ve yüksek risk gruplarına ayırarak lenfovasküler alan invazyonu ve rekürrens ilişkisi açısından değerlendirilmişlerdir. Yapılan multivaryant analizde lenfovasküler alan invazyonu varlığında 2,6 kez rekürrens gelişme ihtimalinin arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak endometrium kanserinin bütün evrelerinde lenfovasküler alan invazyonu varlığının rekürrensi öngörmede ve nodal metastaz riskini belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (132). Hachisuga ve arkadaşları 303 vaka içeren çalışmalarında lenfovasküler alan invazyonu olan ile olmayan grup arasında sağkalım açısından bir fark saptamamıştır (133). Çalışmamızda lenfovasküler tutulumu olmayan gruba göre lenfovasküler tutulumu olan olguların ortalama hastaliksız yaşam süresi istatistiksel anlamli olarak daha düşüktü. Başka bir ifade ile lenfovasküler tutulumu olmayanların prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

Grade, önemli prognostik faktörler olan myometriyal invazyon ve lenf nodu tutulumu için önemli bir belirleyicidir. Tümörün differansiyasyon derecesi azaldıkça derin myometriyal

invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, lokal nüks ve uzak metastaz riski artmaktadır (81).

2014'te Andreano ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında endometrioid adenokarsinom subtiplerinin dağılımı, grade 1 %25-78, grade 2 %9-49, grade 3 %9-35 oranlarında saptanmıştır (134). Bu çalışmada tüm non-endometrioid tip olgular grade 3 kabul edilmiş olup bu veriler çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir.

Preoperatif biyopsi materyalindeki tümör grade prognostik parametre olmanın yanında operasyon şeklinin belirlenmesinde de önemlidir. Bu nedenle biyopsi materyali ile postoperatif doku materyali arasındaki grade uyumunu araştırmak önemlidir. Olgularımızın pre-operatif grade dağılımı ile post-op grade dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Cresman ve arkadaşları 153 grade 1 tümörü olan 180 hastanın %3'ünde pelvik , %2 'sinde paraaortik lenf nodu pozitifliği olduğunu göstermişlerdir ayrıca grade 2 olan 288 hastanın %9 unda pelvik ,%14 'ünde paraaortik lenf nodu pozitifliğini tespit etmişlerdir (12). Yani grade ile ileri evre arasında belirgin ilişki olduğu bilinmektedir. Histolojik grade III adenokarsinom ve endometrioid adenokarsinom dışı diğer alt tiplerde prognoz kötü olup bu grupta yer alan hastaların %50'den fazlasında tanı anında hastalık evre Ib ya da daha ileridir (65,80). Çalışmamızda evre ile pre-operatif grade arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, evre ile post-op grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptandı. Post-operatif grade'e göre hastalısız sağkalım oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup Grade I ve Grade II'ye göre Grade III'ün ve Grade I'e göre Grade II'nin prognozunun daha kötü olduğu görüldü.

Çalışmamızda MRG'deki tümör boyutu, TVS'deki endometrium kalınlığı ve CA-125 ile derin myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, nüks oranları, sağkalımla ilişkisi arasında belirgin ilişki tespit ettik. Preoperatif görüntüleme ile belirlenen evreye göre cerrahi tedavi planı değişebilmektedir. Dolayısıyla endometrium kanseri olgularında prognoz ve sağkalım çalışmaları, ayrıca preoperatif evrelemenin doğru bir şekilde saptanması önemlidir.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri endometrial biyopsi sonrasında yapılan MRG görüntülemesinde tümör boyutunda küçülme olmuş olabileceği veya tümör boyutunun ölçülebilen çaplarında değişiklik saptanabileceğidir. Çalışmamızda tümör boyutu sagittal ve paraaksiyal olmak üzere farklı iki çapta ölçülmüş olup, tümör volumü hesaplanamamıştır. Literatürde tümör boyutu ile ilgili de anlamlı çalışmalar olup ileride başka çalışmalarla optimal tümör boyutu için cut off değer belirlenebilir, tümör boyutu ve CA-125 düzeyi başka araştırmalarla desteklenebilir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Endometrium kanseri, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanserdir. Bu kadar sık görülmesine rağmen diğer kanserlerden farklı olarak endometrium kanserinde etkili bir tarama yöntemi yoktur, buna ek olarak erken tanıda sensitivitesi ve spesifisitesi yüksek bir görüntüleme yöntemi ve tümör belirteci kesin olarak kullanıma girememiştir. Endometrium kanserinin cerrahi öncesi evrelemede MRG, tüm dünyada kullanımını giderek yaygınlaşan bir modalite olup cerrahi yöntemin planlamasında önemlidir.

