

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA, PREOPERATİF TÜMÖR
MARKERLARI VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN 5 YILLIK SAĞ
KALIMI ÖNGÖRMEDE ROLÜ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şener TAFLAN

TRABZON - 2019

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA, PREOPERATİF TÜMÖR
MARKERLARI VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN 5 YILLIK SAĞ
KALIMI ÖNGÖRMEDE ROLÜ VAR MIDIR?**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şener TAFLAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cavit KART

TRABZON - 2019

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yüksek enerjisiyle yoluma ışık tutan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Cavit KART'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU' na; Sn. Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN' e, Sn. Prof. Dr. Turhan ARAN' a ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ' e ;

Aynı çalışma ortamını paylaştığım, iyi ve zor günleri birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, teknisyenlerimize ve tüm personelimize;

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren, hep yanımda olan, aile olmanın değerini her geçen gün daha da hissettiren ailem ve sevgili eşime, bu süreçte bana motivasyon kaynağı olan biricik oğluma ve kızıma en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şener TAFLAN

Trabzon, 2019

ÖZET

Endometrium Kanserli Olgularda, Preoperatif Tümör Markerları (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP) ve Bilgisayarlı Tomografinin 5 Yıllık Sağ Kalımı Öngörmede Rolü Var Mıdır?

Amaç: Bu çalışmada amaç, endometrium kanserli olgularda preoperatif bakılan tümör belirteçlerinin ve bilgisayarlı tomografinin, olguların 5 yıllık sağkalımını öngörmedeki yerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif klinik laboratuvar bir araştırma niteliğindedir ve 01 Ocak 2009 – 01 Ocak 2014 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ameliyat edilen ve cerrahi sonrası takibi tarafımızca yapılan, erken evre endometrium kanserli olgular değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların demografik verileri (yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, ek hastalıklar vb), preoperatif tümör belirteçleri(CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP), bilgisayarlı tomografi sonuçları ve patoloji spesmeninin histopatolojik tipi, servikal tutulumu, myometrial invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu, cerrahi evresi, operasyon özellikleri gibi klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm veriler SPSS ortamına girilip, bu faktörlerin beş yıllık sağ kalımı öngörmede etkilerinin olup olmadığını belirlemede tanımlayıcı istatistikler, Ki-kare testi, Student-T testi ve Cox Regresyonu gibi uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Endometrium kanseri tanısı 108 olgudan, 87 (%80,6) hastanın yaşadığı, 21 (%19,4) hasta ise eksitus olmuştur. Ortalama yaşam süresi 76 ay olup, ölen vakalarda ortalama ölüm süresi 28 aydır. Myometrial invazyonun erken evre endometrium kanserinde prognozu etkilemediği gözlemlendi. Uterin seroza tutulumu ($p<0,001$), servikal invazyon ($p=0,032$), lenf nodu metastazı ($p<0,001$), adneksiyal tutulumun ($p<0,011$), peritoneal sitoloji pozitifliği ($p<0,001$) de istatistiksel olarak prognozda etkili faktörlerdendir. Histolojik tiplendirmede ve nükleer grade sağkalım üzerine etkilidir. Histolojik grade sağkalıma etkisi yoktu. İleri evre de olan hastaların daha az yaşadığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Yaş ($p=0,228$) ve lenfovasküler tutulum (0,153) ile ilgili değerlendirmede sağkalımı öngörmede anlamlı korelasyon saptanmadı. Kemoterapi sağkalımı öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Radyoterapi ve vajinal brakiterapinin sağkalım üzerine etkili olmadığı tespit edildi. CA 15-3 sağkalımı öngörmede prognostik belirteç olarak saptandı, diğer bakılan kanser markerları anlamlı sonuç vermedi. CA 125 değeri yaş ve VKİ ile karşılaştırıldığında anlamlı prognostik gösterge olduğunu saptadık ($p=0,044$). Preoperatif BT nin erken evre tümörlerde prognostik gösterge olamayacağı($p=0,125$), ileri evrede anlamlı olabileceğini belirledik ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre tümör belirteçleri ve preoperatif bilgisayarlı tomografi kullanımı endometrium kanserli ileri evre olgularda cerrahi öncesi değerlendirirken sağkalımı öngörmede önemli olduğu çıkarımına vardık. CA 15-3 yüksekliği, erken evre endometrium kanserinde prognostik göstergedir. Erken evre endometrium kanserli olgularda preoperatif tomografi, CA 125, CA 19-9, CEA ve AFP'nin prognoz üzerine çok da etkili olmadığını belirtmek isteriz.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, CA 125, Endometrium kanseri,
Kanser belirteçleri.



SUMMARY

Do Preoperative Tumor Markers (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP) and Computed Tomography Play a Role in Predicting 5-Year Survival in Endometrial Cancer? Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Trabzon, 2019

Objective: The aim of this study was to investigate the role of preoperative tumor markers and computed tomography in predicting 5-year survival in patients with endometrial cancer.

Material and Methods: This study is a retrospective clinical laboratory study and early stage endometrial carcinoma patients who were operated between January 1, 2009 - January 01, 2014 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and postoperative follow-up were evaluated. Demographic data of the patients (age, body mass index, gravida, parity, comorbid diseases etc.), preoperative tumor markers (CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP), computed tomography results and histopathological type of pathology specimen, cervical involvement, degree of myometrial invasion, lymph node involvement, surgical stage, clinical and pathological features such as operation characteristics were evaluated retrospectively. All data were analyzed by using statistical methods with SPSS program such as descriptive statistics, chi-square test, Student-T test and Cox Regression for determining the effect of these factors on predicting 5-year survival.

Results: The patients whom endometrial cancer were 108 patients and 87 patients (80.6%) alive, 21 (19.4%) patients were died. The mean time of life was 76 months and the mean time of death was 28 months. The mean age of the patients was 66.2 years \pm 9.9 years. When the cases were evaluated according to body-mass index (BMI), the mean BMI was 31.7 kg / m² \pm 5.2 kg / m². 101 (93.5%) of the patients presented with postmenopausal bleeding. Myometrial invasion did not affect prognosis in early stage endometrial cancer. We found that myometrial thickness was a significant prognostic marker when evaluated with preoperative CT 125 and preoperative CT. Uterine serosa involvement (p <0,001), cervical invasion (p = 0,032), lymph node metastasis (p <0,001), adnexial involvement (p <0,011), peritoneal cytology positivity (p <0,001) are also effective factors in prognosis. Histological grade didn't affected on survival. Histological type and nuclear grade affect on survival. We observed that the patients with advanced stage had less life and this condition was statistically significant (p <0.001). Age (p = 0.228) and lymphovascular involvement (p=0,153) related to assessment in predicting survival was no significant correlation. Chemotherapy was found to be significant in predicting survival (p <0.001). Radiotherapy and vaginal brachytherapy were not effective on survival. CA 15.3 was found to be a prognostic marker in predicting survival, and other cancer markers were not significant in early satage endometrial carcinoma. We found that CA 125 was a significant prognostic indicator compared to age and BMI (p = 0.044). We found that preoperative CT could not be a prognostic indicator in early stage tumors (p = 0.125) and could be significant in advanced stage (p <0.001).

Conclusion: According to the results of our study, we conclude that tumor markers and preoperative computed tomography are important in predicting survival in patients with advanced stage endometrial cancer. CA 15-3 elevation is a prognostic marker in early stage endometrial cancer. We suggest that preoperative tomography, CA 125, CA 19-9, CEA and AFP are not effective on prognosis in patients with early stage endometrial cancer.

Key Words: CA 125, Computed tomography, Endometrial carcinoma, Tumor markers.



İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|--|----------|
| ÖNSÖZ | I |
| ÖZET..... | II |
| SUMMARY | IV |
| İÇİNDEKİLER | VI |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | VII |
| TABLolar DİZİNİ | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | IX |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Terminoloji | 3 |
| 2.2. Sınıflandırma | 3 |
| 2.2.1. Klinikopatolojik Sınıflama | 3 |
| 2.2.2. Histopatolojik Alt Tipleri..... | 4 |
| 2.3. Evreleme | 5 |
| 2.4. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.5. Risk Faktörleri | 8 |
| 2.6. Klinik Özellikler | 12 |
| 2.7. Tanı | 13 |
| 2.8. Klasifikasyonlar | 17 |
| 2.9. Endometrium Kanserinde Yayılım | 21 |
| 2.10. Cerrahi- Patolojik Evreleme | 22 |
| 2.11. Endometriyal Karsinomda Prognostik Belirteçler | 25 |
| 2.12. Endometrium Kanserinde Tedavi | 28 |
| 2.13. Endometriyum Kanserlerinde Kanser Markerları ve Tomografi Özellikleri | 35 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 37 |
| 4. BULGULAR | 40 |
| 5. TARTIŞMA | 58 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 73 |
| 7. KAYNAKLAR | 76 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|----------------|--|
| AFP | : Alfafetoprotein |
| AJCC | : American Joint Committee on Cancer |
| BLPLD | : Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| CA 125 | : Karbohidrat Antijen 125 |
| CA15-3 | : Karbohidrat Antijen 15-3 |
| CA 19-9 | : Karbohidrat Antijen 19-9 |
| CEA | : Karsinoembriyonik Antijen |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| E2 | : Östrojen |
| FIGO | : International Federation of Obstetrics And Gynecology |
| HT | : Hipertansiyon |
| İORT | : İntraoperatif Radyoterapi |
| ICD | : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| LN | : Lenf Nodu |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| PALND | : Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu |
| PET-BT | : Pozition Emision Tomografi |
| PG | : Progesteron |
| PMK | : Post menopozal kanama |
| TVUSG | : Transvajinal Ultrasonografi |
| TAH-BSO | : Total Abdominal Histerektomi- Bilateral Salpingooferektomi |
| TLH | : Total Laparoskopik Histerektomi |
| UPSC | : Uterin Papiller Seröz Karsinom |
| USG | : Ultrasonografi |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| WHO | : World Health Organization |

TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Tablo 1. Endometrium Kanserinin Uluslararası Hastalık Kodları (ICD), ICD-Kodları ¹⁰ | 3 |
| Tablo 2. Klinik, Patolojik ve Yaygın Moleküler Genetik Korelasyonlar Dahil Olmak Üzere Epitel Endometrial Kanserin Dualistik Sınıflandırması ¹² | 17 |
| Tablo 3. Endometrial Kanserin Histopatolojik Sınıflandırması (WHO 2014) ⁴⁶ | 18 |
| Tablo 4. Endometrioid ve Seröz Karsinomun Dört Genomik Sınıflamanın Özellikleri..... | 19 |
| Tablo 5. Endometrial Kanser Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması | 19 |
| Tablo 6. Sık Görülen Epitel Endometrial Karsinom Tiplerinin Klinikopatolojik ve Moleküler Özellikleri..... | 20 |
| Tablo 7. FIGO Tarafından 2009 Yılında Yeniden Düzenlediği Cerrahi Evreleme Sistemi 57 ile AJCC Tarafından Ocak 2018’ te Güncellediği TNM Evreleme Sistemi | 24 |
| Tablo 8. Risk Skalasını Düşük, Orta, Yüksek-Orta, Yüksek, İleri ve Metastazik Olarak 6 Grup Olarak Sınıflamışlardır | 25 |
| Tablo 9. FIGO Evresi Dışında Endometrial Karsinomda Prognostik Değişkenler ⁵⁹ | 26 |
| Tablo 10. Endometrial Kanserin Her Aşaması İçin FIGO Evrelemesine Göre Tedavi Seçenekleri Gösterilmektedir | 31 |
| Tablo 11. FIGO Evrelerine Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları ve Tedavi Seçenekleri Belirtilmiştir..... | 32 |
| Tablo 12. Kanser Markerlarının Referans Aralığı..... | 38 |
| Tablo 13. Olguların Yaş, Gravida, Parite, VKİ, Menstrual Düzen Yönüyle Değerlendirilmesi | 40 |
| Tablo 14. Olguların HT, DM, Kronik Akciğer Hastalığı, Guatr, Sigara Kullanımı, PMK Hakkında Değerlendirilmesi..... | 41 |
| Tablo 15. Olguların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP Değerleri..... | 41 |
| Tablo 16. Patoloji Sonucuna Göre Belirli Özelliklerin Hasta Sayısı ve Yüzdesi Yönünden Gösterildi | 42 |
| Tablo 17. Cerrahi Sonrası Tedavi Dağılımı | 48 |
| Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri ve Bu Özelliklerin Sağkalıma Etkilerin Karşılaştırılması | 49 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Endometrium Kanseri Evre IA ve IB'nin Görünümü | 6 |
| Şekil 2. Endometrium Kanseri Evre II nin Görünümü..... | 6 |
| Şekil 3. Endometrium Kanseri Evre IIIA ve IIIB'nin Görünümü..... | 7 |
| Şekil 4. Myometrial İnvazyonun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatiksel Değerlendirilmesi | 43 |
| Şekil 5. Servikal Stromal Tutulumun Sağkalım ile Birlikte Değerlendirilmesi | 44 |
| Şekil 6. Lenfovasküler Tutulumun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatistik | 44 |
| Şekil 7. Metastazik Lenf Nodu Tutulumunun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatistik Şekli..... | 45 |
| Şekil 8. Adneksiyal Tutulumun Sağkalıma Etkisini Gösteren Şekil..... | 45 |
| Şekil 9. Peritoneal Sitolojinin Sağkalıma Olan Etkisini Gösteren İstatistiksel Veri..... | 46 |
| Şekil 10. Histolojik Tiplendirmenin Sağkalıma Etkisi Gösterilmiştir..... | 46 |
| Şekil 11. Histolojik Grade ve Sağkalımın Değerlendirilmesi | 47 |
| Şekil 12. Histolojik Grade'in Grafikselsel Gösterimi..... | 47 |
| Şekil 13. Patolojik Evrenin Sağkalım Üzerine Olan Etkisini Gösteren Şekil | 48 |
| Şekil 14. Yaşın Sağkalıma Olan Etkisi..... | 50 |
| Şekil 15. Beş Yıllık Sağ Kalım ve Ölüm Oranları Ay Şeklinde Gösterilmiştir..... | 50 |
| Şekil 16. Kanser Markerları ile Yaş ve VKİ'nin Birlikte Değerlendirilmesi..... | 51 |
| Şekil 17. HT ve Sağkalım Değerlendirmeleri | 52 |
| Şekil 18. Primer Adjuvan Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi | 52 |
| Şekil 19. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi..... | 52 |
| Şekil 20. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi..... | 53 |
| Şekil 21. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi..... | 53 |
| Şekil 22. Hastaların Prognuzunu Etkileyen Veriler ile Sağkalım İçin Kanser Markerları Birlikte Karşılaştırılmıştır | 54 |
| Şekil 23. Kanser Markerlarının 5 Yıllık Sağkalıma Olan Etkisinde Gösterildi | 55 |
| Şekil 24. Preoperatif BT ile Yapılan Klinik Evrelemenin, Cerrahi-Patolojik Evrelemeye Göre Karşılaştırılması | 56 |
| Şekil 25. Patolojik Evre ve Sağkalım Değerlendirilmesi. | 57 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri, sıklığı artmakta olan ve en sık görülen jinekolojik malignitedir. 2018 yılında eklenen 63230 yeni vaka ve 11350 ölen vaka ile Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen jinekolojik malignite olan endometrium kanseri insidansı ve mortalitesi her geçen yıl artmaktadır.¹ Erken evre hastalık tanısı alan olgular iyi bir prognoza sahip olup, 5 yıllık genel sağkalım oranları yaklaşık % 90 olarak gözlenmiştir. Olguların kabaca % 30'u ileri evrede tanı almakta ve III. veya IV. evrede başvurmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla evre 3 te % 60, evre 4 te ise % 20'dir.² Endometrial kanser için prognoz erken evreler için iyi olsa da, endometrial kanserin insidansı ve nüks oranları artmaya devam etmektedir. Yeni bir tahmine göre 2030 yılına kadar bu kanserin görülme sıklığında %55 artış olabileceğini öngörüyor.³

Sağlık Bakanlığı Kanser Daire başkanlığı 2015 verilerine göre endometrium kanser insidansı yüzbinde 10,1 olup, kadınlarda dördüncü sıklıkla görülen kanserdir. Bununla birlikte Türkiyede en sık görülen jinekolojik malignitedir. Yüksek insidansına rağmen, kanser sebebiyle ölümlerin en sık 7. nedeni olması erken tanının önemini göstermektedir. Yaşam boyu endometrial karsinom riski beyaz ırkta % 2.8, siyahi ırkta % 2.48 olarak bildirilmiştir.^{4,5} Endometrium kanserinin en sık görülen jinekolojik malignitelerde ilk sırada oluşu ve dünyada ve Türkiyede artan sıklığı; bu hastalığın risk faktörleri, erken tanı için tarama yöntemleri, prognoz üzerine etkili faktörleri ve sağkalım üzerine en etkili tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yönelik ciddi çalışmalara yapılmasına sebep olmuştur.⁶

Olguların % 90'ında tek yakınma "anormal vajinal kanamadır". Bu kanamaların büyük çoğunluğu postmenopozal dönemde oluşmaktadır. Premenopozal kadınlarda anormal vajinal kanama ya da menopoza girmesine rağmen devam eden kanamaları vardır. Endometrial kanser şüphesi olan bu olgulara fraksiyone dilatasyon küretaj (D&C) ya da endometrial biyopsi ile endometrial örnekleme yapılmaktadır. Endometrium kanserinde preoperatif ilk histolojik tanı; küretaj veya biyopsi ile elde edilen endometrial örneklerle konulmaktadır.⁷

Maligniteler vücutta genel bir sistemik tepki oluşturmakla birlikte, tümoral oluşum içerisinde lokal bazı değişiklikler de mevcuttur. Anormal hücre çoğalması ve

hücre dışına atılan mediatörler sistemik yanıtın oluşmasında başlıca etkenlerdir. Bu yolak düşünüldüğünde sistemik inflamatuvar sürecin aktivite edildiği ve bu mediatörlerin çeşitli organ tümörlerinde prognostik değeri gösterilmiştir. Endometrial kanserin tanısında, CA 125 testinin kullanımı ve radyografik görüntüleme rutin olarak gösterilmemiştir; ancak nüksden şüphelenildiğinde bunlar yardımcı yardımcı olabilir. (8)

Bu çalışmadaki temel amaç, kliniğimizde endometrium kanseri tanısı alan ve ameliyat yapılmış postop 5 yıllık takibi kliniğimizde yapılan 108 olguda; preoperatif tümör belirteçlerinden CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarının, çıkarılan dokunun histopatolojik tipi, servikal tutulumu, tümör grade'i, myometrial invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu, damar tutulumu, cerrahi evresi, operasyon özellikleri gibi klinik ve patolojik özellikler gibi prognostik faktörler ile 5 yıllık sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Terminoloji

Endometrium kanseri, uterus kanseri, korpus uteri kanseri veya rahim kanseri eş anlamlı ifadeler olup endometrium malign neoplazmını belirtir. Endometrium kanseri, uterusun malign epitelyal tümörüdür; Türkiye’de ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir.^{1,9} Endometrium kanseri en sık postmenopozal kadınlarda görülür.⁷

Tablo 1. Endometrium Kanserinin Uluslararası Hastalık Kodları (ICD), ICD-Kodları¹⁰

| | |
|--------------|---|
| C54 | Korpus uteri malign neoplazmı |
| C54.1 | Endometrium malign neoplazmı |
| C54.9 | Korpus uteri malign neoplazmı, tanımlanmamış |
| C55 | Uterus malign neoplazmı, tanımlanmamış kısım |

2.2. Sınıflandırma

2.2.1. Klinikopatolojik Sınıflama

2 alt tipi mevcut olup;¹¹

Tip 1: Endometrioid adenokarsinom olarak adlandırılır. Endometrium kanserinin en sık görülen tipi olup¹¹, vakaların % 75'inden fazlası bu gruba girer.⁴ Etyolojisinde östrojen rol oynar.¹¹ Histolojik olarak endometrioid veya müsinöz adenokarsinom olarak karakterize olmakla birlikte en sık histolojik tip endometrioid tiptir.^{11,12} Vakaların çoğu düşük dereceli ve erken evrede saptanır. Tanı anında kitle uterusu lokalizedir. Bu sebeple prognozu diğer tipten oldukça iyidir. İyi-orta derecede diferansiyasyon gösteren hücreler ile karakterizedir. Tip 1 tümörlerin sadece % 30'u ilk tanı anında uzak metastazlarla kendini gösterir.¹³ Prekanseröz öncülü atipik endometrial hiperplazidir (endometrial intraepitelyal neoplazi).⁴

Tip 2: Berrak hücreli veya seröz adenokarsinom olarak veya non-endometrioid tip olarak bilinir.¹¹ Östrojenden bağımsız kanser gelişimi görülür. Histolojik olarak seröz adenokarsinom, berrak hücreli karsinom (clear-cell karsinom)

veya farklılaşmamış hücelere sahip diğer histolojik alt tipler olarak karakterizedir.^{11,12} Sıklıkla uzak organ metastaz riski ve kötü prognoz ile yüksek dereceli ileri evre tümörlerdir. Kötü farklılaşmış veya farklılaşmamış hücelerle karakterizedir.¹¹ Genellikle FIGO evrelemesine göre III-IV aşamalarında saptanır.¹² Artmış hastalık nüksü ve metastaz riski ile ilişkili olup¹⁴ prekanseröz öncül lezyonu endometrial intraepitelyal karsinomdur.⁴

2.2.2. Histopatolojik Alt Tipleri

Endometrioid adenokarsinom: En yaygın görülen histolojik tiptir. Tüm rahim kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur.^{11,12} Histolojik görüntüde sağlıklı endometriuma benzer bezlerin varlığı ile karakterizedir. Glandlar minimal olarak farklılaşmıştır.¹¹

Müsinöz adenokarsinom: Tümör hücrelerinde belirgin intrasitoplazmik müsin varlığı ile karakterize olup neredeyse tüm hücreler iyi bir şekilde ayırt edilir.¹¹

Seröz adenokarsinom: Tüm rahim kanserlerinin % 5 ile % 10'unu oluşturur. Sekonder ve tersiyer mikropapillalarla kaplanmış, geniş saplı papiller yapılar şeklinde görülür. Hücreler yuvarlak şekilli, farklılaşmış veya farklılaşmamıştır, bazal membrana dik yönelim olmadan zayıf bir şekilde tutunurlar. Apikal yerleşimli çekirdekler barındırıyor.¹¹

Berrak hücreli karsinom: Tüm rahim kanserlerinin % 1 ile % 5'ini oluşturan bu histolojik tip, berrak, glikojen içerikli ve hobnail hücrelerden oluşan katı, tubuler ve / veya papiller şekildedirler.¹¹

Karışık hücreli adenokarsinom: Tip 1 (yani endometrioid veya müsinöz adenokarsinom) ve tip 2 (yani seröz adenokarsinom veya saydam hücreli karsinom) tümörlerinin bir karışımını içerir. Tümörde bulunan küçük tip (yani daha az miktarda mevcut olan tip) toplam tümör hacminin en az %10'unu oluşturmalıdır. Karışımındaki tip 2 tümörün %25'ini veya daha fazlası oluşturuyorsa prognozun kötü seyredeceğini düşündürür.¹¹

Skuamöz hücreli karsinom: Çeşitli farklılaşma durumlarında skuamöz hücrelerle karakterize, nadiren teşhis konulan bir tiptir.¹¹

Transizyonel hücreli karsinom: Tümörün %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal transizyonel hücrelerine benzeyen hücreler ile karakterize edilir. Bu hücreler tümörün %90'ından daha az gözlenirse, transizyonel hücre farklılaşması ile miks bir karsinom olarak sınıflandırılır. Hücreler genellikle zayıf ve orta şekilde farklılaşır. Çok nadiren rastlanır.¹¹

Küçük hücreli karsinom: Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzerlik gösteren endometrium kanseri tipidir. Tüm karsinomların %1'inden az görülür.¹¹

Farklılaşmamış karsinom: Farklılaşmamış tümör hücreleri ile karakterizedir.¹¹

2.3. Evreleme

FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) Evrelemesi (Amerikan Kanser TNM Evreleme Sistemi Ortak Komitesi) ^{4,15}

Evre I (T1)

Tümör korpus uteri ile sınırlıdır.