Çalışmamızda preoperatif MRG'deki tümör boyutunun derin myometrial invazyon, lenf nodu metastazını öngörmedeki yerini ve endometrium kanseri için güçlü bir prognostik faktör olduğunu gösterdik. Çalışmamızda myometrial invazyonu ve nüksü öngörmede MRG'deki kitle boyutu için cut off değerini 33 mm, lenf nodu tutulumunu öngörmede kitle boyutu için cut off değerini 45 mm olarak bulduk.

Hem erken tanıya sağlayabileceği katkı, hem de ileri evrelerde cerrahi sonrası tekrarlama riski yüksek olabilecek hastaların izleminde kullanılacak tümör belirteci ihtiyacı son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Çalışmamızda CA-125 cut off değerini 33 IU/mL olarak ele aldığımızda derin myometrial invazyon, artmış nüks oranı, ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olarak bulduk. Fakat başta over kanserinde daha çok kullanılan bir belirteç olması aynı zamanda overe spesifik bir molekül olmayıp, diğer jinekolojik ve non-jinekolojik hastalıklarda da artması nedeniyle etkinliğinin düşük olduğu bilinmektedir Bu sonuçlara göre, CA-125 moleküllerinin endometrium kanserinin erken zamanda saptanmasında ve operasyon öncesi yapılan MRG'deki tümör boyutunun yüksek riskli hastaların operasyon öncesinde tespitinde başarılı olabileceği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Cancer facts and figures. American Cancer Society, 2006.
2. Beddy P, O'neill AC, Yamamoto AK, et al. FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Added Benefits of MR Imaging, *Radiographics* 2012; 32: 241-255.
3. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, et al. Myometrial Invasion In Endometrial Cancer: Diagnostic Performance Of Diffusion-Weighted MR Imaging at 1.5-T. *Eur Radiol* 2010; 20: 754–762.
4. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*.2013;266:717-740.
5. Shah C, Johnson EB, Everett E, et al. Does size matter?Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*.2005;99:564-570.
6. Todo Y,Watari H, Okamoto K, et al. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer.*Gynecol Oncol*. 2013;129:472-477.
7. Todo Y, Choi HJ, Kang S, et al. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan-Korea cooperative study.*Gynecol Oncol*. 2013;131:294-298.
8. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.
9. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?*Gynecol Oncol* 2002;86(1):28-33.
- 10.Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
- 11.Diefenbach CS, Shah Z, Iasonos A. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):435-42.
- 12.Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Oct;83 Suppl 1:79-118.
- 13.Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL (2012) Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 119:110–117.
- 14.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.

15. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
16. 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.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
18. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158.
19. Bandera EV, Williams MG, Sima C, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1117.
20. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE et al. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Research* 1991; 51: 568-572.
21. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
22. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640.
23. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008 Aug 5;99(3):434-41.
24. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004 Feb 10;108(4):613-9.
25. Schottenfeld D: Epidemiology of the endometrial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23:151.
26. Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417.
27. Barrett RJ, Harlan LC, et al. Endometrial cancer: Stage at diagnosis and associated factors in black and white patients. *Am j Obstet Gynecol* 1995; 173:414-423.
28. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23:4609.

29. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95.
30. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009 Apr;10(4):400-8.
31. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, Pettinger M, Lane DS, Lessin L, Yasmeen S, Singh B, Khandekar J, Shikany JM, Satterfield S, Chlebowski RT. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007 Oct 17;99(20):1534-43.
32. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a metaanalysis. *BJOG*. 2009;116(13):1697-705.
33. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998 Jun 10;76(6):784-6.
34. 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.
35. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:263.
36. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006 Nov 1;119(9):2142-7.
37. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Apr;186(4):651-7.
38. 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.
39. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:933.
40. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
41. 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.
42. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:145.

43. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460.
44. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on 01 jun 2015).
45. 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.
46. 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.
47. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:678.
48. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197.
49. 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.
50. Goodman A, Zukerberg LR, Rice LW, et al: Squamous carcinoma of the endometrium: A report of eight cases and a review literature, *Gynecol Oncol*, 1996;61:54.
51. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
52. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338.
53. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555.
54. Dash RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). *Acta Cytol* 2001; 45:835.
55. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Rabbitt C, Chi DS, Soslow RA, Abu-Rustum NR. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Mar;202(3):278.1-6. Epub 2009 Dec 22.
56. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* 2010 Dec;94(7):2720-5.
57. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114:409.

58. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1025-1036.
59. Karlsson B., Granberg S., Wikland M., et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1488-1494.
60. Guner H, Kuruoglu U. *Jinekolojik onkoloji*, 2010;14(4)243-259.
61. Arko D., Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med* 2000; 19:639-64375.
62. Randall T.C., Kurman R.J. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-440.
63. Tarhan N.Ç., Aslan H. *Jinekolojik kanserlerde bilgisayarlı tomografi*. In: Ayhan A, ed. *Jinekolojik Onkoloji*: Güneş Publishing, 2012.
64. Akin O., Mironov S., Pandit-Taskar N., Hann L.E. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:167-182.
65. Freeman S, Aly MA, Kataoka MY et al. The Revised FIGO Staging System For Uterine Malignancies: Implications For MR Imaging. *Radiographics* 2012; 32:1805-1827.
66. Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, et al. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:545-55.
67. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-8.
68. Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986;10:568-576.
69. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:283.
70. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F ve ark. Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P (eds): *World Health Organization Classification of Tumours*, Lyon, IARC Press, 2003, p 221.
71. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB ve ark. Uterine serous carcinoma: A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600.
72. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K ve ark. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006; 94:642.

73. Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F et al. Diagnostik Value Of Pelvic MRI For Assesment Of The Depth Of Myometrial Invazyon And Cervikal Involvement In Endometrial Cancer: Comparasion Of New Versus Old FIGO Staging. *Iran J Radiol.* 2012; 9: 202-208.
74. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship Between Surgical-Pathological Risk Factors And Outcome In Clinical Stage I And II Carcinoma Of The Endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991;40: 55–65.
75. Kato T, Watari H, Endo D et al. New Revised FIGO 2008 Staging System For Endometrial Cancer Produces Better Discrimination In Survival Compared With The 1988 Staging System. *Journal of Surgical Oncology* 2012; 106: 938–941.44.
76. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
77. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
78. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GDJ, O'brien PC, Naessens JM. Evaluation Of Unfavorable Histologic Subtypes In Endometrial Adenocarcinoma. *Am J. Obstet Gynecol* 162: 418-26.
79. Jonathan SB, Hacker NF. Uterin Cancer. *Practical Gynecologic Oncology*, Second Edition, Williams & Wilkins, 1994; 285-319.
80. Frei KA, Kinkel K. Staging Endometrial Cancer: Role Of Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 850–855.
81. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carsinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:655-659.
82. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al: Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001;97:725.
83. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
84. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794.
85. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006; 24:4783-91.
86. Zaino RJ, Davis ATL, Ohlsson-Wilhelm BM, et al. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarsinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:312-319.

87. Zigelboim I, Schmidt AP, Gao F, Thaker PH, Powell MA, Rader JS, Gibb RK, Mutch DG, Goodfellow PJ. ATR mutation in endometrioid endometrial cancer is associated with poor clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2009 Jul 1;27(19):3091-6.
88. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994 Apr;53(1):84-92.
89. Peiró G, Mayr D, Hillemanns P, Löhrs U, Diebold J. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):227-87.
90. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003 Dec 1;98(11):2368-77.
91. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000 Oct;79(1):79-85.
92. Scambia G, Gadducci A, Benedetti-Panici P ve ark. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54: 292-7.
93. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA ve ark. The value of serum CA 125 and the association Ca 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20: 315-7.
94. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1265.
95. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585.
96. Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:1501.
97. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010; 118:283.
98. Pastner B, Orr JW, Mann Wj. Use of serum CA-125 measurements in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:427-9.
99. Niloff JM, Klug TL, Schaetr E, Zurawski VR Jr. Elevation of serum CA -125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endoservix. *AM J Obstet Gynecol* 1984;148:1057-8.
100. Soper J, Berchuck A, Olt G. Preoperative elevation of serum CA-125, TAG 72 and 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1204-9.