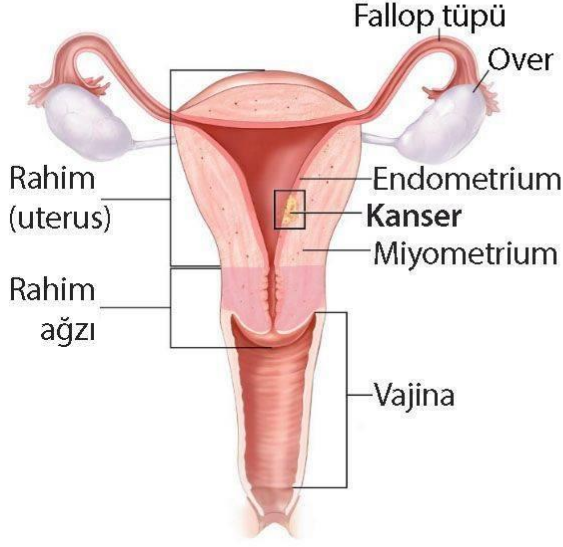
Evre IA (T1a)

Tümör endometriyumla sınırlıdır veya myometriyumun yarısından daha azına (Myometrial invazyon <%50) uzanır.

Evre IB (T1b)

Tümör, myometriyumun yarısına kadar (Myometrial invazyon \geq %50) uzanıyor.

Evre IA Rahim Kanseri



Evre IB Rahim Kanseri

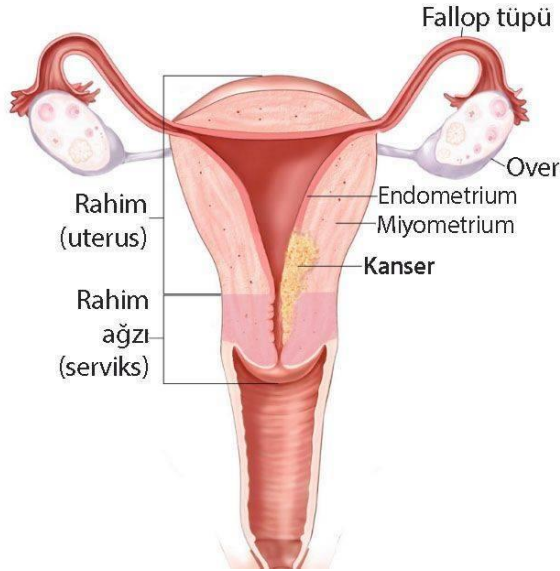


Şekil 1. Endometrium Kanseri Evre IA ve IB'nin Görünümü

Evre II (T2)

Tümör servikal stroma içine uzanır ancak uterusun ötesine geçmez.

Evre II Rahim Kanseri



Şekil 2. Endometrium Kanseri Evre II nin Görünümü

Evre III

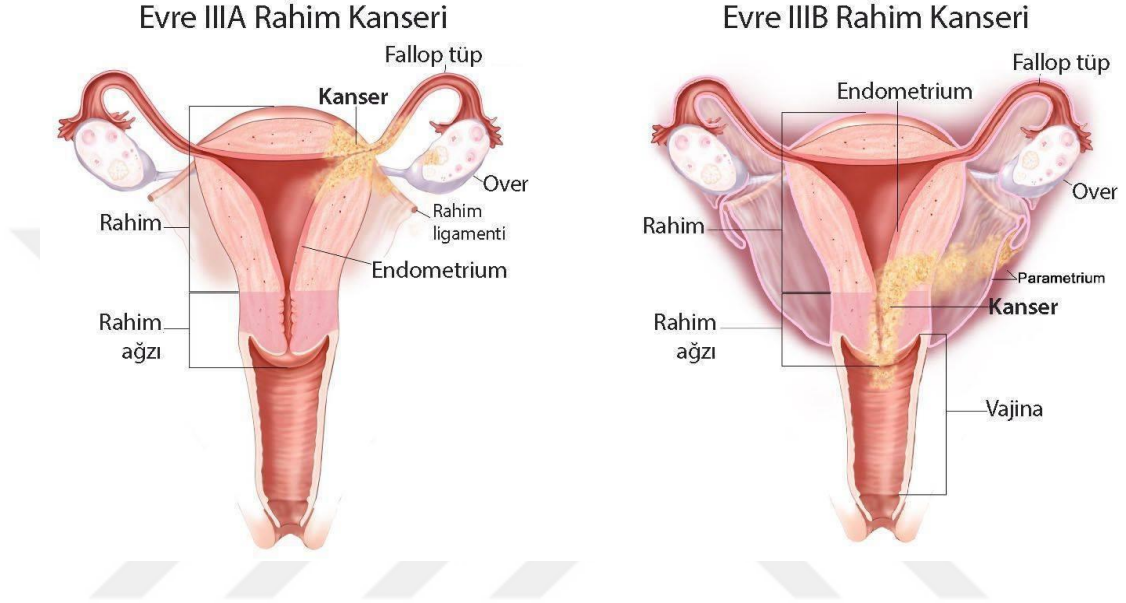
Tümörün lokal ve / veya bölgesel yayılımı

Evre IIIA (T3a)

Tümör korpus uteri serozasına ve / veya fallop tüplerine veya yumurtalıklarına uzanır.

Evre IIIB (T3b)

Tümör vajinaya veya parametriumuna uzanır.



Şekil 3. Endometriyum Kanseri Evre IIIA ve IIIB'nin Görünümü

Evre IIIC (T3b)

Pelvik ve / veya para-aortik lenf nodlarına metastaz.

Evre IIIC1 (N1)

Tümör pelvik lenf bezlerini tutuyor.

Evre IIIC2 (N2)

Tümör para-aortik lenf nodlarını tutar (pelvik lenf nodu tutulumu olan veya olmayan)

Evre IV (T4 M1)

Tümör mesane ve / veya bağırsak mukozasını ve / veya uzak metastazları yapar.

Evre IVA

Tümör mesane ve / veya bağırsak mukozasını tutar.

Evre IVB

Uzak metastazları mevcuttur. Karın içi ve / veya kasık lenf bezleri, akciğer, karaciğer, kemik, periton gibi organ tutulumları Evre IVB olarak adlandırılır.

2.4. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, 20. Yüzyılın ortalarından itibaren belirgin bir artış göstermekte olup, ülkemizde olduğu gibi gelişmiş ülkelerde de kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignite haline geldiği bildirilmektedir.⁹

Ülkemizde son yıllarda Türkiye kanser istatistikleri verilerine bakıldığında kadınlarda jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı aldığını görmekteyiz⁹. Yüksek insidansa rağmen, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de endometrium kanseri, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Türkiye kanser verilerine göre ölümlerin 7. en sık sebebidir.⁹

Endometrium kanserinin ortalama görülme yaşı 62' dir. 35 kadından 1'inde yaşam boyu endometrium kanseri gelişecektir. Beyaz ırkta insidans siyahlara göre daha yüksektir. Buna rağmen 5 yıllık sağkalım oranları siyahlarda beyazlara göre %22 daha azdır.¹⁶ Endometrium kanserli kadınlar için 5 yıllık sağkalım oranı %82 iken, 10 yıllık sağkalım oranları %79'tur. Çoğu kanser (%67) erken evrede, genellikle menopoz sonrası kanama nedeniyle tespit edildiğinden 5 yıllık sağkalım oranı %95 lere çıkmaktadır¹⁷.

2.5. Risk Faktörleri

Endometrium kanserinin kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, çoğu olguda sporadik gen mutasyonları tanımlanmıştır.¹³

Yaş: Endometrium kanseri görülme riski yaşla birlikte artmaktadır. Endometrium kanseri genellikle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 62'dir.¹⁶ Olguların %85'i 50 yaş üstündedir. %5 civarında olgu ise 40 yaş ve altında gözlenir.¹⁸

Genetik

Lynch sendromu (herediter nonpolipoid kolon kanseri)⁴

Otozomal dominant şekilde kalıtılır. Kolon kanseri, over kanseri gibi kanserlerde, tip 1 endometrial karsinomun artmış riski bulunmaktadır. MLH1, MSH2, PMS2 veya MSH6 gibi genlerde germline mutasyonu ile ortaya çıkar. Endometrium kanserlerinin %5' inde HNPCK mevcuttur. Bu hastalarda profilaktik histerektomi veya bilateral salpingooferektomi düşünülebilir.

Cowden Hastalığı

Otozomal dominant, nadir görülen ailesel kanser sendromudur. Meme ve tiroid kanseri gibi kanserlerle birlikte artmış endometrial kanser riski vardır. Germline PTEN mutasyonu ile oluşurlar.

Sporadik Anomaliler

PTEN (hastaların %52 - %78), PIK3CA (hastaların %36 - %52), KRAS (hastaların %15 - %43), CTNNB1 (hastaların %23 - %24) mutasyonları gibi mikroçevredeki kararsızlık, Tip 1 tümörlü olgularla ilişkilidir.^{12,19}

TP53 mutasyonları hastaların %60-91'sinde ve HER2 amplifikasyonu ise hastaların %27-44'ünde görülmekle birlikte, tip 2 tümörlerle (en sık seröz adenokarsinom) ilişkilendirilir.^{12,19}

Etnisite ve aile öyküsü: Yaşam boyu endometrial karsinom riski beyaz kadınlarda %2.81, siyah kadınlarda ise % 2.48'dir. Siyah kadınların tanı anında yüksek dereceli tümörlere ve ileri hastalıklara sahip olma olasılığı daha yüksektir.^{4,5}

Bazı çalışmalar aile hikayesi ile endometrial kanser görülme riskinde artış olduğunu göstermiştir. Birinci derece akrabada endometrium kanseri olması önemli bir risk faktörüdür.¹⁴

Uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalma: Endojen veya eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalmak, endometrium kanseri riskini artırır. Endometrial kanser riskini en fazla arttıran (20 kat) risk faktörüdür.⁴

Özellikle yaşlı kadınlarda hormon replasman tedavisi olarak kullanılan östrojenlerin, vücutta hipotalamus-hipofizer-ovarian aks tarafından karşılanmaması ve iyatrojenik etkisi ile endometrium kanseri görüldüğü bilinmektedir.¹¹ Östrojen

replasman tedavisi alan kadınlarda tümör görülen olgular ilk olarak 1960'larda gözlemlenmiştir. Risk östrojen kullanım süresi ile ilişkili olup eş zamanlı progestin kullanımı ile risk hafifletilir.

Endometrium hücrelerindeki karsinojenik uyarılar ile DNA' daki bozulmalar DNA onarım mekanizması ile genellikle tamir edilir. Östrojenin, östrojen reseptörleri üzerinden DNA replikasyonu hızlandırması neoplazi gelişimini engeller ancak, bu replikasyon DNA' nın tamir hızını aşarsa mutasyonlara yol açar ve DNA mutasyonları kalıcı hale gelir.²⁰

Hormon Salgılayan Over Veya Diğer Organ Tümörleri: Endojen östrojen miktarı artarak endometriumda DNA hasarını artırır.¹⁸

Adipoz yağ doku: Obezite, olgularda adipoz dokularda androjenlerin östron dönüşümündeki fazlalık endojen östrojen miktarını arttırarak, endometrium kanseri ile ilişkili majör bir risk faktörü oluşturur.¹⁴ Endojen östrojen üretiminin en sık nedenlerindedir. Yağ dokusundaki androjenlerin aromataz enzimi kullanılarak östrojen dönüşümü gerçekleşir.

Vücut kitle indeksi 25 kg /m² ve daha yüksek hastalarda endometrium kanseri riski 2 katına çıkmaktadır. VKİ 30 kg / m²'den fazla olanlarda ise risk 3 katına çıkmaktadır.¹⁴

Diyet: Yüksek derecede fazla yağlı besinlerle beslenen Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupada sıktır. En az Hindistan, Japonya ve Güney Asya'da rastlanmaktadır. Yağlardan zengin beslenme endometrial kanserle ilişkilidir.^{4,21}

Diyabetes Mellitus (DM): Diyabet, endometrium kanserinin büyümesini ve ilerlemesini çeşitli mekanizmalar yoluyla etkileyebilir. İnsülinin, endometrial tümör büyümesini birkaç yoldan ilerlettiği ve insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin proliferasyona yol açmak için doğrudan endometrial kanser hücrelerine etki ettiği bilinmektedir.^{22,23} İnsülin ayrıca dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globülin seviyesini azaltır; buda kendisi için güçlü bir hücre büyüme uyarıcısı olan östradiolün biyoyararlanımını arttırır.¹³ Diyabet hem kansere özgü mortaliteyi, hem de endometrium kanserli kadınlarda, kansere bağlı olmayan nedenlerden kaynaklanan ölümleri olumsuz etkilemektedir.²²

Polikistik Over Sendromu: Polikistik over sendromu veya menopoz ile ilişkili kronik anovulasyon döngüleri de karşılanmamış östrojen etkisi ile

endometrium kanserine neden olabilir.¹¹ Risk artışı kronik anovulasyon ile birlikte obezite ile de ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif riskin 3,1 olduğu bildirilmiştir. İlk olarak sendromun tanımlanmasından bu zamana kadar yapılan birçok çalışma bu ilişkiyi desteklemiştir¹¹. En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli tümörlerdir.

Erken Menarş, Geç Menopoz: erken menarş ve geç menopoz endometrium kanseri risk faktörleri arasında olup karşılanmamış östrojen maruziyetinin uzun sürmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1,6 kat risk artar.¹⁸ 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2,4 kat endometrium kanser riski artmıştır.¹²

Parite: Nullipar kadınlarda endometrium kanseri 2 kat daha sık görülür. Endometrium kanserli hastaların %25-30' u nullipardır.¹⁴

Gebelik sayısı arttıkça endometrium kanser riski azalmaktadır. Kanser riski nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, ≥ 5 doğum yapmışlara göre ise 3 kat daha fazladır. İnfertil hastalarda da endometrium kanseri gelişme riski artmıştır¹⁴.

Hipertansiyon (HT): Bazı araştırmacılar HT'nun zaten yaşlı hastalarda mevcut olan bir hastalık olduğunu ve endometrium kanserli olgularda şüpheli bir risk faktörü olarak değerlendirirler. Endometrium kanseri olan hastaların %25-60' ında HT ve kalp hastalığı saptanmıştır. Endometrium kanserli kadınlar arasında en yaygın ölüm nedenlerinin kardiyovasküler olaylar olduğu kanıtlanmıştır.²⁴

Sigara: Felix ve ark. çalışmalarında sigara içen postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini daha düşük gözlenmiştir²⁵. Bunun nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen alınımını artırması ve karaciğerde yıkımını artırması nedeniyle olabilir. Tip 2 endometrium riskinde artış, tip 1 riskinde azalma ile ilişkilidir^{4,26}.

Tamoksifen kullanımı: İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Antiöstrojen etkisi ağır bassada, bazı dokularda zayıf östrojenik etki de gösterebilmektedir. Meme dokusu üzerine inhibitör, endometrium üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. 50 yaş ve üstü kadınlarda endometrial karsinom riskinde 2-3 kat artış ile ilişkilidir ancak, genç kadınlarda artmış risk ile ilişkili değildir²⁷.

Oral kontraseptif kullanımı: Kombine oral kontraseptif, medroksiprogesteron, levonorgestrelli rahim içi araç endometrial kansere karşı

koruyucudur.⁴ Kombine oral kontraseptiflerin endometrium kanseri riskini %50 azalttığı rapor edilmiştir.²⁸

Meme kanseri: Seröz adenokarsinom gelişme riski Tip 1 endometrium karsinomu gelişme riskinden neredeyse 3 kat daha yüksektir.¹⁴

Endometrial hiperplazi: Tedavi edilmemiş basit atipik hiperplazilerde malignite gelişme riski %8'dir²⁹. Tedavi edilmemiş kompleks atipik hiperplazilerde ise risk %29'dur^{29,30}.

Servikal darlık ve piyometra: En sık skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilidir.¹¹

HPV-16 enfeksiyonu: Transizyonel hücreli karsinomların %22'si ile ilişkilidir.¹¹

2.6. Klinik Özellikler

Semptomlar: Vakaların %90'ında semptom anormal uterin kanamadır. En sık görülen semptomdur. İntermenstrüel kanama, düzensiz adet görme, menopoz sonrası kanama ile başvururlar.⁷ Çoğu hasta postmenopozal vajinal kanama veya kahverengi sulu akıntı (et yıkantı suyu) şikayeti ile başvurur. Yaşlı kadınlar piyometra (kanlı, pürürlan akıntı) şeklinde bir akıntı ile başvurabilir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz göstergesidir. Pelvik ağrı, abdominal distansiyon, karında dolgunluk hissi, açıklanamayan kilo kaybı, anormal barsak veya mesane fonksiyonu gibi belirtiler ilerlemiş hastalıkta başvuru sebebi olabilir.¹⁸ Hastaların %5-17'si asemptomatiktir. Perimenopozal dönemde ara kanaması ve postmenopozal kanama, ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Menopoz sonrası kanama birçok etyolojiye bağlı olmakla birlikte bu kadınların sadece ~% 15'i endometrial kanser etyolojisi ile ilişkilidir.¹⁶

Muayene Bulguları

Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar, pap smearlerinde endometrial hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar, giderek fazla miktarda adet gören veya intermenstrüel kanaması bulunan perimenopozal hastalar ve özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı hastalar

endometrium kanseri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Anormal uterin kanama nedeniyle uterus kanseri olduğundan şüphelenilen tüm kadınların endometriyumlarının biyopsi ile örneklenmesi gerekir.

Endometrial biyopsinin klinikte yapılmasında herhangi bir sakınca yoktur. Postmenopozal ve premenopozal olgularda poliklinik şartlarında alınan biyopsiler için bildirilen tümör tespit oranları sırasıyla %99,6 ve %91'dir. Bununla birlikte bu tarz biyopsilerde yanlış-negatiflik oranı yaklaşık %10'dur. Bu nedenle endometrial kanser için oldukça şüpheli kadınların anestezi altında muayeneye tabi tutulması ve küretaj yapılması gerekir. Postmenopozal bir kadında endometrial kalınlık 5 mm veya daha fazla gösteren transvajinal ultrason, endometrial örnekleme gerektirir.¹⁶

Fizik muayeneye pelvik değerlendirme ile başlanır. Vulva, vajen, serviks değerlendirilir. Bimanuel muayenede, uterus büyüklüğü, adneksiyal fiksasyon, ele gelebiyorsa pelvik kitle değerlendirilir. İleri evrelerde asit abdominal mayi elle veya ultrasonografi ile muayeneye değerlendirilebilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vajinal kanama nedenlerini ekarte etmek inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır. Tuba uterinalar, overler ve cul de sac' ın değerlendirilmesi için rektovajinal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bu bölgelere endometrium kanseri metastazları olabilir. Metastazların sık rastlandığı bölgeler ve meme özenle değerlendirilmelidir.

2.7. Tanı

Endometrium kanseri tanısı ilk etapta öykü, fizik muayene, transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsi bulgularına dayanmaktadır ve hasta yaşına göre değişmektedir.⁴

Endometrial biyopsi: Endometrial patolojiden şüphelenilen endometrium kalınlığı 4mm den fazla olan olgularda klinik şartlarında endometrial biopsi ilk yapılması gereken tetkiktir. Şikayetleri devam eden olgularda ise fraksiyone dilatasyon küretaj yapılması daha uygundur.⁴

Pipelle fleksible, iyi tolere edilebilir bir yöntem olduğu için ofis şartlarında biyopsi yapmak için daha uygundur. Pipellenin endometrium kanserini yakalamada duyarlılığı %97'nin üzerindedir. Olguların %5'inde kanser atlanabilir³¹.

Endometrial patoloji ve anormal uterin kanama tanısında en iyi tetkik tercihen anestezi altında dilatasyon ve fraksiyone küretajdır^{13,31}.

Histereskopi: Kavite kamera ile direkt izlenip, şüpheli görülen bölgeden biyopsi yapılabilirliği açısından kolay ve etkili bir yöntemdir. Histereskopi özellikli durumlarda tercih edilmesi gereken bir yöntem olup, tekrarlayan PMK, servikal stenoz varlığında, materyalin yeterli gelmediği durumlarda ilk tercih olarak uygulanmalıdır.

Histereskopi ve endometrial örneklemenin birlikte kullanımı, tümörün erken tanısında kesin sonuç verebilmesine³² rağmen, ilk değerlendirmede kullanılması tanı maliyetlerini arttırmaktadır.

Endometrial örneklemede pozitif histolojik bulgu, tanıyı doğrulamak ve tedavi planlamasına başlamak için yeterlidir¹³.

Histopatolojik özellikler hastalığın prognozu ve tahmini evresi hakkında bilgi verebilir. Özellikle grade 3 tümörler, %50'den fazla myometrium tutulum, lenfovasküler invazyon, endometrioid adenokarsinom dışındaki histolojik alt tipler (örneğin, seröz, berrak hücreli, farklılaşmamış adenokarsinomlar) ve servikal stroma tutulumu ekstrauterin yayılma riskinin yüksek olduğunu gösterebilir³³.

Laboratuvar testleri: Tam kan sayımı, kanser markerları, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitler istenir. Endometrial kanser yönetiminde, preoperatif yüksek serum CA 125 düzeyi ilerlemiş hastalığın göstergesi olabilir. Ekstrauterin yayılımı olan olgularda ve tedavi sonrası izlemde faydalı olabilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi, USG, pelvik MR rutin yapılması gereken tetkikler olup aşağıdaki durumlarda karın, akciğer ve pelvis BT, MR, tüm vücut PET-BT istenebilir.

1- Endometrial histolojide yüksek dereceli karsinom (Örn. Grade 3 endometrioid karsinom veya papiller, seröz, berrak hücreli veya farklılaşmamış karsinom) göstermiştir⁴.

2-Semptomlar veya klinik bulgular olası ekstrauterin metastazlarını göstermektedir^{13,18}.

3-Hasta komorbid hastalıklar nedeniyle cerrahiye uygun olmayan bir adaydır

18

Akciğer Grafisi: İki yönlü akciğer grafisi olası metastazlar açısından akciğerlerdeki lenf nodu tutulumunu öngörmede uyarıcı rol oynar.

Transvajinal ultrasonografi (TVUSG): TVUSG, kadın iç genital organların değerlendirilmesinde temel inceleme yöntemidir. Basit, ağrısız non-invaziv bir tekniktir. Endometrium kanserinde endometrial kalınlık, endometrial kitlenin büyüklüğü ve myometrial invazyonun görülmesi, servikal tutulumun değerlendirilmesi gibi durumlarda faydalı olabilir. Ayrıca adneksler, batındaki asit mayi ve cul de sac değerlendirilir³⁴. Premenopozal kadınlarda endometrial kalınlık ölçümünün tanısal değeri yoktur. Menopoz sonrası kanaması olan olgularda 4 mm'den büyük endometrial kalınlık ileri değerlendirmeyi gerektirir⁴.

Endometrial kalınlık 4 mm veya daha az olan hastalar, menopoz sonrası kanama devam ederse veya tekrar edene kadar endometrial örnekleme gerektirmezler.

Sonohisterografi: Uterin kavite içerisine serum fizyolojik verilerek uterus içerisindeki patolojilerin değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. TVUSG eşliğinde yapılan sonohisterografi, endometriyumun daha güzel görselleştirilmesini sağlar

Doppler Sonografi: Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir³⁵. Power Doppler, Sanal Organ Bilgisayar Destekli Analiz (VOCAL) yazılımı kullanılarak, endometrial hacmi ve Vaskülarizasyon indeksi (VI), AI (Akış indeksi) ve VAI (Vasküler akış indeksi) gibi vasküler indeksleri ölçer. Bu indeksler tümör neovaskülarizasyonuna işaret ediyor, bu nedenle malignite şüphesini artırıyor. Ayrıca, damar paternlerini incelemek, tümörün doğası hakkında ek bilgi sağlar. Birçok araştırmacı power doppler'in malign endometrial lezyonları iyi huylu olanlardan ayırmada yararlı olduğunu bildirmiştir, ancak power Doppler indeksleri ile endometrial histolojik tipler, grade, myometrial ve servikal invazyon ve lenf vasküler tutulum arasında kapsamlı bir korelasyon gösteren tek bir rapor vardır^{36,37,38,39}.

BT: Endometrium kanseri iyi diferansiye ve endometrioid adenokarsinom ise akciğer grafisi dışında BT veya MR'a gerek yoktur ⁴.

BT yumuşak dokuları değerlendirmede MR kadar başarılı değildir, içi boş organları değerlendirmede kontrastlı çekimlerde daha anlamlıdır. Endometrium kanseri değerlendirmesinde endometrial kalınlık ölçümü yapılabilmekte ancak tümörün myometrial invazyon derinliğini saptamada etkili bir yöntem değildir. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadır. Az diferansiye tümörlerde, lenfatik veya peritoneal metastazları araştırmada, Evre 3 ve evre 4 kanserleri doğrulama amacı ile kullanılır. Bilgisayarlı tomografi, endometrial kalınlık 8 mm veya daha büyük olan asemptomatik kadınlarda, %86 duyarlılık ve %91 özgüllük ile endometrial kanseri öngörmüştür ⁴⁰.

MR: Endometrium kanserlerinde, özellikle myometrial invazyon ve serviks yayılım, lenf nodu metastazı, mesane, rektum sınırlarının değerlendirilmesinde etkili görüntüleme yöntemidir ⁴¹. Myometrial invazyonun değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme araçlarından T2 ağırlıklı MR'in BT ve ultrasonografiden daha üstün olduğu düşünülmektedir ⁴². Myometriumda görülen tümör myometrium aralığının düzensizliği myometrial invazyon göstergesidir. MR görüntüleme tümör boyutu küçük hastalarda en yaygın bulgu, endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimidir.

PET/BT (Pozitron emisyon tomografisi): PET/BT endometrial kanserlerde preoperatif pelvik ve paraaortik lenf nodu saptanmasında etkili olup rekürrens şüphesi olan hastalarda ve progresyon gösteren tümörlerde çok iyi bir görüntüleme yöntemidir. Sağkalımı değerlendirmede önemli bir prognostik değere sahiptir. Rekürrens olgularında PET / BT, vakaların yaklaşık %20'sinde tedaviyi değiştirdi ⁴³. Preoperatif lenf nodu saptamada PET/BT sensitivitesi %67, spesifitesi %94, primer tümörde sensitivitesi %84 olarak bildirilmiştir. Preoperatif PET / BT görüntüleme, FIGO ve patolojik evrelemeyi ayırt etmede prognostik değere sahiptir ⁴⁴.

2.8. Klasifikasyonlar

Endometrium kanserleri için geçmişten günümüze birden fazla sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Bokhman ve ark. 1983 yılında histomorfolojik ve prognoz açısından iki tipe ayırarak değerlendirmişlerdir ⁴⁵.

Tip-1: endometrioid tip adenokarsinom.

Tip-2: non-endometrioid tip adenokarsinom.

Endometrial kanser tipleri arasındaki farklılıklar tablo 2-2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Klinik, Patolojik ve Yaygın Moleküler Genetik Korelasyonlar Dahil Olmak Üzere Epitel Endometrial Kanserin Dualistik Sınıflandırması¹².

| | Tip 1 | Tip 2 |
|---|-------------------|-----------------------|
| Klinik, endokrinolojik ve morfolojik bileşenler (Bokhman sınıflandırması ⁵) | | |
| Dağılım | % 60-70 | % 30-40 |
| Üreme işlevi | Azalmış | Rahatsızlık yok |
| Menopoz başlangıcı | 50 yaş üstü | 50 yaş altı |
| Endometriyum | Hiperplazi | Atrofi |
| Östrojen ilişkili | Evet | Yok hayır |
| Obezite, hiperlipidemi ve diabet ilişkisi | Evet | Yok hayır |
| Tümör grade | Düşük (1-2) | Yüksek (3. grade) |
| Myometrial invazyon | Yüzeysel | Derin |
| Lenfojenik metastatik yayılma potansiyeli | Düşük | Yüksek |
| Prognoz | Olumlu | Elverişsiz |
| Progestagens'e duyarlılık | Yüksek | Düşük |
| Sonuç (5 yıllık sağkalm) | % 86 | % 59 |
| Klinikopatolojik ve moleküler korelasyonlar | | |
| Prototipik histolojik tip | Endometriyoid | Serumlu |
| E2 reseptörü ve PG reseptör ekspresyonu | Yüksek | Düşük |
| Tanı aşamasında evresi | Erken (Evre 1-2) | İleri (FIGO evre 3-4) |
| Yaygın genetik değişiklikler | | |
| <i>PTEN</i> mutasyonu | 52-78% | 1-11% |
| <i>PIK3CA</i> mutasyonu | 36-52% | 24-42% |
| <i>PIK3RI</i> mutasyonu | 21-43% | % 0-12 |
| <i>KRAS</i> mutasyonu | 15-43% | % 2-8 |
| <i>ARIDIA</i> mutasyonu | 25-48% | 6-11% |
| <i>CTNNB1</i> mutasyonu | 23-24% | % 0-3 |
| <i>TP53</i> mutasyonu | % 9-12 | 60-91% |
| <i>PPP2RIA</i> mutasyonu | % 5-7 | 15-43% |
| <i>HER2</i> büyütmesi | 0 | 27-44% |
| Mikrosatellit instabilitesi | 28-40% | % 0-2 |

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Endometrium Kanserinin Histolojik Sınıflaması: İlk olarak 1975 yılında histolojik olarak endometrium kanseri sınıflaması yapması ve günümüze kadar birkaç kez revize edilerek, sınıflama sisteminin son halini 2014 yılında yaparak güncellemiştir ⁴⁶.

Tablo 3. Endometrial Kanserin Histopatolojik Sınıflandırması (WHO 2014)⁴⁶

| Endometrial adenokarsinomu-epitelyal tümörler | |
|--|--|
| Endometrioid adenokarsinom çeşitleri | ve Skuamöz farklılaşma Sekretuar Villoglandüler |
| Müsinöz adenokarsinom | |
| Seröz adenokarsinom | |
| Berrak hücreli adenokarsinom | |
| Seröz endometrial intraepitelyal karsinoma (SEIK) | |
| Nöroendokrin tümörler | 1. Düşük grade- nöroendokrin tümör 1. Karsinoid tümör 2. Yüksek grade nöroendokrin tümör 2. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom 3. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom |
| Miks hücreli adenokarsinom | |
| Farklılaşmamış karsinom | |
| Dediferansiye karsinom | |
| Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler | |
| Karsinosarkom | |

En son sınıflama sistemi ise 2013 yılında, insan genom projesi kapsamında, kanser genom çalışması sonucunda tümörün genomik etkinliğine göre sınıflandırılmıştır ⁴⁷.

Tablo 4. Endometrioid ve Seröz Karsinomun Dört Genomik Sınıflamanın Özellikleri

| | POLE (ultramutant) | MSI (hipermutant) | Kopya sayısı düşük (endometrioid) | Kopya sayısı yüksek (seröz benzeri) |
|---|--|---|---|---|
| Kopya sayı sapmaları | Düşük | Düşük | Düşük | Yüksek |
| Msi / mlh1 metilasyonu | Karışık msi yüksek, düşük, stabil | Msi yüksek | Msi stabil | Msi stabil |
| Mutasyon oranı | Çok yüksek (232×10^{-6} mutasyon / Mb) | Yüksek (18×10^{-6} mutasyon / Mb) | Düşük ($2 \cdot 9 \times 10^{-6}$ mutasyon / Mb) | Düşük ($2 \cdot 3 \times 10^{-6}$ mutasyon / Mb) |
| Sıklıkla mutasyona uğramış genler (prevalans) | POLE (% 100) PTEN (% 94) PIK3CA (% 71) PIK3R1 (% 65) FBXW7 (% 82) ARID1A (% 76) KRAS (% 53) ARID5B (% 47) | PTEN (% 88) RPL22 (% 37) KRAS (% 35) PIK3CA (% 54) PIK3R1 (% 40) ARID1A (% 37) | PTEN (% 77) CTNNB1 (% 52) PIK3CA (% 53) PIK3R1 (% 33) ARID1A (% 42) | TP53 (% 92) PPP2R1A (% 22) PIK3CA (% 47) |
| Histolojik tip | Endometrioid | Endometrioid | Endometrioid | Seröz, endometrioid ve mikst, seröz ve endometrioid |
| Tümör grade | Mikst (Grade 1–3) | Mikst (Grade 1–3) | Grade 1. Ve 2. | Grade 3 |
| Progresyonsuz sağkalım | İyi | Orta düzey | Orta düzey | Kötü |

The Cancer Genome Atlas Network'un çalışması ⁴⁷ 2013 yılında tanımlandı. Genomik sınıfların genel özellikleri gösterilmiştir. Mb = megabase. MSI = mikrosatellit instabilitesi.

Tablo 5. Endometrial Kanser Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması

| | Bokhman ¹² | WHO ^{46*} | Kanser Genomu Atlas ⁴⁷ |
|-------------|-------------------------------------|---|--|
| Temel | Klinik ve epidemiyolojik özellikler | Histolojik özellikler | Genom çapında genomik karakterizasyon |
| Kategoriler | Tip I tip II | Endometrioid Seröz Berrak Hücreli | POLE (ultramutated), MSI (hipermatlanmış), kopya sayı düşük (endometrioid), kopya sayı yüksek (seröz benzeri) Kopya sayı yüksek (seröz benzeri) NA |

MSI = mikrosatellit instabilitesi.

* Dünya sağlık örgütü histolojik tiplerinden müsinöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli, küçük hücreli ve farklılaşmamış karsinom alt tipleri Bokhman sınıflamasında dikkate alınmamıştır.

Endometrium kanserinin klinikopatolojik ve moleküler özelliklerinin Kısaca özeti tablo 6'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Sık Görülen Epitel Endometrial Karsinom Tiplerinin Klinikopatolojik ve Moleküler Özellikleri

| Histolojik tip | Endometrioid | Endometrioid | Seröz | Berrak hücreli |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------------------|---|--------------------------------|
| Histolojik grade | Düşük | Yüksek | Yüksek | Yüksek |
| Metastaz | Metastaz yok | Lenf nodları Uzak organ tutulumu | Lenf nodları Peritoneal Uzak organ tutulumu | Lenf nodları Peritoneal -/+ |
| Prognoz | İyi | Kötü | Kötü* | Kötü*↑ |
| Moleküler markerler ^{48,49} | | | | |
| ER/PR ekspresyonu | + | +/- | -/+ | - |
| PTEN ekspresyonu | -/+ | -/+ | + | + |
| DNA MMR kaybı | -/+ | -/+ | - | -/+ |
| P53 anomaliliği | - | -/+ | + | -/+ |
| Ki-67/MIB-1 | Düşük | Yüksek | Yüksek | Düşük/yüksek |

(A) Endometrioid karsinom iyi şekillendirilmiş bezlerden oluşur.

(B) Grade 3 endometrioid karsinomu katı büyüme paterni gösteriyor.

(C) Pleomorfik çekirdekli atipik hücrelerden oluşan seröz karsinom.

(D) Berrak sitoplazmaya sahip olan kolloidal hücrelerden oluşan berrak hücreli karsinom.

ER = östrojen reseptörü. PR = progesteron reseptörü. MMR = uyumsuzluk onarımı; + = mevcut / yüksek. - = düşük / yok. -/+ = ara sıra. +/- = sık görülür.

* Sıklıkla ileri aşamalarda tanı konur.

↑ Erken evrede tanı konulduğunda prognoz, aynı evrede bulunan seröz karsinomdan daha iyidir.

Histolojik Grade: Endometrial kanser için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme sistemi 1999 da tekrardan düzenlenen FIGO sınıflaması kullanılmaktadır ⁵⁰. Grade 1 lezyonlar iyi prognoza sahip iken grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptirler. Grade 3 lezyonlar ise sıklıkla kötü bir prognoza sahip olup, lokal yayılım veya uzak organ metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir. Derecelendirmede, solid büyüme miktarı, invazyon paterni ve tümör nekrozu durumlarından birinin varlığı düşük ve yüksek grade ayrımında yüksek grade yönünde değerlendirilir.

Grade 1: Tümörün % 5'inden az solid büyüme paterni gösterir.

Grade 2: Tümörün % 6 ile 50' si solid büyüme paterni gösterir.

Grade 3: Tümörün % 50'den fazla solid büyüme paterni gösterir.

Skvamöz diferansiasyonlu adenokarsinomlarda grade, glandüler komponentin nükleer grade'ine göre yapılır. Seröz adenokarsinom gibi histolojik tümör tipi direk yüksek gradeli tümörler olarak kabul edilirler. Uterin papiller seröz karsinoma (UPSC) myometrial ve lenfatik invazyona meyillidir. Peritoneal yayılım UPSC'de minimal myometrial invazyon durumunda veya invazyon olmadığı durumlarda bile gözlenebilmektedir. UPSC overin epitelyal kanserine benzer, ayırım yapmak zordur. Bu benzerlik bu tümörlerin de CA 125 salgılamasıyla hayli artmaktadır. Seri serum CA 125 ölçümleri, postoperatif izlemde yararlı bir belirteçtir. UPSC kötü prognozludur.

2.9. Endometrium Kanserinde Yayılım

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %50' si endometriumda sınırlı olup %12' si derin ve %26' sı yüzeysel myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranları %12 olarak bildirilmiştir. Endometrium kanserlerinin uterusun dışına yayılımı, tip 1 endometrioid tümörler için direk yayılım, lenfatik yayılım, kan yoluyla yayılım ve intraperitoneal dökülme ile olur. Tip 2 non-endometrioid karsinomlar, overin epitelyal kanserlerine benzer. Uterus dışına yayılma eğilimi göstermektedirler⁵¹.

Direk/lokal yayılım: Endometrioid tip tümörler, uterin kaviteye, non-endometrioid olanlar ise myometriumu invaze etmektedirler. Endometrium kanserinin sık görülen yayılım şekli olup tümörün çevre organlara yayılımıdır. Alt uterin segmentte olan tümörler servikse, üst korpusta yerleşen tümörler ise tuba uterina ve serozaya daha erken invazyon gösterme eğilimindedirler. Tümörün lokal büyümesi ile diğer komşu pelvik yapılara direkt invazyonu da gözlenmektedir.

Lenfatik yayılım: Uterusun lenf dolaşımı karışık olup lenf nodu yayılımı ile myometrial invazyon, vasküler invazyon, servikal invazyon, malign peritoneal sitoloji ve tümör derecesi arasında anlamlı korelasyon vardır. Endometrial karsinom lenfatik yayılım ile pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği

bilinmektedir. Bununla birlikte nadir olmakla birlikte duktus venosus aracılığı ile sol subklavian lenf nodu (Virchow lenf nodu) yayılımı olan olgularda saptanmıştır.⁵²

Tümörün bulunduğu lokalizasyona göre metastazlar farklılık gösterebilirler. Fundusta bulunan tümörler, endometriumdaki lenfatik kanallar aracılığı ile ligamentum infundibulopelvikumdan, eksternal iliak lenf nodlarına ve oradan pelvik bölgeye uğramadan direkt paraaortik lenf nodlarına metastaz yapabilirler. Uterus orta ve alt kısım lenfatikler ise, ligamentum latumun yaprakları arasındaki lenfatikler ile pelvik bölgedeki lenf nodlarına (eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodları) sıçrarlar. Tümör hücreleri buradan pelvik lenf nodlarında sonra dolaylı yoldan paraaortik lenf nodlarına ulaşırlar. Pelvik tutulumu olan olguların %60' ında paraaortik bölgedeki lenf nodlarında da tutulumu saptanmaktadır. Endometrium karsinomunda lenfatik yayılım, hematojen yayılımdan çok daha kıymetli olup prognostik öneme sahiptir.⁵³

Hematolojik yayılım: Hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Hematojen yayılım en sık (% 8.4) akciğerlere olmaktadır. Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir⁵⁴. Akciğer metastazı olan olgular 5 yıllık sağkalım oranları %10'dan azdır.

Peritoneal/tubal yayılım: Tubadan peritoneal kaviteye kanser hücrelerinin dökülmesi ile yayılım olur. Kitlenin serozal perforasyonu ile de peritoneal tutulum bildirilmiş. Prognozun belirlenmesinde ileri evre kanseri düşündürerek klinik öneme sahiptir. İleri evre tümöral yayılımda adneksiyal tutulum veya tümörün histolojik tipinin seröz olması gibi yüksek riskli durumlarda peritoneal tutulum daha fazladır. Tüp ligasyonu olan olgularda transtubal yayılımın engellenebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur⁵⁵.

2.10. Cerrahi- Patolojik Evreleme

Endometrium kanserinde, kanser prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavinin planlanmasında kullanılan iki evreleme sistemi vardır. Bunlardan biri cerrahi evreleme diğeri ise klinik evrelemedir. Cerrahi evreleme olarak bilinen evreleme prognozun ve tedavinin değerlendirilmesinde son basamaktır. Operasyonda çıkarılan doku incelenerek evreleme belirlenir. Bazen, ameliyat hemen mümkün

olmazsa, cerrahi evreleme yerine, klinik evreleme yapılabilir. Bu evreleme ameliyattan önce yapılan fizik muayene, biyopsi ve görüntüleme testlerinin sonuçlarına dayanır. Klinik evreleme prognozdan çok tedavinin planlamasında daha kıymetlidir. Cerrahi veya klinik evrelemede iki önemli kuruluşun sistemi kullanılmaktadır. 2009 FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) sistemi ve 2018 yılında revize edilen AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Cerrahi Evreleme: Tam bir cerrahi evreleme için; operasyon sırasında klinik evrelemede planlanan cerrahi tecrübeli cerrah ve doğru teknikle en iyi şekilde yapılmalıdır. Uygun ve yeterli insizyon, periton yıkama sıvısının sitolojik incelemesi, intraabdominal eksplorasyon, şüpheli odakların eksizyonu, tip 3 histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik LN' ların eksize edilmesi gerekir⁵⁶. Operasyonda frozen patoloji gönderilmelidir. Perioperatif dönemde patoloji spesmeni tümörün büyüklüğü, myometriyal invazyon derecesi, lenfovasküler tutulum ve servikal yayılım açısından değerlendirilmelidir.

FIGO tarafından 2009 yılında yeniden düzenlediği cerrahi evreleme sistemi⁵⁷ ile AJCC tarafından Ocak 2018' te güncellediği TNM evreleme sistemi⁵⁸ tablo 7'da gösterilmektedir. Aşağıdaki tablodaki evreleme sistemi patolojik evreyi göstermektedir.

Tablo 7. FIGO Tarafından 2009 Yılında Yeniden Düzenlediği Cerrahi Evreleme Sistemi 57 ile AJCC Tarafından Ocak 2018' te Güncellediği TNM Evreleme Sistemi

| Patolojik Cerrahi Evre | AJCC Evrelemesi ⁵⁷ | FIGO Evresi ⁵⁸ | Evre açıklaması * |
|------------------------|--|---------------------------|--|
| I | T1 N0 M0 | I | Kanser uterusun içinde büyüyor. Aynı zamanda serviksın bezlerine doğru büyüyebilir, ancak serviksın destekleyici bağ dokusunda (T1) büyümez. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IA | T1a N0 M0 | IA | Kanser endometriyumdadır ve myometrium yarısından azına (T1a) kadar büyümüştür. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IB | T1b N0 M0 | IB | Kanser, endometriumdan myometrium'a doğru büyür. Miyometriyumun yarısından daha fazlasına büyümüştür, ancak uterus dışına yayılmamıştır (T1b). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| II | T2 N0 M0 | II | Kanser uterus ve servikal stroma dokusunda ilerliyor. Kanser uterus dışına yayılmamıştır (T2). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| III | T3 N0 M0 | III | Kanser uterus dışına yayılır, ancak rektum veya mesaneye yayılmaz (T3). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IIIA | T3a N0 M0 | IIIA | Kanser, uterusun seroza ve / veya fallop tüplerine veya adneks (T3a) yayılır. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IIIB | T3b N0 M0 | IIIB | Kanser vajinaya veya parametrium yayılır (T3b). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IIIC1 | T1, T3 N1, N1mi veya N1a M0 | IIIC1 | Kanser uterusu büyüyor. Bazı yakındaki dokulara yayılmış olabilir, ancak mesane veya rektum tutulmadı (T1 ila T3). Kanser pelvik LN'larına (N1, N1mi veya N1a) yayılmış, ancak paraaortik veya uzak bölgelerdeki (M0) LN'larına yayılmamıştır. |
| IIIC2 | T1, T3 N2, N2mi veya N2a M0 | IIIC2 | Kanser uterusu büyüyor. Bazı yakındaki dokulara yayılmış olabilir, ancak mesanenin veya rektumun içine doğru büyümez (T1 ila T3). Kanser, paraaortik LN'larına yayılır (N2, N2mi veya N2a), ancak uzak bölgelere (M0) yayılmaz. |
| IVA | T4 Herhangi bir N M0 | | Kanser, rektum veya mesane mukozasına yayılır (T4). Yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (Herhangi bir N) ancak uzak bölgelere yayılmaz(M0). |
| IVB | Herhangi bir T Herhangi bir N M1 | IVB | Kanser inguinal lenf bezlerine, üst karına, omentuma veya akciğerler, karaciğer veya kemikler (M1) gibi uterusun uzakları organlara yayılmıştır. Kanser herhangi bir büyüklükte olabilir (Herhangi bir T) ve diğer lenf düğümlerine (Herhangi bir N) yayılmış olabilir veya olmayabilir. |

* Aşağıdaki ek kategoriler yukarıdaki tabloda listelenmemiştir:

TX: Ana tümör bilgi eksikliği nedeniyle değerlendirilemiyor.

T0: Bir primer tümör kanıtı yok.

NX: Bölgesel lenf bezleri bilgi eksikliği nedeniyle değerlendirilemiyor.