- 101.Lo S, Cheng D, NG T. Prognostic significance of tumor markers in endometrial cancer Tumor Biol 1997; 18:241-9.
- 102.Price F , chambers S, Carcanoğlu M. CA-125 may not reflect disease status in patients uterin seros carcinoma . Canver 1998; 82: 1720-5.
- 103.Pastner B , Mann WJ ,Cohen H. Predictive value of preoperative serum CA-125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinom. Am J Obstet Gynecol 1988;158: 399-402.
- 104.Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN ve ark. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a Gynecologic Oncology Group Study). Cancer 1987;60: 2035–41.
- 105.Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B ve ark. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. Gynecol Oncol 2005; 99: 689–95.
- 106.Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early endometrial carcinoma:Randomised clinical trial. J Nat Cancer Inst 2008;100: 1707-1716.
- 107.Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet 2009;373:125-136.
- 108.Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT ve ark. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. Gynecol Oncol 1996; 61:189.
- 109.Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Oct 1;48(3):779-90.
- 110.Vaidya AP, Littell R, Krasner C, Duska LR. Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. Int J Gynecol Cancer 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:267-72.
- 111.Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. Am J Obstet Gynecol 2011; 204:466.
- 112.Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(2):269-73.
- 113.Frumovitz M, Singh DK, Meyer L. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2004;95(3):463–8., Mohan DS, Samuels MA, Selim MA. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1998;70(2):165-71.

114. Doğan NU, Güngör T, Özgü E. Erken Evre Endometrium Kanserinde Lenfadenektominin Yeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2008;3(1):53-8.).
115. Shen S-H, Chiou Y-Y, Wang J-H, et al. Diffusion-Weighted Single-Shot Echo-Planar Imaging With Parallel Technique In Assessment Of Endometrial Cancer *AJR* 2008; 190: 481-488.
116. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):401-8.
117. Karlsson B, Granberg S, Wikstrand M, et al: Transvaginal Ultrasonography of the Endometrium in Women with Postmenopausal Bleeding- A Nordic Multicenter Study. *Am J Obstet-Gynecol* 1995; 172(5):1488-94.
- 118 . Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Hodcock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506–19.
119. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, et al. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:294–9.
120. Vargas, R., J. A. Rauh-Hain, J. Clemmer, R. M. Clark, A. Goodman, W. B. Growdon, J. O. Schorge, M. G. Del Carmen, N. S. Horowitz and D. M. Boruta, 2nd. "Tumor Size, Depth of Invasion, and Histologic Grade as Prognostic Factors of Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer: A Seer Analysis." *Gynecol Oncol* 133, no. 2 (2014): 216-20.
121. Mahdi, H., A. R. Munkarah, R. Ali-Fehmi, J. Woessner, S. N. Shah and M. Moslemi-Kebria. "Tumor Size Is an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis and Survival in Early Stage Endometrioid Endometrial Cancer." *Arch Gynecol Obstet* 292, no. 1 (2015): 183-90.
122. Doll, K. M., J. Tseng, S. A. Denslow, A. N. Fader and P. A. Gehrig. "High-Grade Endometrial Cancer: Revisiting the Impact of Tumor Size and Location on Outcomes." *Gynecol Oncol* 132, no. 1 (2014): 44-9.
123. Canlorbe, G., S. Bendifallah, E. Laas, E. Raimond, O. Graesslin, D. Hudry, C. Coutant, C. Touboul, G. Bleu, P. Collinet, A. Cortez, E. Darai and M. Ballester. "Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study." *Ann Surg Oncol*, (2015).
124. Ytre-Hauge, S., Husby, J. A., Magnussen, I. J., Werner, H. M., Salvesen, O. O., Bjorge, L., Haldorsen, I. S. (2015). Preoperative tumor size at MRI predicts deep myometrial invasion, lymph node metastases, and patient outcome in endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*, 25(3), 459-466.

125. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-447.
126. Yildiz A, Yetimallar H, Kasap B et al. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;164:191-195.
127. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1097-1102.
128. Goksedef BP, Gorgen H, Baran SY, Api M, Cetin A. Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:844-850.
129. Chen YL, Huang CY, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Ho CM. Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:397-402.
130. Yoo SC, Yoon JH, Kim WY et al. Premenopausal early-stage endometrial carcinoma patients with low CA-125 levels and low tumor grade may undergo ovary-saving surgery. *J Gynecol Oncol* 2009;20:181-186.
131. Nikolaou, M., H. P. Kourea, V. Tzelepi, G. Adonakis, C. D. Scopa, V. Tsapanos, D. Kardamakis, C. Kalofonos and G. Decavalas. "The Prognostic Role of Preoperative Serum CA 125 Levels in Patients with Endometrial Carcinoma." *J BUON* 19, no. 1 (2014): 198-202.
132. Briet JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW. Lymphovascular space involvement: An independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 Mar;96(3):799-804
133. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, Iwasaka T, Kawarabayashi T, Sugimori H, Mori M. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer* 1999 Nov 15;86(10):2090-7 .
134. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, et al. MR Diffusion Imaging For Preoperative Staging Of Myometrial Invasion In Patients With Endometrial Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1327–1338.