Cerrahi evrelemenin nihayetinde risk grupları oluşturulabilir. Colombo ve arkadaşları⁵⁶ 2016' da yayınladıkları bir makalede FIGO 2009 verilerini kullanarak, cerrahi evreleme sonrası risk tahmininde bulunmuşlardır. Araştırmada moleküler faktörler ve tümör ebadı göz önüne alındı ancak risk değerlendirilmesine dahil edilmedi. Risk skalasını düşük, orta, yüksek-orta, yüksek, ileri ve metastazik olarak 6 grup olarak sınıflamışlardır. (Tablo 8)

Tablo 8. Risk Skalasını Düşük, Orta, Yüksek-Orta, Yüksek, İleri ve Metastazik Olarak 6 Grup Olarak Sınıflamışlardır

| Risk Grubu | Açıklama | KD |
|-------------------|---|-----------|
| Düşük | Evre I endometrioid, Grade 1-2, <% 50 miyometrial invazyon, LVT negatif | I |
| Orta düzey | Evre I endometrioid, Grade 1-2, ≥50% myometrial invazyon, LVT negatif | I |
| Yüksek-orta | Evre I endometrioid, Grade 3, <% 50 myometrial invazyon, LVT durumuna bakılmaksızın | I |
| Yüksek | Evre I endometrioid, Grade 1-2, LVT kesin olarak pozitif, İnvazyon derinliğine bakılmaksızın, Evre I Grade 3 endometrioid, ≥50% myometrial invazyon, LVT durumuna bakılmaksızın | II |
| İleri | Evre II | I |
| Metastatik | Evre III endometrioid, rezidüel hastalık yok Non-Endometrioid (seröz veya berrak hücreli veya farklılaşmamış karsinom veya karsinosarkom) | I |
| | Evre III rezidüel hastalık ve evre IVA | I |
| | Evre IVB | I |

KD: Kanıt düzeyi; LVT: Lenfovasküler tutulum

2.11. Endometrial Karsinomda Prognostik Belirteçler

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri açısından aynı evrede olan olguların

değerlendirilmesinde bazı prognostik faktörler önem arz etmektedir. Bireyselleştirilmiş terapilerde aşağıdaki etkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 9. FIGO Evresi Dışında Endometrial Karsinomda Prognostik Değişkenler ⁵⁹

| |
|---|
| · Yaş |
| · Histolojik tip |
| · Histolojik grade |
| · Myometrial invazyon |
| · Peritoneal sitoloji sonuçları |
| · Vasküler alan invazyonu |
| · Hormon reseptör durumu |
| · Nükleer grade |
| · Tümör boyutu |
| · DNA ploidi ve diğer biyolojik belirteçler |
| · Tedavi metodu |

Yaş: Endometrium kanseri yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığı ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle ölümcül seyretmektedir. Genç yaşta prognoz daha iyi görülmektedir. Yaş bağımsız bir prognostik değişkendir. 5 yıllık sağkalım oranları 40 yaş altında %96,3 50-60 yaş arasında %87,3, 60-70 yaşları arasında %78, 70-80 yaş arasında ise %70,7, 80 yaş üstünde ise %53,6'dır.⁶⁰ Erken endometrium kanseri için bazı araştırmacılar menopozun bağımsız prognostik değişken olduğunu ifade etmişlerdir.⁶¹

Histolojik Tip: En sık görülen histolojik tip endometrioid adenokarsinomdur. Olguların yaklaşık %86,4 kadarını oluşturur. Bu histolojik tipte 5 yıllık yaşam oranı %80-90' dır. Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometrial kanserlerin yaklaşık %10' unu oluşturur ve artmış nüks ve uzak yayılım riski taşır. Derin myometrial invazyon veya LN metastazı olmadığında bile seröz karsinomlar kötü prognoza sahiptir.^{60,62} Berrak hücreli karsinomlar endometrial karsinomun %5 ini oluşturur ve vasküler invazyon sıklığı ile 5 ve 10 yıllık sağkalım sırası ile %43 ve %39 olarak bulunmuştur ⁶³.

Histolojik Grade ve Myometrial İnvazyon: Prognoz üzerinde güçlü bir korelasyon sergilerler. Grade 3 tümörlü hastalarda nüks gelişme riski, grade 1 ve 2' den 5 kat daha fazladır. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grade 1' de %92, grade 2' de %86 iken, grade 3' de %64' tür. Myometrial invazyonun sağkalım üzerindeki

etkisinin en hassas belirteci tümör myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Operasyon sırasında lenf nodu diseksiyonu kararı alınmasında myometrial invazyon derinliği belirleyici faktörlerden biridir. Grade artışı ve myometriyal invazyon derinliğine oranla pozitif lenf nodu tutulumları aşağıda ifade edilmiştir ⁶⁴.

Grade 1 ve myometrial invazyon iç 1/3: pelvik LN %3, paraaortik LN %1'i tutulur.

Grade 3 ve myometrial invazyon dış 1/3: pelvik LN %34, paraaortik LN %23'ü tutulur.

Histolojik grade ve miyometrial invazyon arttıkça uzak organ riski de artmaktadır ⁶⁵.Grade 1 de uzak organ metastazı %2,2 iken grade 3'te uzak organ metastazı %39'tur. Myometrial invazyon yokken uzak organ metastazı %2,2 olup invazyon dış 1/3 tuttuğunda %39.4'lere çıkmaktadır ⁶⁵.

Vasküler Alan İnvazyonu: Vasküler invazyonu endometrium kanserinin tüm histolojik tiplerinde nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. Vasküler invazyon olan olgularda ölüm için rölatif risk 1,5 kat artmaktadır ⁶². Ayrıca lenfovasküler invazyon, vajinal cuff nüksü, LN metastazı, parametrial metastaz ve uzak organ metastazı için bağımsız bir risk faktörüdür. Lenfovasküler tutulumda 5 yıllık sağkalım oranı %64,5 iken, lenfovasküler alan tutulumu gözlenmeyen hastalarda bu oran %83,5 bulunmuştur.

Periton Sitolojisi: Malign periton sitolojisinin önemi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Sıklıkla uterusu aşmış olgularda sitoloji pozitifdir. Grade1,2 ve 3 hastalarda pozitif periton sitolojisi sırasıyla %8,3, %12,1, %15,9 olarak bildirilmiştir ⁶⁶. Malign periton sitolojisi olan hastalarda, grade 3 tümör, vasküler invazyon, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılım daha sık gözlenir. Bu hastalarda %47 olan nüks oranına katkıda bulunmuştur. Periton sitolojisi pozitifliği dışında uterusu sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90'ı geçmiştir. Periton sitolojisi tek başına prognozu etkilememekte fakat, diğer kötü prognostik faktörleri potansiyalize ettiği düşünülmektedir ⁶⁷.

Hormon Reseptör Yapısı: Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteron reseptör seviyeleri, endometrial kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Reseptörlerin pozitif olduğu hastalar, negatif olan hastalara oranla sağkalım süreleri daha uzundur. LN tutulumu olan olgularda bile reseptör içeren

olgularda prognoz daha iyi seyretmektedir. Progesteron reseptör, östrojen reseptörüne göre prognoz üzerine daha etkilidir ⁶⁸.

Nükleer Grade: Anlamli prognostik göstergedir. Bir çalışmada nükleer grade derecesinin histolojik grade derecesinden daha fazla prognostik öneme sahip olduğu ifade edilmiştir. Nükleer grade kriterleri konusunda literatürde değişkenlikler vardır. FIGO evrelemede tümörün grade belirlenmesinde nükleer atipi grade'i yükseltir ⁶⁹.

Tümör Büyüklüğü: Birçok çalışmada, tümör hacmi bağımsız prognostik faktörlerden biri olarak gösterilmektedir. 2 cm altındaki tümörlerde lenf nodu metastazı %4 olarak görülürken, 2 cm üzerinde bu oran %15'e, uterus kavitesi tümörle dolu olduğunda %35'e yükselmektedir. Tümör boyutunun 2 cm'den fazla olan hastalarda LN tutulumunun arttığı ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir ⁷⁰.

DNA Ploidi / Diğer Biyolojik Belirteçler: Endometrial kanserli olguların %25'inde anöploid tümör bulunmaktadır ve nüks ile birlikte ölüm riskini de arttırmaktadır ⁷¹. Anöploid DNA içeren tümörlü olgularda 10 yıllık sağkalım oranı %53.2, diploid DNA tümörü içeren olgularda ise 10 yıllık sağkalım oranı %91'dir ⁷². Anöploid hücre popülasyonu içeren tümörü olan kadınlarda ölüm için 4,1 kat risk artışı olduğu bildirilmektedir ⁷³. Genetik mutasyon sayısı prognostik olarak anlamlıdır. B-Katenin ekspresyonu ve PTEN kötü prognozla ilişkili olup artmış metalloproteinaz (MMPs) ⁷⁴, BCL-2 ⁷⁵, Ki-67 ⁷⁶ ekspresyonu da anlamlı prognostik göstergelerdendir.

Tedavi Metodu: Histerektomi ve radyoterapi tedavisi tek başına radyoterapiye göre daha iyi sonuçlanmaktadır. Bunun nedeninin radyoterapinin endometrium üzerine zayıf etkisi olduğu düşünülmektedir. Cerrahi ve radyoterapide 10 yıllık sağkalım %78, yalnız radyoterapi tedavisinde ise %48'tir ⁷⁷.

2.12. Endometrium Kanseri Tedavi

Endometrium kanserli hastalara uygulanacak primer cerrahi işlem total abdominal histerektomi ile beraber bilateral salpingooforektomidir. Endometrium kanser cerrahisinde genelde göbek altı midline insizyon tercih edilmektedir. Batına girildikten sonra eksplorasyonu yapılır ve diafragma, karaciğer, omentum, kolon ve

ince barsak serozası ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, peritoneal yüzeylere bakılmalıdır. Uterus tümör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli lezyon görülen her lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca serum fizyolojik kullanılarak peritoneal sitolojik inceleme maksadıyla batın yıkama sıvısı alınmalıdır. TAH+BSO yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Uterus ameliyathanede açılarak ve frozen section ile tümör büyüklüğü, servikal yayılım ve myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. Zira bu bilgiler bize lenf nodu diseksiyonu kararı vermekte yardımcı olacaktır.⁷⁸

Evre I: Hastaya TAH-BSO veya TLH-BSO yapılır. Pelvik lenf nodu ve paraaortik lenf örnekleme yapılır. Şüpheli her lezyondan biyopsi alınmalıdır. Peritoneal sitoloji yapılmalıdır. Materyalden frozen gönderilerek grade, myometrial invazyon, tümör büyüklüğü belirlenmelidir. Laparoskopik ya da laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiksel fark yoktur. Hastanede kalma sürelerini azaltmakla birlikte istenmeyen durum sıklığında artışa neden olmaktadır. Endometrioid histolojik tipte operasyon sonrası herhangi bir tedaviye ihtiyaç kalmayabilir. Seçilmiş olgularda (evre IA olgular) fertilitate koruyucu medikal tedavi uygulanabilir. Bunun için progestin preparatları verilir (oral draje, im enjeksiyon, rahim içi araç şeklinde) tümör küçültülebilir ve hamilelik için bir şans verilebilir. Jinekolog onkolog ve patolog eşliğinde multidisipliner bir yaklaşımla aile ile görüşülüp tüm riskler anlatılır ve olgular yakından izlenir. Doğum sonrası kanser cerrahisi uygulanır. Evre 1 grade 3 endometrioid tip hastalarda ve papiller seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom gibi yüksek riskli hastalarda, cerrahi tedaviye selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve omentektomi eklenmelidir. Cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir.⁷⁹ Kemoterapide sıklıkla karboplatin ve paklitaksel kullanılır ancak başka tedavi rejimleri de kullanılabilir. Cerrahiye uygun olmayan erken evre olgularda yüksek doz brakiterapi seçeneği, minimal yan etki, yüksek etkinlik nedeniyle düşünülebilir⁸⁰.

Evre II: Uterus korpusunda sınırlı ancak bağ dokusuna yayılım göstermekte olduğundan evre I e göre daha kötü seyretmektedir. Yapılacak cerrahi müdahalede radikal histerektomi ve sonrasında radyoterapi sağkalımı arttırmaktadır. Cerrahide uterusun tamamı, parametrium ve vajinanın üst kısmının tamamı çıkarılır. Bilateral

pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, periton sitolojisi yapılmalıdır. Radyoterapi de vajinal brakiterapi ve dıştan pelvik radyoterapi uygulanabilir. Cerrahi öncesi radyoterapi uygulaması yapılabilir. Sonra basit histerektomi ve BLPLD + PALND yapılabilir.⁸¹ Seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom gibi yüksek gradeli tümörlerde yukarıda belirtilen operasyon dışında periton biyopsisi veya omentektomi gerekebilir. Cerrahi sonrası kemoradyoterapi düşünülmelidir. Kemoterapide karboplatin ve paklitaksel veya sisplatin ve doksorubisin kombinasyonu kullanılabilir. Uterin karsinosarkomu olan olgularda belirtilen operasyon ve kemoradyoterapi uygulanır. Kemoterapide sıklıkla paklitaksel ve karboplatin içerir, ancak bunun yerine paklitaksel veya sisplatin ile birlikte ifosfamid verilebilir.⁸¹

Evre III: Tümör uterus dışına yayılmış olduğundan cerrahi tedavide sitoredüksiyon amacıyla tümörün olduğu tüm yapılar eksize edilmelir ve daha bireysel planlanmış bir tedavi öngörülmelidir. Cerrahi tedavide radikal histerektomi ile beraber periton sitolojisi, lenfadenektomi, periton örnekleme ve kısmi omentektomi yapılmalı ve hastalığın cerrahi olarak yayılımı ortaya konmalıdır. Cerrahi hazırlık için neoadjuvan radyoterapi uygulanabilir. Evre IIIA da tümör adneksler ve serozaya yayılmış olup cerrahi sonrası kemoradyoterapi ve vajinal brakiterapi uygulanabilir. Evre IIIB de ise tümör vajene yayılmış olup cerrahi sonrası kemoradyoterapi ve vajinal brakiterapi uygulanabilir. Evre IIIC de pelvik lenf nodu tutulumu (Evre IIIC1) ve paraaortik lenf tutulumu (Evre IIIC2) olup cerrahi tedavi sonrası kemoradyoterapi uygulanır. Evre IIIC de kemoterapide sıklıkla karboplatin ve paklitaksel veya sisplatin ve doksorubisin kullanılır.⁸²

Evre IV: Evre IV te tümör uzak organlara sıçramış olup endometrium kanserli olguların %3 bu gruba girer. Tedavi planlanmasında hastanın durumu göz önünde tutularak karar verilir. Genel yaklaşım cerrahi tedavi sonrası kemoradyoterapi ve/veya sistemik hormon tedavisinin kombine olarak kullanılmasıdır. Evre IVA da tümör mesane ve rektuma ulaşmıştır. Evre IVB de ise pelvik ve paraaortik lenf nodları dışındaki nodlara ulaşmış olup bu aşamada karaciğer, omentum, akciğer veya diğer organ tutulumları da bu gruba girer. Debulking cerrahisi ve radyoterapi aşırı kanaması olan olgularda uygulanabilir. Uzak organ tutulumu olduğu için vücuttaki tüm tümoral oluşumları çıkarmak mümkün değildir. Hastalığın sadece mesane ve rektumla sınırlı olduğu az sayıda hastada

pelvik egzenterasyon yapılabilir. Endometrium kanserinde progestinler ve tamoksifen metastatik kanserlerde uygulanmaktadır. Yüksek gradeli ve E2, PR reseptörü olmayan tümörlerde hormonoterapi etkili değildir. Kemoterapide kullanılan tedavi rejimleri paklitaksel, doksorubisin ve karboplatin veya sisplatin olabilir. Sisplatin, ifosfamid ve paklitaksel kombinasyonu da uygulanabilir.⁸³

Endometrial kanserin her aşaması için FIGO evrelemesine göre tedavi seçenekleri tablo 10 gösterilmektedir.⁸⁴

Tablo 10. Endometrial Kanserin Her Aşaması İçin FIGO Evrelemesine Göre Tedavi Seçenekleri Gösterilmektedir

| Evre (FIGO Evreleme Tanımları) | | Tedavi seçenekleri |
|--|--|--|
| Evre I ve evre II endometrial kanser | Grade 1 Ve 2 | Cerrahi ve Veya Lenf Nodu Diseksiyonu Ameliyat Sonrası Vajinal Brakiterapi Sadece Radyasyon Tedavisi |
| | Grade 3 (seröz, berrak hücreli ve karsinosarkomu içerir) | Cerrahi Ameliyat Sonrası Kemoterapi ve Radyoterapi |
| Evre III, evre IV ve tekrarlayan endometrial kanser | Opere olabilir hastalar | Ameliyatın ardından kemoterapi veya radyasyon tedavisi |
| | Opere olamaz hastalar | Kemoterapi ve radyasyon tedavisi |
| | Radyoterapiye ve cerrahiye uygun olmayan hastalar | Hormon tedavisi Biyolojik terapi |

FIGO evrelerine göre 5 yıllık sağ kalım oranları ve tedavi seçenekleri tablo 11 belirtilmiştir.^{82,85}

Tablo 11. FIGO Evrelerine Göre 5 Yıllık Sağ Kalım Oranları ve Tedavi Seçenekleri Belirtilmiştir

| FIGO evresi | Açıklama | Tedavi seçenekleri | Beş yıllık sağkalım(%) |
|-------------|--|--|------------------------|
| Evre I | Tümör uterus korusu ile sınırlı | Bilateral salpingo-ooforektomi Histerektomi Pelvik ve para-aortik lenfadenektomi Pelvik yıkama | |
| Evre IA | Tümör endometriyumla sınırlı veya <% 50 myometrial istila | | 90 |
| Evre IB | ≥% 50 myometrial invazyon | | 78 |
| Evre II | Tümör servikse girer ancak uterus dışına çıkmaz | Bilateral salpingo-ooforektomi Histerektomi Pelvik ve para-aortik lenfadenektomi Pelvik yıkama Radyoterapi | 74 |
| Evre III | Lokal ve / veya bölgesel yayılma | | |
| Evre IIIA | Tümör serosa ve / veya adnekslere yayılır | | 56 |
| Evre IIIB | Vajina veya parametrial tutulum | | 36 |
| Evre IIIC | Pelvik ve / veya para-aortik lenf nodlarına metastaz | Sistemik adjuvan tedavi | |
| Evre IIIC1 | Pelvik lenf bezine bölgesel lenf bezi metastazı | | 57 |
| Evre IIIC2 | Pelvik lenf bezleri olan veya olmayan para-aortik lenf bezleri metastazı | | 49 |
| Evre IV | Karın içi veya karın dışı metastazı | Cerrahi ve tümör blokajı Sistemik adjuvan tedavi | |
| Evre IVA | Mesane veya barsak mukozası istilasası | | 22 |
| Evre IVB | Uzak metastaz (karın içi ve kasık lenf nodu yayılımı dahil) | | 21 |

Postoperatif Tedavi

Primer Radyasyon Tedavisi: Primer tek başına radyoterapi cerrahiye uygun olmayan durumlarda düşünülür. Eksternal pelvik radyasyon veya brakiterapi ile birlikte kullanılabilir. Cerrahi tedaviye nazaran tek başına radyoterapinin sağkalım oranları daha azdır.⁸⁰

Adjuvan Radyasyon Tedavisi: Radyoterapinin rekküren ya da metastatik hastalıkta kullanılması önerilmiştir.

Endometrium kanserinde neoadjuvan yaklaşım, cerrahiye hazırlık aşamasında uygun olan hastalarda tümöral kitlenin küçültülmesi amacıyla ve tekrarlayan hastalık yönünden risk taşıyan hastalarda rekürensi önlemede kullanılmaktadır.

Adjuvan radyoterapide amaçlanan olası parametrial dokulardaki hastalığın eradike edilmesidir. Sıklıkla bu kapsamda vajinal brakiterapi, eksternal pelvik ışınlama, genişletilmiş pelvik irradyasyon ve tüm abdomen ışınlaması gibi yöntemlerden biri uygulanır.

İntraoperatif radyoterapi (İORT): İntraoperatif radyoterapi, cerrahi işlem sırasında sınırlı miktarda dokuya tek bir büyük radyasyon dozu verilmesi anlamına gelir. Jinekolojik ve genitoüriner sistem kanserlerinde uygulanmaktadır. Cerrahi sırasında, izole endometriyal kanser nüksü olan hastalarda, özellikle tümör kenarlara yakın veya mikroskobik olarak pozitif olduğunda, intraoperatif radyoterapinin cerrahiye eklenmesi önerilebilmektedir. Çoğu çalışmada, İORT tedavi için en önemli risk faktörünün pozitif cerrahi sınır olduğu ortaya çıkmıştır ve cerrahi ile İORT birlikteliği tümörün lokal kontrol olasılığını arttırdığı bildirilmiştir. Literatür verileri, İORT'un tekrarlayan endometrial ve rahim ağzı kanserinde kitlenin lokal kontrolünü iyileştirmek için kullanılmasını desteklerken, primer lokal ileri hastalıkta kullanımı hala tartışmalıdır.⁸⁶

Kemoterapi: Rekürren ve metastatik endometrium kanserinin tedavisinde en etkili tedavi rejimi, paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin (TAP) kombinasyonudur. Bu rejimin en önemli yan etkisi periferik nöropati gelişimidir.

İleri evre endometrium kanseri olan hastalarda kemoterapi sıklıkla radyoterapi ile birlikte kullanılır.

Hormon Tedavisi

Primer Tedavi: Atipili endometrial hiperplazi ve grade 1 endometrioid adenokarsinom, Evre IA durumlarında cerrahinin yanısıra cerrahi dışı yaklaşımlar da günümüzde mümkün olabilmektedir. Seçilmiş hasta gruplarında, özellikle fertilitesi tamamlanmamış ve çocuk isteyen hastalarda hormon tedavisi verilebilir. Sıklıkla progestinler kullanılır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda da düşünülebilir.

Oral, parenteral ya da rahim içi cihaz yoluyla verilen progestinlerin fertilizasyonu tamamlandıktan sonra cerrahi öncesi vakit kazanmak için uygulanabilir. Uzun dönem kullanımlarda nüks olasılığı oldukça yüksektir. Cevabı takip etmek için her 3 ayda bir endometrial biyopsi tedavinin en önemli unsurudur. Gebeliği elde etmiş hastalar doğum sonrası cerrahiye yönlendirilmelidir.⁸⁴

Adjuvan hormon tedavisi: İlerlemiş hastalığı olan kadınlarda progestinler, tamoksifen ve arotamoz inhibitörleri hormon duyarlı tümörlerde kullanılabilir. Progestin ve tamoksifen kullanımı etkili bir tedavi seçeneği olup arotamoz inhibitörlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Tamoksifen, progesteron reseptörleri üzerinde etki gösterir ve ekspresyonunu değiştirir. Daha çok progestinin etkinliği artırdığı bilinmektedir.

Tamoksifen ve progestin kombinasyonunun toksisitesi çok düşüktür ve genellikle nüks hastalıklarda kullanılmaktadır.⁸⁴

Rekürren Endometrium Kanseri: Endometrium kanserinin mortalitesi diğer jinekolojik malignitelere göre daha düşüktür. Tedavi alan her dört olgudan birinde hastalık tekrar ortaya çıkmaktadır. Nüks lokal veya uzak organlara olabilir. Tedavisi kanserin yeri ve büyüklüğüne göre değişmektedir.

Pelvisin kapsayan lokal nüksler cerrahi ile tedavi edilmektedir. Bazen radyoterapi ile takip edilmektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda tek başına radyoterapi veya hormonoterapi eklenebilmektedir.

Uzak metastazlarda ise cerrahi seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir. Birkaç küçük lezyonun olduğu organlarda cerrahi ve odaklanmış radyoterapi uygulanabilir. Daha yaygın uzak metastazı olan olgular Evre IV olgular gibi yönetilmelidir. Hormonoterapi ve kemoterapi uygulanabilir.

Rekürrensler içinde izole vajen cuff nüksleri tedavisi en kolay olanlarıdır. Prognoz genellikle primer hastalığın primer hastalık ile rekürrens arası interval 3 yıldan daha uzun sürede görülmesine bağlıdır. Sıklıkla iyi prognoz ile ilişkilidir.⁸⁷

Endometrium Kanserinde İzlem: Kilo kaybı, ağrı ve vajinal kanama rekürren hastalığı düşündürür. Genelde primer tedavi sonrasında ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir takip edilir. İkinci yıldan sonra, yıllık takip edilen olguların takibi, beşinci yılda, herhangi bir sorun çıkmazsa sonlandırılır. Yıllık jinekoloji kontrolü için çağrılır. Rutin vizitlerde pap smear, kanser markerları özellikle CA 125 bakılır. BT ile görüntüleme yapılır. Mamografik inceleme muayenenin bir parçasıdır. Rekürrensler en sık vajinal cuff 'da olduğu için pelvik değerlendirme önemlidir.⁷⁸

2.13. Endometrium Kanselerinde Kanser Markerları ve Tomografi Özellikleri

Tomografi Özellikleri

Endometrium kanserli olgularda preoperatif uzak organ metastazı ve bölgesel metastaz değerlendirmesi için sıklıkla tüm abdomen BT ve Toraks BT istenmektedir. Endometrium kanseri olgularında preoperatif BT rutin olarak kullanılmaktadır. Şüpheli durumlarda manyetik rezonans görüntüleme(MRI) kullanılabilir. PET-BT kullanımı ise yayılım bölgelerini değerlendirmede altın standarttır. Erken evre endometrium kanserli olgularda preoperatif BT nin prognostik önemi literatür verilerinde tartışmalıdır. İleri evre, yüksek gradeli vakalarda anlamlı prognostik değeri vardır.

Kanser Markerları

Kanser markerları, tümöral oluşumu saptamada kan testleri olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle kanser taramalarında kullanılabilir olması, kolay ve ucuz uygulanabilir olması, bir tüp kan testi ile sonuca ulaşılabilmesi artıları olarak sayılabilir. Sıklıkla bilinen markerlardan CA 19-9 gastrointestinal sistem kanserlerinde daha anlamlı kabul edilmektedir. CA 15-3 ise meme kanseri teşhisinde anlamlıdır. CEA hemen hemen her kanserde artabilmektedir. Alfafetoprotein ise hepatosellüler karsinomda artış göstermektedir. CA 125 markerı ise jinekolojik

malignitelerden ovarian malignitelere spesifik olup fizyolojik veya patolojik başka hastalıklarda da artmaktadır. Jinekolojik malignitelerinde birçok kanser markeri üzerinde durulmaktadır. Özellikle ovarian kanserlerle CA 125 birlikteliği üzerine fikir birliği yapılmıştır. Endometrium kanseri ile kanser markerları üzerinde çalışılan pek çok marker olmakla birlikte tanı ve prognozda rutin kullanıma giren bir marker bulunamamıştır. Endometrium kanseri ile CA 125 ve HE4 varlığı ileri evre tümörlerde gösterilebilmişse de kanserin her histolojik tipinde aynı sonucu vermemektedir. Bu bağlamda özellikle endometrial papiller seröz karsinomda CA 125 yüksekliği kabul edilebilirdir.

Malign tümörlerde preoperatif prognostik değerlendirmede, hematolojik parametrelerden yararlanılmaktadır. Kolay uygulanabilir olması, ucuz olması tercih edilmesindeki en önemli sebeplerdir. İnvaziv olmayan tetkiklerle yeni prognostik belirteçlerin öngörülmesi ana hedefimizdir. Preoperatif değerlendirmelerde hematolojik değerlendirmede kanser markerları kullanılmaktadır. Özellikle lokal ve uzak yayılımlar açısından tomografi ile değerlendirme de yapılmaktadır. CA 125 in seröz karsinomların takibinde anlamlı olduğu bilinmektedir. Bilgisayarlı tomografide ise preoperatif prognostik faktörlerden olmayıp metastaz değerlendirilmesi ve postoperatif takipte rekkürrens ve metastaz takibinde kullanılmaktadır. Çalışmalar CA 125'in preoperatif değerlendirmede prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini ve preoperatif bilgisayarlı tomografi sonuçlarının da prognostik faktör olarak ileri evre tümörlerde kullanılabileceği öngörülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009- Ocak 2014 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, preoperatif fraksiyone dilatasyon-küretaj spesmeninin patolojik incelemesinde, endometrium kanseri tanısı alan, postoperatif olarak patolojisi endometrium kanseri olarak bildirilen 120 hasta vardı. Takiplerini başka merkezde devam eden 12 olgu çalışma kapsamı dışına çıkarıldı. 108 olgunun prognozu ve 5 yıllık sağkalımı retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların patolojik kayıtları, arşiv dosyaları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği bilgisayar, klinik dosya ve poliklinik kartlarının bilgilerine ulaşılarak veriler elde edildi. Çalışmamız için hastanemiz etik kurulu tarafından 07.05.2018 tarih ve 24237859-320 sayı ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, endometrium kanseri olgularında, preoperatif kanser marker larının (CEA, CA125, CA15-3, CA19-9, AFP) ve preoperatif bilgisayarlı tomografinin prognostik önemi ve 5 yıllık sağkalıma olan etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Operasyonda, öncelikli olarak tüm hastalarda batın eksplorasyonu yapıldı. 2009 yılına kadar evrelemede sitoloji önemli olduğu için ameliyat sırasında sitoloji alınmıştır. 2009 yılından sonra bazı hastalarda sitolojik inceleme için batın sıvısı örnekleme yapıldı sonra total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO), ± bilateral pelvik ± paraaortik lenf nodu diseksiyonu, düşük risk grubunda olan hastalar için ise sadece total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) uygulanmıştır. İyi prognostik verilere sahip olan hastalara sadece (TAH+BSO) , orta ve yüksek risk grubuna pelvik - paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmiştir. Kliniğimizde tüm endometrium kanserli olgular preoperatif frozen section ile değerlendirilmektedir. Buna göre hastanın risk grubu belirlenip operasyon şekline karar verilmektedir. Tip 2 endometrium kanseri veya evre 3 olduğu düşünülen olgularda omentektomi de yapılmıştır.

Endometrium kanseri evrelemesinde 2009 FIGO cerrahi-patolojik evreleme sistemi kullanılarak analiz yapılmıştır.

120 hastanın tanı konulduğu andaki yaşı, gravidası, paritesi ve infertilite durumu, preoperatif kanser markerları (CEA, CA125, CA 15-3, CA19-9, AFP), VKİ (vücut kütle indeksi), operasyon bilgileri (operasyon süresi, uygulanan cerrahi teknik, operasyon tarihi), patolojik bulguları (histopatolojik tipi, evresi, servikal tutulumu, omentum tutulumu, lenf nodlarının tutulumu, parametrial tutulum, sitolojinin özelliği, myometrial derinlik), adjuvan tedavi modaliteleri (radyoterapi, kemoterapi), preoperatif BT bilgileri (tümör boyutu, servikal, adneksiyal, toraks, myometrial, abdominal tutulum, cerrahi evre),tedavi bilgileri(cerrahi,radyoterapi, kemoterapi,adjuvan tedavi, sekonder radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi) ve takip bilgileri (ilk tanı-son takip tarihleri, nüks varlığı) kaydedildi ve yıllık sağkalıma etkileri incelendi. Hastaların takip bilgileri, telefon numaraları ve prognozları tüm hastalar için dosya ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Takiplerinde problem olan hastalara telefon ile ulaşılarak prognozları hakkında bilgi edinildi. Telefon ile ulaşıp öğrenilemeyen olguların yaşam durumu Trabzon Ortahisar Nüfus Müdürlüğünde soruşturuldu.

Hastaların preoperatif dönemde yapılan kanser markerları incelendi. Bu tetkiklerden hastalardan CEA, CA 125, CA15-3, CA 19-9, AFP istendi. Bu tetkikler hastaların hastane otomasyon bilgi sisteminden elde edildi.

Hastanemizin laboratuvarında çalışılan kanser markerları için alt sınır, üst sınır ve referans aralığı alınmıştır. Mutlak değerler üzerinden hesaplamalar yapılmıştır.

Tablo 12. Kanser Markerlarının Referans Aralığı

| Kanser Markerları | Referans Aralığı |
|--------------------------|--|
| AFP | 0-9 ng / ml |
| CEA | Sigara içenlerde <3 ng / ml Sigara içmeyenlerde <10 ng / ml |
| CA 125 | <35 ng / ml |
| CA 15-3 | <31,3 ng / ml |
| CA 19-9 | <35 ng / ml |

Histopatolojik incelemeler Karadeniz Teknik Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Histopatoloji tipleri; Endometrioid adenokarsinomlar Tip1 olarak; seröz, clear, malign mikst müllerian tümörler ise Tip 2 olarak sınıflandırıldı. Histolojik grade ve nükleer grade kaydedildi. Myometrial invazyon

var-yok, servikal invazyon var-yok, lenfovasküler invazyon var-yok olarak sınıflandırıldı. Pelvik lenf nodu sayısı, paraaortik lenf nodu sayısı kaydedildi. Sitoloji; alınmayanlar, pozitif sitoloji-negatif sitoloji şeklinde sınıflandırıldı. Adjuvan tedavi modaliteleri RT; var-yok, KT; var-yok olarak sınıflandırıldı. İlk tanı tarihi ile son takip tarihleri belirtildi. Eksitus tarihi kaydedildi. Metastazı olanlar var-yok olarak sınıflandırıldı. Nüksü olan hastalar var-yok olarak sınıflandırıldı. Varsa nüks tarihi belirtildi. İkinci kez cerrahi geçiren hastalar var yok diye sınıflandırıldı. Hastaların toplam sağkalımı; patolojik tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım süreleri ay olarak hesaplandı.

Olguların tomografi bilgileri üzerinden, servikal, abdominal, pelvik lenf nodları sağ-sol, paraaortik lenf nodları, vajinal, parametrial, adneksiyal, toraks tutulumu göz önüne alınarak kaydedildi. Ayrıca myometrial invazyon, tümör boyutu, uzak organ metastazları açısından da değerlendirme yapıldı. Tüm bu verilerden tomografiye göre klinik evreleme yapıldı. Operasyon sonrası FIGO 2009 verilerine göre cerrahi evreleme yapıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel yöntem olarak verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer kullanılırken kesikli değişkenler için oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren iki ortalama farkının test edilmesi için Student t testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında parametrik yöntem olarak varyans analizi (ANOVA) parametrik olmayan yöntem olarak Kruskal Wallis analizi ile ortalama farkları değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların belirli faktörlere bağlı olarak yaşam sürelerindeki değişimin değerlendirilebilmesi için Kaplan Meier sağkalım analizi uygulanmıştır. Hasta temel özelliklerinden toplam sağkalımı etkileyen verilerin univaryant ve multivaryant analizleri yapılmış olup Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif hematolojik parametreleri ve histopatolojik tip, nükleer grade, histolojik grade, servikal tutulum, myometrial invazyon derecesi, LN tutulumu, cerrahi evresi, operasyon özellikleri gibi klinik ve patolojik özelliklerinin prognoz üzerine etkileri Kaplan Meir ve Cox Regresyonu gibi istatistiksel yöntemler ile analiz edilmiştir. Ki-kare testi istatistik verilerde uygun durumlarda kullanıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2009- Ocak 2014 tarihleri arasında, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, preoperatif biyopsi metaryalinin patolojik incelemesine göre jinekolojik malignite tanısı alan, cerrahi tedavisi yapıp takip altına alınan sistemde kayıtlı 375 hasta vardı. Olguların patolojik tanısı endometrial karsinom olan 120 hastanın verilerine hasta arşiv dosyası ve hastane otomasyonu üzerinden ulaşıldı. Takiplerini başka merkezde devam eden 12 olgu çalışma kapsamı dışına çıkarıldı. Araştırmadaki 108 olgunun 5 yıllık sağkalımı ve hastalığın prognozu retrospektif olarak değerlendirildi. Endometrium kanseri tanısı 108 olgudan, 87 (%80,6) hastanın yaşadığı, 21(%19,4) hasta ise eksitus olmuştur. Olguların ortalama yaşı $66,2 \pm 9,9$ ve ortancası 66 (46-92) bulunmuştur (Tablo 4.1). Demografik parametrelerden olgulardaki ortalama gravida $4,5 \pm 2,5$ ve 4 (0-14), parite $3,7 \pm 1,8$ ve 4 (0-10) ve abortus $0,7 \pm 1(0-7)$ olduğu izlendi (Tablo 13).

Olgular vücut-kitle indeksine (BMI) göre değerlendirildiğinde ortalama BMI $31,7 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ ve 32 (20-51 kg/m^2) olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Olgulardan menstrüasyon gören kadınların ortalama kaç günde bir kanama olduğu gün sayısı $24,9 \pm 3,4$ gün ve 25 (15-32 gün) , anormal uterin kanamanın olduğu ortalama gün sayısı $6,5 \pm 1,6$ gün ve 7 (3-10 gün), menstrüasyon döneminde günlük ortalama ped sayısı $3,6 \pm 1,2$ ped ve 3 (2-8 ped) olarak dökümente edildi. (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Yaş, Gravida, Parite, VKİ, Menstrual Düzen Yönüyle Değerlendirilmesi

| | yas | gravida | parite | abortus | bmi | menstrual regülarite gün | menstrual kanama gün sayısı | menstrual kanama ped sayısı | |
|---|----------------|---------|--------|---------|-------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| N | Valid | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Mean | 66,21 | 4,55 | 3,75 | ,78 | 31,7995 | 24,91 | 6,55 | 3,69 |
| | Median | 66,00 | 4,00 | 4,00 | 1,00 | 32,0513 | 25,00 | 7,00 | 3,00 |
| | Std. Deviation | 9,991 | 2,548 | 1,885 | 1,079 | 5,29591 | 3,408 | 1,665 | 1,203 |
| | Minimum | 46 | 0 | 0 | 0 | 20,20 | 15 | 3 | 2 |
| | Maximum | 92 | 14 | 10 | 7 | 51,94 | 32 | 10 | 8 |

Olguların eşlik eden hastalık yönüyle incelendiğinde 54 (%50) hasta HT, 18 (%16,7) olguda DM, 2 (%1,9) hastada kronik akciğer hastalığı, 7 (%6,5) olguda guatr hastalığı mevcuttur. 13 (%12) olguda sigara kullanımı söz konusudur. Hastalar 101 (%93,5) tanesi ise postmenapozal kanama nedeniyle başvurdu. (tablo 14)

Tablo 14. Olguların HT, DM, Kronik Akciğer Hastalığı, Guatr, Sigara Kullanımı, PMK Hakkında Değerlendirilmesi

| Özellik | Hasta yüzdesi (%) |
|--------------------------|-------------------|
| Hipertansiyon | 50 (n=54) |
| Diyabetes mellitus | 16,7 (n=18) |
| Kronik akciğer hastalığı | 1,9 (n=2) |
| Guatr | 6,5 (n=7) |
| Sigara kullanımı | 12 (n=13) |
| Postmenapozal Kanama | 93,5 (n=101) |

Hastaların operasyon öncesi bakılan tümör belirteçlerinden, CA 125 ortalaması 27,9 ng / ml \pm 33,3 ng / ml ve 18,3 ng / ml (4,4-257,6 ng / ml), CA 15-3 ortalaması 20,3 ng / ml \pm 22,9 ng / ml ve 16,2 ng / ml (3,6-206,5 ng / ml), CA 19-9 ortalaması 20,6 ng / ml \pm 31,8 ng / ml ve 12,8 ng / ml (0,6-216,6 ng / ml), CEA ortalaması 2 ng / ml \pm 1,4 ng / ml ve 1,7 ng / ml (0,4-9,1 ng / ml), AFP ortalaması 2,8 ng / ml \pm 1,6 ng / ml ve 2,4 ng / ml (0,7-14,3 ng / ml) olarak bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP Değerleri

| | CA 125 | CA 15-3 | CA 19-9 | CEA | AFP |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|---------------|
| Minimum | 4,4 | 3,6 | 0,6 | 0,4 | 0,7 |
| Maximum | 257,6 | 206,5 | 216,6 | 9,1 | 14,3 |
| Ortalama | 27,9 \pm 33,3 | 20,3 \pm 22,9 | 20,6 \pm 31,8 | 2 \pm 1,4 | 2,8 \pm 1,6 |

Olguların operasyon sonrası spesmen patolojileri hastanemiz Patoloji Ana bilim dalındaki jinekopatologlar tarafından değerlendirilmiştir.

Tablo 16. Patoloji Sonucuna Göre Belirli Özelliklerin Hasta Sayısı ve Yüzdesi Yönünden Gösterildi

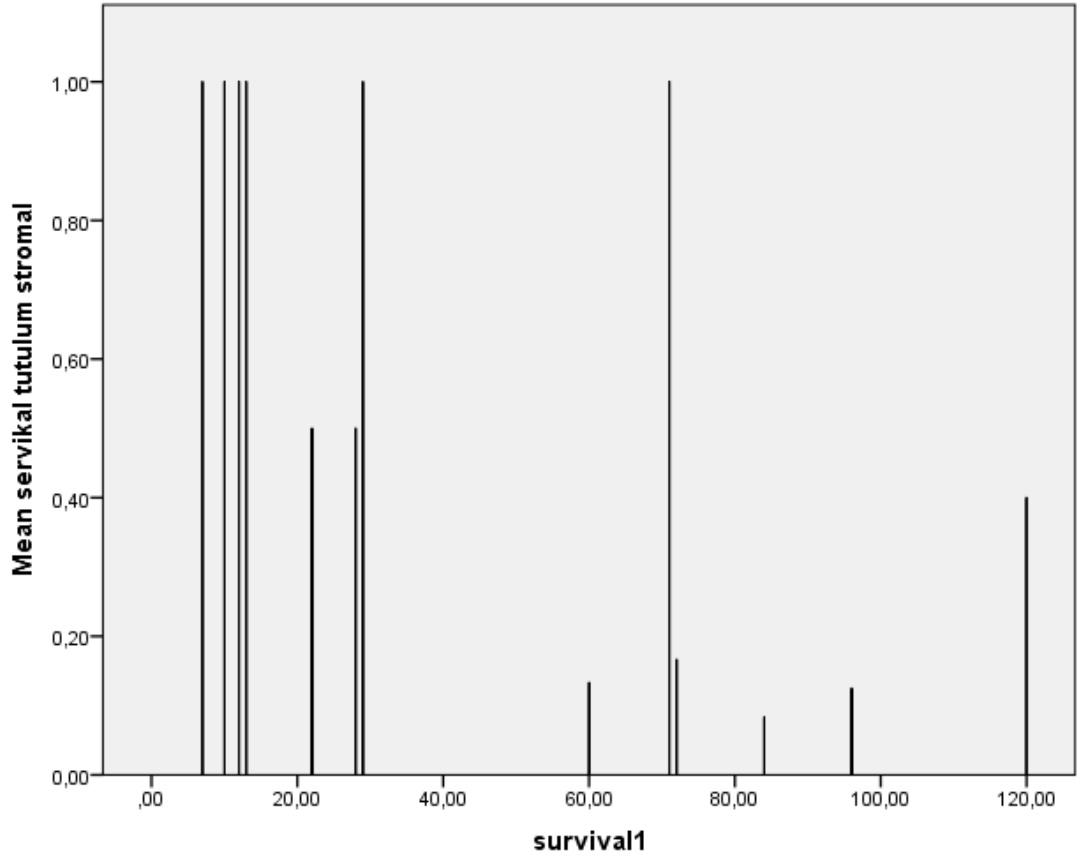
| Özellik | | N | % |
|---|-------------------|------|----------|
| Myometrial invazyon | 1/2 üstü | 50 | 46,3 |
| | 1/2 altı | 55 | 50,7 |
| Servikal Glandüler invazyon | Var | 30 | 27,8 |
| | Yok | 78 | 72,2 |
| Servikal Stromal tutulum | Var | 22 | 20,4 |
| | Yok | 86 | 79,6 |
| Lenfovasküler tutulum | Var | 26 | 24,1 |
| | Yok | 82 | 75,9 |
| Seroza adneks tutulumu | Var | 10 | 9,3 |
| | Yok | 98 | 90,7 |
| Adneksiyal Tutulum | Var | 7 | 6,5 |
| | Yok | 101 | 93,5 |
| Adneksiyal tutulum lateralite | Sağ- sol | 0-7 | 0-6,5 |
| | Var | 1 | 0,9 |
| Vajinal Tutulum | Yok | 107 | 99,1 |
| | Yok | 107 | 99,1 |
| Malignite pozitif lenf nodu lokalizasyonu | Pelvik | 13 | 12 |
| | Paraaortik | 2 | 1,9 |
| | Pelvik-Paraaortik | 15 | 14,9 |
| Metastazik Pelvik lenf nodu lateraritesi | Sağ- Sol | 7-11 | 6,5-10,2 |
| Sitoloji | Malignite negatif | 95 | 88 |
| | Malignite pozitif | 13 | 12 |
| Histolojik tip | Tip1 | 86 | 79,6 |
| | Tip2 | 22 | 20,3 |
| Grade | Grade 1 | 52 | 48,1 |
| | Grade 2 | 33 | 30,6 |
| | Grade 3 | 23 | 21,3 |
| Nükleer grade | Grade 1 | 25 | 23,1 |
| | Grade 2 | 50 | 46,3 |
| | Grade 3 | 33 | 30,6 |
| Evre | IA | 47 | 43,5 |
| | IB | 24 | 22,2 |
| | II | 16 | 14,8 |
| | IIIA | 5 | 4,6 |
| | IIIB | 1 | 0,9 |
| | IIIC1 | 11 | 10,2 |
| | IIIC2 | 3 | 2,8 |
| | IVA | 1 | 0,9 |
| | IVB | 0 | 0 |

Patolojik değerlendirmelerde myometrial invazyon olan 105 (%97,2) olgu mevcuttu. Bunlar FIGO evrelmesine göre standartize etmek için %50 altı ve üstü tutulum olarak belirlenmiştir. 50 (%46,3) olguda myometrial invazyon %50'den fazla olup, 55 (%50,7) olguda ise %50'nin altında myometrial invazyon mevcuttu. Myometrial invazyon 5 yıllık sağkalım ile karşılaştırıldı ve % 50 üzerinde myometrial invazyon saptanmış olgularda prognozu etkilediğini gözlendi (Tablo 16). Bu olguların 5 yıllık sağ kalım oranlarını daha düşük olarak saptadık. Erken evre endometrial karsinomda myometrial invazyonun olmasının istatikselsel olarak anlamlı prognostik gsterce olamayacağı saptandı. (p =0,688) (şekil-4)

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | ,163 ^a | 1 | ,687 | | |
| Continuity Correction ^b | ,023 | 1 | ,881 | | |
| Likelihood Ratio | ,164 | 1 | ,686 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,802 | ,442 |
| Linear-by-Linear Association | ,161 | 1 | ,688 | | |
| N of Valid Cases | 108 | | | | |

şekil 4. Myometrial İnvazyonun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatikselsel Değerlendirilmesi

Servikal tutulum olarak olgular ikiye ayrıldı. İlk grup glandüler tutulum, ikinci grup ise stromal tutulum olarak değerlendirildi. 30 (%27,8) hastada servikal glandüler tutulum yok iken 78 (%72,2,5) hastada servikal glandüler tutulum saptandı ve 22 (%20,4) hastada servikal stromal tutulum var iken 86 (%79,6) hastada servikal stromal tutulum saptanmadı (Tablo 16). Servikal invazyonun erken evre endometrium kanserinde hastaların prognozunu etkilediği bulunmuştur. (p=0,032) (şekil-5).



Şekil 5. Servikal Stromal Tutulumun Sağkalım ile Birlikte Değerlendirilmesi

Lenfovasküler invazyon değerlendirildiğinde, 26 (%24,1) hastada lenfovasküler invazyon mevcutken, 82 (%75,9) hastada lenfovasküler invazyon mevcut değildi (Tablo 16). Erken evre endometrial karsinomda lenfovasküler tutulum sağkalımı etkileyen parametrelerden biri değildir. ($p=0,153$), (Şekil 6).

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 2,056 ^a | 1 | ,152 | | |
| Continuity Correction ^b | 1,296 | 1 | ,255 | | |
| Likelihood Ratio | 1,910 | 1 | ,167 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,235 | ,129 |
| Linear-by-Linear Association | 2,037 | 1 | ,153 | | |
| N of Valid Cases | 108 | | | | |

Şekil 6. Lenfovasküler Tutulumun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatistik

Seroza adneks tutulumu 97 (%89,6) hastada yokken, 11 (%10,4) hastada seroza adneks tutulumu saptandı (Tablo 16). Adneksiyal tutulum olan hastaların prognozu daha kötü sağkalım süreleri daha az aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$)

Lenf nodu metastazı lokalizasyonlarına göre ayrıldığında 13 (%12) hastada pelvik, 2 (%1,9) hastada paraaortik lenf nodu tutulumu saptandı. Pelvik lenf nodu tutulumu lateralizasyona göre sınıflandırıldığında sağda 7 (%6,5)- solda 11 (%10,2) lenf nodu tutulumu olan olgu saptandı. Sol pelvik lenf nodu tutulumu daha fazladır. (Tablo 16). Metastazın prognozu kötü etkilediği görülmüştür. Bu hastalarda sağkalımın daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,001$), (Şekil 7)

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square | 51,923 ^a | 22 | ,000 |
| Likelihood Ratio | 35,693 | 22 | ,033 |
| Linear-by-Linear Association | 10,988 | 1 | ,001 |
| N of Valid Cases | 108 | | |

a. 42 cells (91,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,12.

Şekil 7. Metastatik Lenf Nodu Tutulumunun Sağkalıma Etkisini Gösteren İstatistik Şekli

Adneksiyal tutulum değerlendirildiğinde 7 (%6,5) olguda tutulum mevcut olup 101 olguda tutulum yoktu. Lateralizasyona göre ayrıldığında 7 (%6,5) hastada sol, 0 (%0) hastada sağ adneksiyal tutulum tespit edildi (Tablo 16). Adneksiyal tutulumun total sağ kalım ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,011$) (Şekil 8).

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 6,503 ^a | 1 | ,011 | | |
| Continuity Correction ^b | 3,798 | 1 | ,051 | | |
| Likelihood Ratio | 4,781 | 1 | ,029 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,037 | ,037 |
| Linear-by-Linear Association | 6,443 | 1 | ,011 | | |
| N of Valid Cases | 108 | | | | |

Şekil 8. Adneksiyal Tutulumun Sağkalıma Etkisini Gösteren Şekil

Peritoneal sitoloji yapılan tüm olgulardan 108(%100), 95 (%88) hastada sitoloji negatif, 13 hastada (%12) sitoloji pozitif olarak gelmiştir (Tablo 16). Sitoloji alınan hastalardan pozitif olan hastaların negatif olanlara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 9).

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 19,687 ^a | 1 | ,000 | | |
| Continuity Correction ^b | 16,392 | 1 | ,000 | | |
| Likelihood Ratio | 15,045 | 1 | ,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | ,000 | ,000 |
| Linear-by-Linear Association | 19,505 | 1 | ,000 | | |
| N of Valid Cases | 108 | | | | |

Şekil 9. Peritoneal Sitolojinin Sağkalıma Olan Etkisini Gösteren İstatistiksel Şekil

Histolojik tiplendirmede 86 (%79,6) olgu tip 1, 22 (%20,3) olgu tip 2 olarak saptandı (Tablo 16). Tümörün histopatolojik tipleri incelendiğinde sağkalım süresinin Tip 1 Endometrium kanserinde daha uzun olduğu belirlendi. Tip 2 Endometrium kanserinde sağkalım süresinin daha kötü olduğu görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=<0,029$) (Şekil-10).

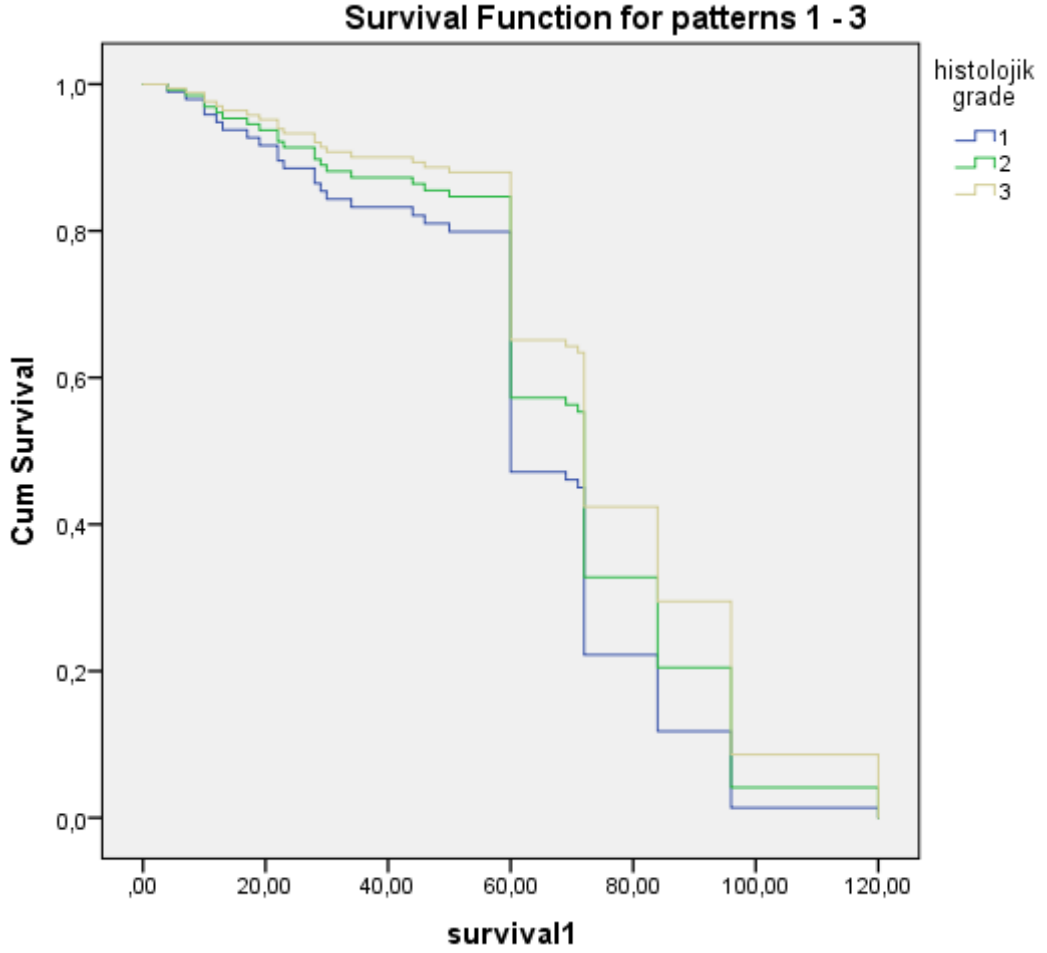
| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|---------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square | 12,527 ^a | 8 | ,129 |
| Likelihood Ratio | 11,030 | 8 | ,200 |
| Linear-by-Linear Association | 4,742 | 1 | ,029 |
| N of Valid Cases | 108 | | |

Şekil 10. Histolojik Tiplendirmenin Sağkalıma Etkisi Gösterilmiştir

Hastaların 52 si (%48,1) grade 1, 33 olgu (%30,6) grade 2, 23 olgu %21,3 grade 3 olarak değerlendirildi (Tablo 15). Hastaların Grade 'i artıka sağkalımın azaldığını belirledik, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p=0,104$) (Şekil-11 ve Şekil 12).

| | Value | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square | 3,364 ^a | 2 | ,186 |
| Likelihood Ratio | 3,049 | 2 | ,218 |
| Linear-by-Linear Association | 2,646 | 1 | ,104 |
| N of Valid Cases | 108 | | |

Şekil 11. Histolojik Grade ve Sağkalımın Değerlendirilmesi



Şekil 12. Histolojik Grade'in Grafiksel Gösterimi

Hastaların 47' si (%43,5) evre IA, 24' ü (%22,2) evre IB, 16' sı (%14,8) evre 2, 5' i (%4,6) evre IIIA, 1' i (%0,9) evre IIIB, 11' i (%10,2) evre IIIC1 , 3' ü (%2,8) evre IIIC2, 1' i (%0,9) evre IVA olarak saptandı, evre IVB de herhangi bir hasta saptanmadı (Tablo 15). Evre, erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre 3-4) olarak sınıflandırıldı. İleri evre de olan hastaların daha az yaşadığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (Şekil 13).

| Patolojik Evre | | Sıklık | Yüzde |
|----------------|-------|--------|-------|
| Evre 1A | yok | 5 | 10,6 |
| | var | 42 | 89,4 |
| | Total | 47 | 100,0 |
| Evre 1B | yok | 1 | 4,2 |
| | var | 23 | 95,8 |
| | Total | 24 | 100,0 |
| Evre 2 | yok | 2 | 12,5 |
| | var | 14 | 87,5 |
| | Total | 16 | 100,0 |
| Evre 3A | yok | 3 | 60,0 |
| | var | 2 | 40,0 |
| | Total | 5 | 100,0 |
| Evre 3B | var | 1 | 100,0 |
| Evre 3C1 | yok | 5 | 45,5 |
| | var | 6 | 54,5 |
| | Total | 11 | 100,0 |
| Evre 3C2 | yok | 2 | 66,7 |
| | var | 1 | 33,3 |
| | Total | 3 | 100,0 |
| Evre 4A | yok | 1 | 100,0 |

Şekil 13. Patolojik Evrenin Sağkalım Üzerine Olan Etkisini Gösteren Şekil

Çalışma kapsamında olguların cerrahi sonrası ek tedaviye ihtiyaç duyanlar belirlenmiştir.

Tablo 17. Cerrahi Sonrası Tedavi Dağılımı

| Nüks ve Ek Tedavi | Var/ Yok | N | % |
|----------------------------|----------|-----|------|
| Nüks | Var | 30 | 27,8 |
| | Yok | 78 | 72,2 |
| Primer KT | Var | 30 | 27,8 |
| | Yok | 78 | 72,2 |
| Primer eksternal RT | Var | 20 | 18,5 |
| | Yok | 87 | 80,6 |
| Primer vajinal Brakiterapi | Var | 40 | 37 |
| | Yok | 68 | 63 |
| Adjuvan Terapi | Var | 34 | 31,5 |
| | Yok | 74 | 68,5 |
| Sekonder RT | Var | 7 | 6,5 |
| | Yok | 101 | 93,5 |
| Sekonder KT | Var | 26 | 24,1 |
| | Yok | 82 | 75,9 |

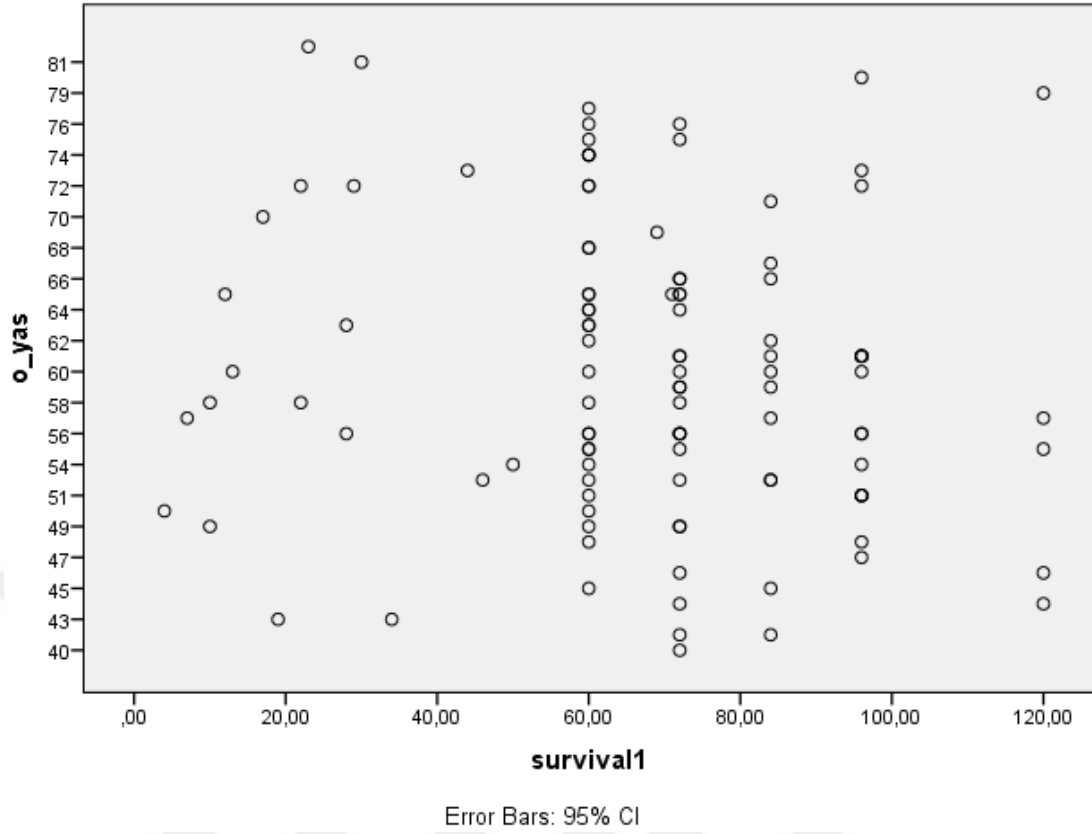
Olguların 30'unda (%27,8) nüks gelişmiş olup, 78 (%72,2) olguda nüks gelişmemiştir. Erken evre endometrial karsinom olgularımıza hiç sekonder sitoredüksiyon uygulanmamıştır. Adjuvan tedavi modaliteleri; KT, RT ve Brakiterapi olarak sınıflandırıldı. 30 hasta (%27,8) kemoterapi, 20 hasta (%18,5) radyoterapi ve 40 olgu (%37) brakiterapi almıştır.

Tablo 18. Hastaların Demografik Özellikleri ve Bu Özelliklerin Sağkalıma Etkilerin Karşılaştırılması

| Değişkenler | HAYATTA n(%) | ÖLÜ n(%) | P |
|---------------|-----------------|-------------|---------|
| Hasta sayısı | 87 (%80,5) | 21(%19,5) | =0,351 |
| VKİ | <30 | 25(%23,1) | =0,678 |
| | 31-35 | 42(%38,9) | |
| | 36-40 | 15(%13,9) | |
| | 41< | 4(%3,7) | |
| Grade | 1 | 45(%41,6) | =0,104 |
| | 2 | 28(%25,9) | |
| | 3 | 16(%14,8) | |
| Evre | Erken | 79(%73,1) | <0,001* |
| | Geç | 10(%9,2) | |
| Sitoloji | Negatif | 84 (%77,7) | <0,001* |
| | Pozitif | 5 (%4,6) | |
| Histoloji | Negatif | 84 (%77,7) | =0,029* |
| | Tip 1 | 74(%68,5) | |
| | Tip 2 | 9(%8,3) | |
| Lenfovasküler | Var | 19(%17,5) | =0,153 |
| | Yok | 70(%64,8) | |

*İstatiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Yaş ile ilgili değerlendirmede sağkalımı öngörmeye anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,228), (Şekil 14).



Şekil 14. Yaşın Sağkalıma Olan Etkisini Gösteren Şekil

Olgu sayısına göre sağkalım süreleri incelendiğinde beş yıllık sağ kalım oranı %80,5(n=87) olarak belirlenmiştir. (p=0,351)(Şekil-14). 120 aydır takip edilen 5 (%5,7) olgu, 96 aydır 16 olgu(%18,4), 84 aydır 12 olgu(%13,8), 72 aydır 24 olgu(%27,6) olup 30 olguda (%34,5) 60 aydır sağkalım yönünden takiptedir. Ortalama yaşam süresi 76 ay olup, ölen vakalarda ortalama ölüm süresi 28 aydır. (Şekil-15).

| | Oldu mu | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|-----------|---------|----|---------|----------------|-----------------|
| survival1 | hayır | 87 | 76,6897 | 17,00568 | 1,82320 |
| | evet | 21 | 28,0000 | 18,81489 | 4,10575 |

Şekil 15. Beş Yıllık Sağ Kalım ve Ölüm Oranları Ay Şeklinde Gösterilmiştir

Sağkalım değerlendirmesinde sağlıklı yaşam süresinin VKİ artmasıyla etkilendiği görülmüştür. Özellikle 35'in üstü sağkalımı azalttığı görülmüştür ancak tüm gruplar incelendiğinde VKİ'nin sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği görülmüştür (p=0,678) (Şekil-16).

VKİ ile yaş birlikte değerlendirildiğinde erken evre endometrial karsinomda prognostik gösterge olduğu görülmektedir (p=0,011).

| | | tm_125 | tm_199 | tm_cea | tm_153 | tm_afp | o_yas | survival1 | bmi |
|-----------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|--------|
| tm_125 | Correlation Coefficient | 1,000 | ,212* | ,046 | ,365** | ,024 | -,194* | ,037 | ,034 |
| | Sig. (2-tailed) | . | ,028 | ,634 | ,000 | ,802 | ,044 | ,704 | ,729 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_199 | Correlation Coefficient | ,212* | 1,000 | ,314** | ,152 | ,087 | -,078 | ,038 | ,004 |
| | Sig. (2-tailed) | ,028 | . | ,001 | ,117 | ,372 | ,423 | ,696 | ,967 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_cea | Correlation Coefficient | ,046 | ,314** | 1,000 | ,263** | ,222* | ,145 | -,037 | ,063 |
| | Sig. (2-tailed) | ,634 | ,001 | . | ,006 | ,021 | ,136 | ,706 | ,515 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_153 | Correlation Coefficient | ,365** | ,152 | ,263** | 1,000 | ,033 | -,004 | ,084 | ,053 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | ,117 | ,006 | . | ,734 | ,966 | ,389 | ,584 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_afp | Correlation Coefficient | ,024 | ,087 | ,222* | ,033 | 1,000 | ,033 | ,108 | ,071 |
| | Sig. (2-tailed) | ,802 | ,372 | ,021 | ,734 | . | ,734 | ,264 | ,463 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| o_yas | Correlation Coefficient | -,194* | -,078 | ,145 | -,004 | ,033 | 1,000 | -,143 | -,245* |
| | Sig. (2-tailed) | ,044 | ,423 | ,136 | ,966 | ,734 | . | ,140 | ,011 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| survival1 | Correlation Coefficient | ,037 | ,038 | -,037 | ,084 | ,108 | -,143 | 1,000 | -,120 |
| | Sig. (2-tailed) | ,704 | ,696 | ,706 | ,389 | ,264 | ,140 | . | ,214 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| bmi | Correlation Coefficient | ,034 | ,004 | ,063 | ,053 | ,071 | -,245* | -,120 | 1,000 |
| | Sig. (2-tailed) | ,729 | ,967 | ,515 | ,584 | ,463 | ,011 | ,214 | . |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |

Şekil 16. Kanser Markerları ile Yaş ve VKİ'nin Birlikte Değerlendirilmesi

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Hipertansiyon saptanan 54 olgu olduğu belirlenmiş olup sağkalım üzerine etkili bir faktör olarak bulunmamıştır (p=0,468), (Şekil 17).

| Count | | | | |
|--------|-----|----------|------|-------|
| | | Oldu mu? | | Total |
| | | Hayır | Evet | |
| Ht öyk | yok | 45 | 9 | 54 |
| | var | 42 | 12 | 54 |
| Total | | 87 | 21 | 108 |

Şekil 17. HT ve Sağkalm Değerlendirmeleri

Adjuvant tedavi alan 17 hastanın (%15,7) yaşadığı, 13 hastanın (%12) yaşamadığı; adjuvant tedavi almayan 70 hastanın (%64,8) yaşadığı, 8 hastanın (%7,4) yaşamadığı aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$), (şekil 18)

| | | Oldu mu? | | Total |
|---------------------------|-----|----------|------|-------|
| | | Hayır | Evet | |
| primer adjuvan kemoterapi | yok | 70 | 8 | 78 |
| | var | 17 | 13 | 30 |
| Total | | 87 | 21 | 108 |

Şekil 18. Primer Adjuvan Tedavinin ve Sağkalm Üzerine Etkisi

Kemoterapi tedavi alan 17 hastanın (%15,7) yaşadığı, 13 hastanın (%12) yaşamadığı; adjuvant tedavi almayan 70 hastanın (%64,8) yaşadığı, 8 hastanın (%7,4) yaşamadığı aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$)(Şekil-19).

| | | Oldu mu? | | Total |
|---------------------------|-----|----------|------|-------|
| | | hayır | evet | |
| primer adjuvan kemoterapi | yok | 70 | 8 | 78 |
| | var | 17 | 13 | 30 |
| Total | | 87 | 21 | 108 |

Şekil 19. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalm Üzerine Etkisi

Radyoterapi alan 12 hastanın (%11,2) yaşadığı, 8 hastanın (%7,4) yaşamadığı; radyoterapi almayan 74 hastanın (%69,1) yaşadığı, 13 hastanın (%12,1) yaşamadığı aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p<0,011$) (Şekil-20).

| | | Oldu mu? | | Total |
|---|-----|----------|------|-------|
| | | hayır | evet | |
| primer adjuvan external beam pelvik radyoterapi | yok | 74 | 13 | 87 |
| | var | 12 | 8 | 20 |
| Total | | 86 | 21 | 107 |

Şekil 20. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Vajival brakiterapi alan 39 hastanın(%36,1) yaşadığı, 1 hastanın(%0,9) yaşamadığı; brakiterapi almayan 48 hastanın (%44,4) yaşadığı, 20 hastanın (%18,5) yaşamadığı aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. ($p<0,001$)(Şekil-21).

| | | Oldu mu? | | Total |
|------------------------------------|-----|----------|------|-------|
| | | hayır | evet | |
| primer adjuvan vajinal brakiterapi | yok | 48 | 20 | 68 |
| | var | 39 | 1 | 40 |
| Total | | 87 | 21 | 108 |

Şekil 21. Primer Kemoterapinin Tedavinin ve Sağkalım Üzerine Etkisi

Hastaların prognuzunu etkileyen veriler ile sağkalım için kanser markerları birlikte karşılaştırılmıştır.(Şekil 22)

| | Correlation Coefficient | tm_125 | tm_199 | tm_cea | tm_153 | tm_afp | o_yas | survivalI | bmi |
|-----------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|--------|
| tm_125 | Correlation Coefficient | 1,000 | ,212* | ,046 | ,365** | ,024 | -,194* | ,037 | ,034 |
| | Sig. (2-tailed) | . | ,028 | ,634 | ,000 | ,802 | ,044 | ,704 | ,729 |
| tm_199 | Correlation Coefficient | ,212* | 1,000 | ,314** | ,152 | ,087 | -,078 | ,038 | ,004 |
| | Sig. (2-tailed) | ,028 | . | ,001 | ,117 | ,372 | ,423 | ,696 | ,967 |
| tm_cea | Correlation Coefficient | ,046 | ,314** | 1,000 | ,263** | ,222* | ,145 | -,037 | ,063 |
| | Sig. (2-tailed) | ,634 | ,001 | . | ,006 | ,021 | ,136 | ,706 | ,515 |
| tm_153 | Correlation Coefficient | ,365** | ,152 | ,263** | 1,000 | ,033 | -,004 | ,084 | ,053 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | ,117 | ,006 | . | ,734 | ,966 | ,389 | ,584 |
| tm_afp | Correlation Coefficient | ,024 | ,087 | ,222* | ,033 | 1,000 | ,033 | ,108 | ,071 |
| | Sig. (2-tailed) | ,802 | ,372 | ,021 | ,734 | . | ,734 | ,264 | ,463 |
| o_yas | Correlation Coefficient | -,194* | -,078 | ,145 | -,004 | ,033 | 1,000 | -,143 | -,245* |
| | Sig. (2-tailed) | ,044 | ,423 | ,136 | ,966 | ,734 | . | ,140 | ,011 |
| survivalI | Correlation Coefficient | ,037 | ,038 | -,037 | ,084 | ,108 | -,143 | 1,000 | -,120 |
| | Sig. (2-tailed) | ,704 | ,696 | ,706 | ,389 | ,264 | ,140 | . | ,214 |
| bmi | Correlation Coefficient | ,034 | ,004 | ,063 | ,053 | ,071 | -,245* | -,120 | 1,000 |
| | Sig. (2-tailed) | ,729 | ,967 | ,515 | ,584 | ,463 | ,011 | ,214 | . |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |

Spearman's rho

Şekil 22. Hastaların Prognozunu Etkileyen Veriler ile Sağkalım İçin Kansere Karşılaşılabilirlik Birlikte Karşılaştırılmıştır

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Kanser markerlerinin 5 yıllık sağkalıma olan etkisi Şekil 23'te gösterildi

| | tm_125 | tm_199 | tm_cea | tm_153 | tm_afp | o_yas | survival1 |
|-----------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-----------|
| tm_125 | Correlation Coefficient | 1,000 | ,212* | ,046 | ,365** | ,024 | survival1 |
| | Sig. (2-tailed) | . | ,028 | ,634 | ,000 | ,802 | ,037 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_199 | Correlation Coefficient | ,212* | 1,000 | ,314** | ,152 | ,087 | ,038 |
| | Sig. (2-tailed) | ,028 | . | ,001 | ,117 | ,372 | ,696 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_cea | Correlation Coefficient | ,046 | ,314** | 1,000 | ,263** | ,222* | ,145 |
| | Sig. (2-tailed) | ,634 | ,001 | . | ,006 | ,021 | ,136 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_153 | Correlation Coefficient | ,365** | ,152 | ,263** | 1,000 | ,033 | ,084 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | ,117 | ,006 | . | ,734 | ,389 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| tm_afp | Correlation Coefficient | ,024 | ,087 | ,222* | ,033 | 1,000 | ,033 |
| | Sig. (2-tailed) | ,802 | ,372 | ,021 | ,734 | . | ,264 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| o_yas | Correlation Coefficient | -,194* | -,078 | ,145 | -,004 | ,033 | -,143 |
| | Sig. (2-tailed) | ,044 | ,423 | ,136 | ,966 | ,734 | ,140 |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |
| survival1 | Correlation Coefficient | ,037 | ,038 | -,037 | ,084 | ,108 | 1,000 |
| | Sig. (2-tailed) | ,704 | ,696 | ,706 | ,389 | ,264 | . |
| | N | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 | 108 |

Şekil 23. Kanser Markerlerinin 5 Yıllık Sağkalıma Olan Etkisinde Gösterildi

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Preoperatif BT ile yapılan klinik evrelemenin, cerrahi-patolojik evrelemeye göre karşılaştırılması Şekil 24 de gösterilmiştir.

| Oldu mu? | | Count | | | | | | | | | |
|----------|----------|-------|---------|---------|--------|----------|---------|-------|--|--|--|
| | | yok | Evre 1A | Evre 1B | Evre 2 | Evre 3C2 | Evre 4A | Total | | | |
| Hayır | Evre 1A | 19 | 22 | 0 | | 1 | 0 | 42 | | | |
| | Evre 1B | 7 | 10 | 3 | | 2 | 0 | 22 | | | |
| | Evre 2 | 3 | 8 | 0 | | 1 | 1 | 13 | | | |
| | Evre 3A | 0 | 2 | 0 | | 0 | 0 | 2 | | | |
| | Evre 3B | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 1 | | | |
| | Evre 3C1 | 1 | 3 | 0 | | 2 | 0 | 6 | | | |
| | Evre 3C2 | 0 | 0 | 0 | | 1 | 0 | 1 | | | |
| Total | 30 | 45 | 3 | | 8 | 1 | 87 | | | | |
| Evet | Evre 1A | 1 | 3 | | 0 | 0 | 1 | 5 | | | |
| | Evre 1B | 0 | 2 | | 0 | 0 | 0 | 2 | | | |
| | Evre 2 | 0 | 2 | | 0 | 1 | 0 | 3 | | | |
| | Evre 3A | 0 | 2 | | 1 | 0 | 0 | 3 | | | |
| | Evre 3C1 | 2 | 2 | | 0 | 1 | 0 | 5 | | | |
| | Evre 3C2 | 0 | 0 | | 0 | 2 | 0 | 2 | | | |
| | Evre 4A | 0 | 0 | | 0 | 1 | 0 | 1 | | | |
| Total | 3 | 11 | | 1 | 5 | 1 | 21 | | | | |

Şekil 24. Preoperatif BT ile Yapılan Klinik Evrelemenin, Cerrahi-Patolojik Evrelemeye Göre Karşılaştırılması

Patolojik evre arttıkça sağkalım azalmaktadır. ($p < 0,001$), (Şekil 25).

| | | survival1 | Patolojik evre |
|----------------|---------------------|-----------|----------------|
| Survival1 | Pearson Correlation | 1 | -,360** |
| | Sig. (2-tailed) | | ,000 |
| | N | 108 | 108 |
| Patolojik evre | Pearson Correlation | -,360** | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | ,000 | |
| | N | 108 | 108 |

Şekil 25. Patolojik Evre ve Sağkalım Değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri dünyada en sık görülen kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Dünya genelinde 2018 verilerine göre genel olarak en sık görülen onbeşinci kanser olup kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı sıradadır. Geçtiğimiz yıl dünya genelinde 380 bin yeni vaka bildirilmiştir. En yüksek kanser oranlarına sahip ülkeler Belarus, Samoa, Makedonya, Litvanya, Kanada, Yunanistan'dır.⁸⁸ Gelişmiş ülkelerde son 30 yıldır hastalığın insidansı artmakta olup, bu artışın yaşam tarzı değişiklikleri, obezite, ekzojen östrojen kullanımı ile açıklanmaya çalışılmaktadır.¹ Türkiyedeki endometrial karsinom sıklığı dünya genelinde olduğu gibi artmaktadır.⁹ Endometrium kanserindeki bu artış hastalığın öngörülebilirliği üzerine çalışmaların artmasına neden olmuştur. Özellikle tanısal testlerin yapıldığı zamanlarda prognostik faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle endometrial karsinomu hakkında sağlık profesyonellerinin farkındalığın artırılması, erken tanı ve tedavinin planlanması için, kolay uygulanabilir prognostik belirteçlerin belirlenmesi günümüzün gerekliliğidir.

Endometrium kanserli hastalarda tedavi öncesinde tanı testleri sırasında değerlendirmede prognozu ve sağkalımı belirlemede etkili olan belirteçler mevcuttur. Hastalığın prognozunu belirleyen birçok belirteçler araştırılmıştır. Hastalığın takibini ve tedavisinin bu belirteçlerle yeniden düzenlenebileceğini öngörülmüştür. Kişiden kişiye değişen tedavi yaklaşımları ile birlikte bireyselleştirilmiş tedavi modaliteleri geleceğin vizyonudur.⁸⁹ Yapılan çalışmalarda postoperatif sonuçlardan, histolojik diferansiasyon, derin myometrial invazyon, nonendometrioid histoloji, lenfovasküler alan invazyonu, ileri yaş, lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu kötü prognostik belirteçler aşağıda belirtilmiştir.³ Preoperatif prognostik belirteçlerden 50 yaş üstü olmak, non- endometrioid tip, grade 3 endometrioid tip, görüntüleme myometrial invazyonun yüzde 50 den fazla olması, malign peritoneal sitoloji örneği, görüntüleme lenfovasküler alan invazyonu, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliğinin olmaması, kötü nükleer grade, tümör botunun 2 cm üstünde olması, tümörün B-Katenin, PTEN, MMPs⁷⁴, BCL-2⁷⁵, Ki-67⁷⁶ ekspresyonu ve cerrahi metodu anlamlı kötü prognostik göstergelerdendir.⁵⁹ Araştırmamızda adneksiyal tutulum, uterus seroza tutulumu, servikal invazyon, patolojik evre,

peritoneal sitoloji, histolojik tip, nükleer grade tek başına bağımsız kötü prognostik belirteç olarak saptandı. Myometrial invazyon, yaş, VKİ, histolojik grade erken evre tümörlerde anlamlı değildi. Araştırmamızın erken evre olguları içeriyor olması, myometrial invazyon, VKİ, yaş, histolojik grade'in prognostik değerlendirmesini grup dağılımı açısından etkilemektedir. İleri evre kanser olgularını içeren daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılacak çalışmalar sağkalım öngörüsünü değiştirebilir.

Günümüzde endometrium kanseri üzerine yapılan çalışmalar sıklıkla prognostik belirteçler ve tedavi üzerine yoğunlaşmaktadır. Prognostik belirteçlerden özellikle hemotolojik parametrelerin üzerinde durulmakta ve kanserin etyopatogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Literatür verilerinde, CA 125 değerlerinin jinekolojik kanserlerdeki etkisi ve hastalığın prognozu ile ilişkisini araştıran birçok araştırma mevcuttur. 413 endometrioid tip adenokarsinomlu olgunun değerlendirildiği multimerkezli retrospektif bir çalışmada, serum CA-125 düzeylerinin, prognostik faktörlerin çoğunun tahmininde faydalı olmadığı ve endometrioid tip adenokarsinomda adjuvan radyoterapiye ihtiyaç duyan orta veya yüksek riskli hastalığı olan olgularda preoperatif değerlendirmeye katkıda bulunamayabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, serum CA 125 seviyeleri, over koruması isteyen genç hastalarda, preoperatif danışmanlıkta yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Sağkalım açısından CA 125 seviyesi > 70 U / mL olan olgularda CA 125 risk faktörü olarak düşünülebilir.⁹⁰ Çalışmamızda erken evre endometrium kanserli olgularda, tedavi öncesi dönemde bakılan CA 125 in tek başına bağımsız bir prognostik önemi olmadığı sonucuna varıldı. İleri evrede sağkalımı azalttığını saptadık. CA 125'in yaş ve VKİ ile olan bağımlı korelasyonda sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü.

Kanser markerlarının endometrium kanseri tanısındaki özgüllükleri konusunda birkaç görüş birliği vardır. Özellikle CA 125 in preoperatif seröz tip endometrial karsinomlarda anlamlı derece yüksek olabildiği bilinmekle birlikte, diğer histolojik tiplerde anlamlı bulgular gösterilememiştir. Uterin papiller seröz karsinomlu(UPSC) hastalarda preoperatif CA 125 düzeyi, endometrial karsinomun bilinen prognostik parametreleriyle ve ekstrauterin tutulumla ilişkilidir. Bu veriler, CA 125'in UPSC'de nüks ve sağkalımı öngörmedeki rolünün daha fazla değerlendirilmesine gerek olduğu sonucuna varılmıştır.⁹¹ 2016 yılında prognostik belirteçler üzerine yapılan bir metaanalizde kanser markerları değerlendirilmiş ve

CA 125 de dahil olmak üzere tüm serum tümör belirteçlerinin klinik yararına dair kanıt olmadığı ileri sürülmüştür. Bilginin kanıt seviyesinin IV, tasiye gücünün B olduğunu belirtmekte fayda var ⁹². Bunun aksine, başka bir çalışmada, İnsan epididimis proteini 4 (HE4) ve CA 125'in endometrium kanseri için bilinen yüksek riskli prognostik faktörlerle ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için 352 hasta değerlendirildi. Yüksek riskli prognostik faktörleri olan hastalarda, belirteçlerin belirgin şekilde yükseldiğini ve bu nedenle endometrial kanser hastalarının tedavisini planlarken görüntüleme ve klinik bilgilerle birlikte ek bir araç olarak HE4 ve CA 125'in kullanılabileceği ifade edilmektedir ⁹³. Bunun yanında hemen hemen her hastanede bulunan bir biyokimya cihazıyla ölçülebilen kandaki CA 125, malignite dışında bazı faktörden kolayca etkilenebilmektedir. CA 125 epitelyal yumurtalık tümörlerinin ve Müllarian kökenli çeşitli diğer patolojik ve normal dokularda gözlenmektedir. Gebelikte arttığı bilinmektedir ⁹⁴. Çalışmamızla birlikte literatür verilerindeki bu tartışmalı sonuçlar araştırmamızın bu konuya yoğunlaşmasını sağlamıştır. Bizim araştırmamızda erken evrede CA 125 in endometrium kanserinde prognostik belirteç olamayacağını gösterdi.

Her ne kadar serum CA 125 düzeyleri epitelyal over kanseri tanısı ve tedaviden sonra nüksün tespiti ve takibi için değerli bir tümör belirleyicisi olarak kullanılmasına rağmen ⁹⁵, endometrium kanserinde faydalı bir tümör belirleyicisi olarak tartışmalıdır. Serum CA 125 seviyeleri ile hastalığın derecesi veya prognoz arasındaki tutarsızlık vardır, çünkü konuyla ilgili çalışmaların çoğunda az sayıda hasta ve az sayıda histolojik çeşitlilik mevcuttur ^{96,97}. Bununla birlikte, endometrium kanserinde, prognozu öngörmede serum CA-125 düzeylerinin rolünü değerlendirmek için geniş ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü hastaların çoğunda sadece cerrahi ile tedavi edilen erken evre hastalıkları vardır ². 108 olgunun değerlendirildiği çalışmamızda, daha büyük hasta grupları ile çalışmanın CA 125 ve endometrium kanseri arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanacağı kanaatindeyiz. Seçilmiş erken evre tümörlerde, CA 125'in sağkalım sonuçlarını etkilediği ve daha geniş bir popülasyon ve daha çok ileri evre olguların değerlendirileceği araştırmalar, sonuçları pozitif yönde etkileyebilir.

Araştırmamızda, endometrium kanserinde preoperatif tümör belirteçlerinden CA 125, CEA, CA 19-9, CA 15-3 ve AFP'nin prognozla ilişkisi araştırıldı.

Üniversitemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde endometrium kanseri nedeniyle cerrahi geçirmiş erken evre kanserli olgular retrospektif olarak incelenmiş ve preoperatif tümör belirteç değerlerinin 5 yıllık sağkalıma etkisi incelenmiştir. CEA, CA 125, CA 19-9, AFP nin sağkalımı etkilemediği, CA 15-3 ın prognozu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı rol oynadığı anlaşılmıştır.

Endometrium kanserli kadınların Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı aldıkları yaş ortalaması 62'dir ¹⁶. Bu hastaların %32,6'sı 55-64 yaş arası, %22,6'sı 65-74 yaş arası tanı almaktadır. Olguların yaklaşık %85'i 50 yaş üstünde olup %5 civarında olgu ise 40 yaş altında gözlenir ¹⁸. Araştırmamızda incelenen olguların tanı alma yaşı $66,2 \pm 9,9$ olup geçmiş araştırmalarla benzerlik göstermektedir. Bu olguların ortalama pariteleri ise $3,7 \pm 1,8$ olarak hesaplanmıştır. Olgularda nulliparitenin endometrium kanseri gelişimindeki etkisi yönünden bir veri ortaya koymamaktadır. Nullipar olgular üzerinde planlanacak geniş hasta verileri ile yapılacak araştırmalar bu ilişkiyi ortaya koymakta yardımcı olabilir.

Son araştırmalar endometrial kanserli genç hastalarda overin korunmasına odaklanmıştır, çünkü bunlardaki bilateral oofektomi, kemik, kalp ve nörolojik hastalıklarla ilgili önemli olumsuz uzun vadeli etkilere neden olmakta ve hayat süresini kısaltmaktadır ⁹⁸. Öte yandan, endometrium kanserinde adneksiyal tutulumun preoperatif tahmini için serum CA-125 düzeylerinin % 82,9 oranında doğrulukla yüksek olduğu bildirilmiştir ⁹⁵. Bununla birlikte, önceki çalışmalar endometrial kanserde yumurtalık tutulum oranının yaklaşık % 25 olabileceğini ve endometrial kanserli genç hastalarda over korumasını düşünürken çok dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir ⁹⁹. Araştırmamızda over koruyucu cerrahi uygulanmamış olup, bunun nedeninin cerrahinin yapıldığı yıllarda overin hayat süresi üzerine etkisi belirlenmemiş olması olarak gösterilebilir. Çalışmamızda patolojik incelemelerde adneksiyal tutulum %2,8 olarak belirlendi. Literatür verileri ile arasında bu kadar fark olmasının çalışmamızın erken evre endometrium kanseri olgularına yoğunlaşması olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek serum CA 125 düzeylerinin endometrial kanserde adneksiyal tutulumla ilişkili olduğunu bildirmiş olmasına rağmen preoperatif serum CA-125 düzeylerinin cut-off değerlerinin 36.3 U / mL olarak belirlenmiş olup, yumurtalıklarını korumak isteyen endometrium kanserli genç hastalar için

preoperatif danışıklıkta kullanılabilir ⁹⁵. Bizim çalışmamızda cut-off değerinin 30,9 U/ml olarak belirlenmiştir. Bu cut-off değeri, kliniğimiz laboratuvar sınırlarının altında kalması, klinik değerlendirmede bu değerin özgünlüğünü azaltmaktadır. Over koruyucu cerrahi önerilip kabul eden herhangi bir olgu olmadı.

Denschlag ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada > 25-35 U / mL preoperatif serum CA 125 düzeylerinin endometrial kanserde sağkalımın azalması ile korele olduğunu bildirmiştir ⁹⁷. Kim ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada preoperatif serum CA 125 düzeylerinde iki kattan fazla bir artışın sağkalımı azalttığını gösterdiler. Preoperatif serum CA 125 düzeylerinin > 70 U / mL olması sağkalımın öngörülmesi için daha doğru olduğunu ileri sürmüşlerdir ⁹⁵. Araştırmamızda olguların CA 125 yüksekliğinin özellikle erken evre endometrium kanserinin sağkalımında kötü rol oynamadığını gösterdi. Bu kapsamda ileri evre tümörlerde adneksiyal tutulumun ve seröz tip non-endometrioid tip kanserlerde CA 125'in yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bizim çalışmamız erken evre tümörleri kapsadığından CA 125'in bu kapsamda anlamlı olmadığı söylenebilir.

Geçmiş araştırmalar endometrial kanser hastalarının sadece% 36'sında CA15-3 düzeylerinin yükseldiği bulundu ¹⁰⁰. CA125'in endometrial kanser hastalarının% 19 ila% 40'ında yükseldiği bildirilmiştir.^{101,102} Çalışmamızda endometriun kanserli olguların 23 tanesi (%21,2) preoperatif CA 125 değerleri yüksek saptanmıştır. Mevcut oran geçmiş çalışmalar kapsamı ile korelasyon göstermektedir.

Araştırmalar endometrium kanserinin artan insidansına karşı erken tanı ve tedavi amacıyla prognostik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Uygulanabilir ve maliyeti uygun belirteçler pratik uygulamada kolaylıklar sağlamakta olup çalışmamızda kullanılan kanser markerları erken tanı için önemlidir. Kemik ve arkasaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial kanserli hastalarda biyobelirteçlerden YKL-40, HE-4 ve DKK-3 düzeylerinin hastalığın erken tanısı, evresi ve derecesi gibi prognostik parametrelerin ameliyat öncesi tahminlerinde etkinliğini belirlemeye çalışmışlardır. Endometrium kanserli 50 olguda YKL-40 ve HE-4 anlamlı olarak yüksek bulunmuş. HE-4'ün erken ve ileri aşamaları ayırt etmede YKL-40'tan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, HE4 prognostik faktörlerle anlamlı olarak koreledir. HE-4 ve YKL-40, endometrial kanserin erken saptanmasında ve preoperatif değerlendirmede yüksek riskli

kanserlerin tespitinde başarılı olabileceği belirtilmiştir.¹⁰³ Araştırmamızın kapsamında tümör markerlarından CA 125, CEA, CA 19-9 ve AFP 'in erken evre endometrium kanserinde prognostik gösterge olarak saptanmamış olup, CA 15-3 anlamlı prognostik gösterge olarak gözükmemektedir.

Rižner ve arkadaşlarının 2016 yılında başlattığı bir çalışmada endometrium kanserinin biyomarkerlarının tespiti amaçlanmaktadır. Bunun için, aminoasitler için için ApoA1, TTR ve TF içeren protein panelleri, HE-4, GDF-15, SPAG9, YKL-40, IL-31 ve IL-33, His, Ile, Val ve Pro ve mikro RNA'lardan miR222, miR223, miR186 ve miR204 ve CA-125, HE-4, resistin ve bir miR203, miR200a ve miR449 paneli çalışılacak olup, endometrium kanseri için yeni aday biyobelirteçler belirlenebilecektir.¹⁰⁴ Çalışmamız kapsamında en bilindik tümör belirteçlerinin erken evre endometrium tümörlerinde çoğunun prognozda yeri olmadığı anlaşılmıştır. Etkili yeni bir belirtecin öncelikle tüm evrelerde saptanabilir olması aranması gereken en önemli özelliktir. Bu özellik sağlanamıyorsa birkaç belirtecin birlikte değerlendirilebildiği algoritmalar oluşturulabilir.

Bunların yanısıra genetik biyobelirteçler de endometrium kanserinin geleceğini oluşturmaktadır. 2013 yılında kanser genom haritalama ağı ile oluşturulan endometrium kanseri genomik sınıflaması, genetik biyobelirteç araştırmalarının başlangıcı olmuştur.⁴⁷ Halen endometrial kanseri teşhis etmek için kullanılan bazı biyobelirteçler doğrudan obezite ile ilgilidir. Her ne kadar epigenetik ve mutasyonel biyobelirteçler tanımlanmış ve spesifik saptamaları olan hastalar için tedavi seçenekleri ile oluşturulmuş olsa da, çoğu tümör bu belirli mutasyonları barındırmaz. Çalışmamızda genetik mutasyonlar dahil edilmemiştir. Townsend ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı bir çalışmada alternatif yeni genomik biyobelirteçler bulunmaya çalışılmıştır. 589 hastanın değerlendirildiği çalışmada JAG2, AURKA, PGK1, ve HRPT1 genlerinin endometrium kanserinde tanısal, prognostik ve tedavi olarak, bağımsız bir şekilde kullanılacak olan yeni biyomarkerlar olabilecek potansiyele sahip olduğunu göstermişlerdir¹⁰⁵. Araştırma kapsamında değerlendirilen olgularda genetik çalışılmamış olup genomik sınıflama yapılamamıştır. Aile hikayesi sorgulanan olgular arasında endometrium kanseri eşlik eden olgular çalışma kapsamı dışına çıkarılmıştır.

Knific ve ekibinin yaptığı bir araştırmada, endometrial kanserli hastalarda preoperatif serum CA 125 ve HE4 düzeylerinin tanı ve prognostik potansiyelini değerlendirmek istemişlerdir. Olguların (n:133) preoperatif serum CA-125 ve HE4 düzeylerine ve vücut kitle indeksine dayanan bir model oluşturmuş olup, endometriyum kanserli hastaların ve kontrol hastalarının ayrılması için iyi tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir. Endometrial kanserli hastalarda, serum HE4 seviyeleri derin myometrial ve lenfovasküler invazyon tahminini ifade ettiğini bildirdiler ¹⁰⁶. Olgularımızda CA 125 ve vücut kitle indeksi ile değerlendirildiğinde benzer klinik sonuçlara ulaştık. Vücut kitle indeksinin özellikle diyabet ile birlikteliği (%16,6) göz ardı edilemez. CA 125 ile VKİ birlikteliğinin yanısıra literatürle uyumlu olarak yaş ile olan birliktelik araştırmamızda saptandı.

Poupon ve arkadaşları endometrial kanserli yaşlı ve çok yaşlı hastaların, tedavi şekli, genel sağkalımı, hastalısız sağkalımı ve kansere özgü sağkalımı değerlendirmişlerdir. Endometriyal kanserli 1228 hasta çalışma kapsamında değerlendirilmiş ve endometrial kanserli yaşlı ve çok yaşlı hastaların, genç hastalardan daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmişlerdir. Yaşlı hastalar için kansere özgü sağkalımı oranı anlamlı derecede düşük saptanmış olup, bu durumun yüksek riskli endometriyal kanser oranının yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. ¹⁰⁷ Çalışma grubumuzun 65 yaş üstü 34 hasta (%31,4) mevcut olup sağkalım oranları 22 olgu (% 20,3) olarak belirlenmiştir. 65 yaş üstü olguların kendi içindeki sağkalım oranları %35,3 olarak gözükmektedir. Bu oran çalışma grubunda %80,6 olduğunda yaşlı hastalarda ölüm oranlarının yüksek olduğu söylenebilir.

Rauh-Hain ve ekibinin yaptığı araştırmada, ileri evre, yüksek gradeli endometriyal kanser tanısı konan yaşlı kadınlar 55, 55-64, 65-74, 75-84 ve 85 üstü olarak gruplandırılmış ve yaşla birlikte cerrahi, kemoterapi veya radyasyonla tedavi edilme olasılığı daha düşük bulmuşlardır. ¹⁰⁸ Çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle 65 yaş üstü olguların tedaviyi tolere edebilmesinin zor olduğunu gözlemledik. İleri yaş ile tedavi toleransının ters orantıda olduğu araştırma verilerimiz ile de ispatlanmış oldu. Erken evre endometrium kanserinde ileri yaşın sağkalımı azalttığını bildirmekteyiz.

Literatürdeki birçok çalışma yaş faktörünün bağımsız prognostik faktör olduğunu desteklemektedir. Mundt ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş faktörünün

bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir⁶⁰. İleri yaşta ki yüksek nüks ve düşük sağkalım oranları, bu hasta grubundaki sistemik hastalıklara (diabet, hipertansiyon gibi) ve dolayısıyla hastaların alması gereken tedavileri tam olarak alamamasına bağlanmaktadır. Bizim çalışmamızda erken evre endometrium kanserinde yaş yapılan analizlerde bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir. CA 125 ile değerlendirildiğinde yaş prognostik olarak belirteç kabul edilebilir (p=0,044).

Endometrial kanserle ilişkili risk faktörleri arasında metabolik sendrom (bir obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği) son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Konu ile ilgili bir çok çalışma, metabolik sendromun, endometriyal kanser de dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünün gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir^{109,110}. Kuzey Amerika, Avrupa ve Çin'de yapılan 6 çalışmanın meta-analizi, metabolik sendromlu hastalarda endometrial kanser için göreceli bir riskin (RR) 1.89 olduğunu tahmin etmiştir (% 95 güven aralığı [CI] 1.34-2.67, p = 0.001)¹¹¹. Yedi Avrupa grubunun yaptığı başka bir meta-analizinde, vücut kitle indeksi (BMI), kan basıncı, plazmadaki spesifik araçlardan (kolesterol, trigliseritler ve glukoz) elde edilen bileşik metabolik risk skorunda standart sapmanın bir birim artması endometriyum kanseri riskinde %56'lık bir artışa yol açacağı bildirildi¹¹². VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı ve kalça çevresi gibi birçok yağlanma ölçümünün, endometriyal kanser insidansı ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış bel çevresi ve VKİ'nin de endometriyal kanserden kaynaklanan toplam mortalite riskinde anlamlı bir artış şeklinde ilişkili olduğu gösterilmiştir^{113,114}. Diyabet ve endometriyal kanser arasındaki ilişkinin, kısmen fazla kilolu / obezite ile kısmen karışmış olduğu görülmektedir¹¹⁵. Bununla birlikte, diyabetli hastalarda endometriyum kanseri riskinin, VKİ için ayarlandıktan sonra bile bildirildiği bildirilmiştir. Bir çalışmada aynı zamanda endometrial kanserli diyabetik hastalarda hastalığa özgü mortalite riskinde küçük bir artış olduğunu kaydetti (RR 1.32,% 95 CI, 1.10-1.60; p = 0.003)¹¹⁶. Araştırmamızda diabeti olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu görülmüştür. Hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı olan olguların prognozu etkilemediği görüldü. Ayrıca sigara kullanımının da etkilemediğini bildirmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların BMI değerinin 36'nın altında prognoza çok etkisi olmadı ancak BMI değerin 36'ın üzerine çıkması durumunda prognoza etkili olduğu görülmüştür. Belirli bir popülasyona bağlı bir vaka kontrol çalışmasında, VKİ'nin endometrium kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu doğrulanmaktadır. Obez kadınlar, normal kilolu kadınlara kıyasla dört ila beş kat artmış endometrium kanseri riskine sahip olduğu belirlendi. Aşırı kilolu kadınların da neredeyse iki katı artmış riski varmış. VKİ ile endometriyum kanseri riski arasındaki bu ilişki, tanı yaşı, etnik grup, eğitim yılı, gebelik sayısı, sigara içme, alkol içme, menopoz östrojen kullanımı, kullanım dahil olmak üzere diğer risk ve olası değişken faktörler için ayarlama yapılarak gözlemlendi ¹¹⁷. VKİ bağımsız olarak risk faktörü olmadığını saptadık. Çalışma grubunun izole olması ve olgu sayısının azlığı genel literatür tartışmasını artırmaktadır.

Ailesel kanser öyküsü meme kanseri, yumurtalık kanseri için önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilir. Yoo ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada endometrium kanserli olgularda eşzamanlı malignite insidansını inceleyerek kalıtsal faktörler araştırdılar. Endometrium kanseri ve kalıtımın prognostik rolünü değerlendirdiler. Endometrium kanserli 282 olgunun ele alındığı çalışmada, kadınların yüzde 7'sinde eş zamanlı olarak over, kolon veya meme kanseri gibi diğer maligniteler eşlik etmekteydi. Evre I kanserli olgularla, herediter yatkınlığın olduğu hasta grubu arasında, 5 yıllık sağkalım oranı (% 94) önemli ölçüde daha düşüktü ¹¹⁸. Benzer sonuçların araştırmamızda gözlenmiş ve çalışmamızdaki sağkalım oranları %80 olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde erken evre endometrial kanserlerde anlamlı olarak evre, histoloji, peritoneal sitoloji değerleri bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise yaş, evre, CEA, CA 15,3 bağımsız prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmıştır. Singh ve ark.'ları endometrium kanserinde tümör evresi, servikal tutulum, adneksiyal tutulum, parametrial tutulum, vajinal tutulum, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, peritoneal sitoloji, histolojik tip, grade, myometrial invazyon patolojik prognostik faktörler olarak değerlendirmişlerdir ¹¹⁹. Beş yıllık sağkalım açısından bizim çalışmamızda elde edilen sonuç bu çalışma ile benzerdir.

Endometrium kanserinde tanı testi olarak bilgisayarlı tomografi kullanımı klinik evreleme için esas teşkil etmektedir. Rutin kullanıma girmiş olması ve tanı

koymadaki etkinliği kadar tümörün evresinin önceden tahmin edilebilir olması gibi avantajları da vardır. Tedavi sonrası takipte altın standart görüntüleme yöntemidir. Uzak ve yakın metastazları belirlemede etkindir. Erken evre tümörlerin teşhisinde faydası daha az olarak görülmekle birlikte yüksek grade'li ileri evre tümörlerde etkisi daha anlamlıdır.

Patolojik risk faktörlerine dayanarak nodal metastazları öngörmedeki güçlük göz önüne alındığında, tomografi, nodal hastalığı saptamak için non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin tanımlanmasına odaklanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi geleneksel görüntüleme teknikleri, metastatik hastalığın varlığını öngörmek için artmış lenf nodu büyüklüğü görüntülemesine dayanmaktadır, ancak pelvik ve para-aortik nodal tutulumun saptanması için nispeten düşük duyarlılık göstermiştir ^{120,121}. Bu nedenle PET-BT kullanımı devreye girmektedir. Çalışmamızda preoperatif tomografinin ileri evre tümörlerde (evre III ve IV) sağkalımı öngörmede anlamlı olduğunu belirledik. Erken evre tümörlerde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Dowdy ve arkadaşlarının endometrial kanserde preoperatif BT'nin rutin kullanımının klinik değerini belirlemek için EC için tedavi edilen 1393 olguyu değerlendirdiler. Yüksek riskli hastalarda BT, operasyonel planı formüle etmede yardımcı olabileceği, böylece minimal invaziv keşif sonrasında dönüşüm ihtiyacını azaltacağını belirttiler. Ayrıca BT, pelvise sınırlı minimal invaziv prosedürler sırasında belirgin olmayan önemli ekstrapelvik bulguları belirlemeye yardımcı olacağını bildirdiler ¹²². Araştırma kapsamında preoperatif tomografinin erken evre kanser saptamada güçlük çektiği ancak ileri evre kanserleri daha kolay tanımladığı görülmüştür. BT nin 1cm'den küçük olguları atlayabildiği bilinmektedir. Bu kapsamda preoperatif BT yardımcıdır.

Bogani ve ekibinin ameliyat öncesi biyopsi ile teşhis edilen endometrioid Grade 3 ve tip II endometrial kanserli olguların BT taramalarını incelediği bir çalışmada, fizik muayene sırasında tespit edilemeyen peritoneal karsinomatosisin ve büyümüş pozitif para-aortik lenf düğümlerin preoperatif tanımlanmasını kolaylaştırarak, ameliyat planını yönlendirmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir ¹²³. Preoperatif Tomografi patolojik evrelemeyi öngörmede ileri evre tümörler için

anlamlıdır. İleri evrede sağkalımı öngörmeye oldukça etkili ($p<0,001$) olup erken evrede anlamlı değildir ($p=0,125$).

Bansal ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada uterus karsinomu olan hastalarda preoperatif bilgisayarlı tomografinin (BT) hastalık derecesini saptamadaki faydasını ve maliyet etkinliğini belirlemek için 762 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi BT kullanımı, endometrioid tümörleri olan kadınlarda prognostik bir belirteç olmayıp, etkisi sınırlıydı. BT sadece 7 hastada (% 4) yönetimi değiştirmişti. Preoperatif BT'nin performansı, yüksek riskli histolojik alt tiplere sahip hastalar için bazı yararları sağ olacağı. Bunun nedeninin ise bu tümörler daha agresif olma eğiliminde olması olduğunu bildirmişlerdir. Böylelikle uterus dışına yayılım için büyük bir eğilim gösterirler. Preoperatif BT'nin pahalı olması ve uterin neoplazmalı hastalarda, özellikle endometrioid karsinomlarda, yönetimi nadiren değiştirmesi dezavantajları olarak kabul edilirken, tomografinin yüksek riskli histolojileri olan hastalarda faydalı olduğu belirtilmiştir¹²⁴. Aynı sonuçların araştırmamız verileri ile de desteklendiğini bildirmekteyiz. Tomografinin preop kullanımı rutin bir uygulama olup ileri evre kanserlerde prognostik belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

2018 Aralık ayında tavsiye niteliğinde yapılan bir sistematik derlemede tümörün evresinin prognoz üzerine etkisi ve konu ile ilgili öneriler belirtilmiştir. Endometrium kanseri vakalarındaki tüm histerektomi örnekleri için patoloji raporunda geçici patolojik evreleme yapılması gerekir. Endometrium kanserinde TNM evreleme sisteminin (Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer versions) yaygın olarak kullanılan FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemiyle büyük ölçüde uyumlu olduğu bilinmektedir. Tümör evresi bağımsız olarak, EC'deki en güçlü prognostik göstergedir. Dünya çapındaki patolojik raporlama ilkeleri, tümör evrelemesinin FIGO evresi olarak patoloji raporunda verilmesini önermektedir ve bazı yargı alanlarında, kullanılan sürümü belirterek TNM evrelemesi de zorunludur. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) ve Royal College of Pathologists (UK) (RCPATH) veri setleri, tüm ilgili klinik ve radyolojik bilgilerin entegre edilebildiği durumlarda patoloji raporunda yapılan aşamaların geçici olduğunu vurgulamaktadır. Tümör yayılımının bazı lokasyonlar FIGO evreleme

sisteminde özel olarak ele alınmamıştır. Mesane, sigmoid serosa ve cul de sac da dahil olmak üzere pelvik serozaya yayılmış endometrium kanserli olgular FIGO IIIA olarak düzenlenmiştir. Karın boşluğunda (abdominal periton tutulumu) serozaya yayılım, FIGO evre IVB (pM1) olarak değerlendirilir. Omentuma yayılmış (suprakolik veya infrakolik) evre IVB (pM1) olarak düzenlenir ¹¹⁹. Böylelikle tümör evresinin prognoza etkisinin net olduğu söylenebilir. Araştırma verilerimize göre endometrium kanserli olgularda ileri tümör evresinde (Evre 3-4) sağkalımın oldukça azaldığı ve tedavi planını yönlendirdiğini gördük (p<0,001).

Myometrial invazyonun derinliğinin tutarlı bir şekilde sürekli olarak hem lenf nodu (LN) metastazının hem de EK'de genel prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, myometrial invazyon derinliğinin endometrium kanseri için FIGO evreleme sisteminin bir bileşeni olmuştur. Myometrial invazyonun yokluğu veya varlığı ve derinliği, tüm EC'de "yarıdan az veya hiç" veya "yarı veya daha fazla" olarak bildirilmelidir. Myometriumun dış yarısındaki adenomiyotik odaklardan kaynaklanan istilanın dış yarıdaki tek yayılma odağı olduğu, düşük dereceli endometrioid endometrium kanserinde, bunun klinik öneminin bilinmediği ve buna eşlik edebilecek bir yorum ile birlikte not edilmelidir. Eksofitik bir tümör durumunda, tümör kalınlığının değil, myometrial yayılımın derinliği, bitişik endomiyometriyal kavşağın tanımlanması ve makroskopik görünüm ile ilişkilendirilerek ölçülmelidir. Polip içeren tümörler için invazyon ölçümü ancak, tümör altta yatan myometriyuma girerse yapılır ve ölçüm bitişik endometrial-myometrial arayüzünden yapılmalıdır. Alt uterin segmentteki tümörlerin myometrial invazyonu derinliği uterus korpusunda başka bir yerde olduğu gibi ölçülmelidir; yani, o konumdaki myometrial kalınlığının "hiçbiri ya da altı" ya da "yarı ya da daha fazlası" olarak. Lenfovasküler invazyon, myoinvazif derinlik değerlendirmesine dahil edilmemelidir. Bu ölçüme sadece myometriuma sızan karsinom dahil edilir ¹¹⁹. Araştırma kapsamında değerlendirilen myometrial invazyon, prognostik belirteç olarak görülmemiştir. Myometrial kalınlığın preoperatif CA 125 ve preop BT ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir prognostik belirteç olduğunu belirledik. Myometrial kalınlığın ileri evre tümörlerde daha net sonuçlar verebileceğini saptadık.

Endometrial karsinomlu(EK) hastalarda servikal tutulumun prognostik olması için önemli olduğu düşünülmüştür. Servikal stromal invazyon ile ilişkili EK hastaları daha kötü prognoza sahip olduklarından adjuvan tedaviye yönlendirilir ve FIGO evre II olarak kategorize edilir. Servikal stromal invazyonun varlığı veya yokluğu, bir EK'ni II. Evreye bağladığı için servikal tutulum olarak not alınmalıdır. Servikal stromal invazyonun tanınması, bir desmoplastik / enflamatuar reaksiyonun bulunmasıyla kolaylaştırılabilir, ancak yokluğunda ortaya çıkabilir. Standart raporlama amacıyla, bölümde tanımlanan en üstteki endoservikal müsin bezi endoserviksın üst sınırı olarak alınmalıdır. Servikal stromal invazyon varlığında, radyolojik ve distal kenarların durumu (minimum mesafe dahil) servikal stroma içinde invazyon derinliğinin yanı sıra değerlendirmeye dahil edilmelidir. Servikal epitelyal tutulum artık EK için FIGO evrelemesinin bir parçası değildir; ancak, bu bulgunun rapora dahil edilmesi önerilmektedir ^{119,125}. Araştırmamızda servikal tutulumun prognostik etkisi olduğu görülmüştür(p=0,032).

Jinekolojik kanser dışındaki kanserde kanser markerlarının ve preoperatif tomografinin prognoza etkisi araştırılmıştır.

Uluslararası literatürde farklı sistem ve organların kanserleri ile kanser markerları arasındaki ilişkinin belirlenmeye çalışıldığı araştırmalar mevcuttur. CA 125 abdominal inflamasyon, siroz, endometriozis, adet döngüsünün luteal evresi, mens dönemi, neoplazmalardan meme, serviks, kolon, endometriyum, fallop tüpü, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, lenfoma, non-Hodgkin lenfoması, yumurtalık, pankreas dışı epitel neoplazmalarında, ovaryan apselerde, pankreatit (akut), pelvik enflamatuar hastalık, pelvik veya periton tüberkülozu, peritonit (akut), poliartit nodoza, gebelik (medyan 23 U / mL ile birinci ve üçüncü trimesterlerde daha yüksek), serozal (perikardiyal, plevral, peritoneal) iltihaplarda, Sjögren sendromu ve sistemik lupus eritematozusda artış gösterir.¹²⁶ Olgularımızda kanser dışında etken olan bir hastalık tespit edilmedi.

Ando ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plazma CA 125 değerlerinin küçük hücreli akciğer kanserinde yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Sitokeratin 19 fragmanı ile CA 125 birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiğini bulmuşlardır.¹²⁷

Karaciğer sirozu olan 70 hastanın değerlendirildiği bir araştırmada Xiao ve arkadaşları serum CA 125 düzeyi ve asit mayideki CA 125 düzeylerinin aralığını

belirlemeyi ve CA 125 yükselmesi ile ilişkili olası faktörleri araştırmışlardır. Karaciğer sirozlu hastalarda serum CA 125 yüksek saptandı. Bu durumun abdominal asitlerin varlığı ve karaciğer fonksiyonunun yetersizliği ile ilgili olabileceğini belirttiler¹²⁸.

Memar ve arkadaşlarının tasarladığı bir çalışmada 121 B hücreli non-hodking lenfoma hastasında Ca 125'in prognostik rolü değerlendirilmiştir. CA-125, non-hodking lenfomalı bir hastayı izlemek için kullanışlı ve güvenilir bir tümör belirteci olarak görülmüştür. CA-125'in evreleme, prognostik skorlama veya NHL tedavisi açısından önerilebileceğini ifade etmişlerdir¹²⁹.

CA 125 sistemik lupus gibi bağ doku hastalığında yüksek bulunabilir. Lupus ile ilişkili protein kaybeden enteropati, SLE'nin nadir görülen bir gastrointestinal belirtisidir. Lupus ile ilişkili protein kaybeden enteropatili bir olguda CA 125 seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir¹³⁰.

Endometrium dışındaki genital kanserlerle kan parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Dong Hoon Suh ve ark , 319 endometrioid tip endometriyum kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada operasyon öncesi Ca 125 ve sistemik inflamatuvar ce-vap belirteçlerinin seviyelerini incelemişler ve preoperatif ölçülen NLO (p=0,003), PLO (p=0,012) ve Ca 125 (p=0,025) değerlerinin patolojik lenf nodu pozitif grupta patolojik lenf nodu negatif gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak NLO ve PLO'nun Ca 125'e göre düşük duyarlılık gösterdiğini (%64,5) bildirmişlerdir. Sonuç olarak lenf nodu metastazını öngörmeye sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin Ca 125 kadar etkili olmadığını rapor etmişlerdir¹³¹.

Bizim çalışmamızda sağkalım süresi (ay) için, 120 aydır takip edilen 5 (%5,7) olgu, 96 aydır 16 olgu(%18,4), 84 aydır 12 olgu(%13,8), 72 aydır 24 olgu(%27,6) olup 30 olguda (%34,5) 60 aydır sağkalım yönünden takiptedir. Ortalama sağlıklı yaşam süresi 76 ay olup ortalama ölüm süresi 28 aydır.

Güncel literatür açısından bizim çalışmamız erken evre endometrium kanserinde preoperatif kanser markerlerinin ve preoperatif tomografinin sağ kalımı değerlendirmedeki ilk çalışmadır. Preoperatif sadece CA 15-3 (p=0,039) yüksekliği prognozu belirlemede anlamlı bulundu; CEA (p=0,241), CA 125(p=0,651), AFP(p=0,554), CA19-9(p=0,654) değerleri anlamlı bulunmadı.

Sağkalım için yaş ve CA 125 birlikteliği ($p=0,044$), yaş ve VKİ birlikteliği de ($p=0,011$) anlamlı bulundu; tek başına yaş, VKİ ve CA 125 değerleri anlamlı bulunmadı.

Cerrahi-patolojik evreleme ile preoperatif tomografinin klinik evrelemesi karşılaştırıldığında ileri evre tümörlerde anlamlı korelasyon ($p=0,001$) saptandı; erken evre tümörlerde ($p=0,125$) korelasyon bulunamadı.

Cerahi tedavi sonrası ek olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmıştır. Postoperatif hastaların RT ve KT almasının sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde KT alan olguların sağkalımı üzerine daha kötü olduğu görülmüştür. Literatür verileri ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirildi. RT alan hastalarda radyoterapinin sağkalım üzerinde etkili olduğu görülmüş ancak olgu sayının azlığı nedeniyle aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Araştırmamız tanısı ve tedavisi tarafımızca yapılan ve bununla birlikte tedavi sonrası takibi tarafımızca yapılmış 108 hasta üzerinde yapılmıştır. Erken evre olgu sayımızın, ileri evre hastalığı olan olgu sayısından fazla olması, tüm olguların aynı cerrah tarafından opere edilmesi ve şimdiye kadar bakılan tüm rutin tümör belirteçleri ve preoperatif tomografi parametrelerin değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönleridir. Sadece beş yıllık sağkalım değil histolojik grade, yaş, myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu ve patolojik-cerrahi evre gibi iyi bilinen prognostik faktörler üzerindeki ilişkinin ortaya konması çalışmamızın diğer bir güçlü yönü olup retrospektif bir çalışma olması ve olgu sayısının fazla olmaması araştırmanın negatif yanısıdır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre tümör belirteçleri ve preoperatif bilgisayarlı tomografi kullanımı endometrium kanserli ileri evre olgularda cerrahi öncesi değerlendirirken sağkalımı öngörmeye önemli olduğu çıkarımına vardık. CA 15-3 yüksekliği, erken evre endometrium kanserinde prognostik göstergedir. Erken evre endometrium kanserli olgularda preoperatif tomografi, CA 125, CA 19-9, CEA ve AFP'nin prognoz üzerine çok da etkili olmadığı belirtmek isteriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

108 hastanın tanı konulduğu andaki yaşı, gravidası, paritesi ve infertilite durumu, preoperatif kanser markerları (CEA, CA125, CA 15-3, CA19-9, AFP), VKİ (vücut kütle indeksi), operasyon bilgileri (operasyon süresi, uygulanan cerrahi teknik, operasyon tarihi), patolojik bulguları (histopatolojik tipi, evresi, servikal tutulumu, omentum tutulumu, lenf nodlarının tutulumu, parametrial tutulum, sitolojinin özelliği, myometrial derinlik), adjuvan tedavi modaliteleri (radyoterapi, kemoterapi), preoperatif BT bilgileri (tümör boyutu, servikal, adneksiyal, toraks, myometrial, abdominal tutulum, cerrahi evre), tedavi bilgileri (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, adjuvan tedavi, sekonder radyoterap, kemoterapi, hormonoterapi) ve takip bilgileri (ilk tanı-son takip tarihleri, nüks varlığı) kaydedildi ve yıllık sağkalıma etkileri incelendi.

1. Hastalar 50 yaş altı, 50-65 yaş, ≥ 65 yaş şeklinde ayrılıp incelendiğinde; yaşın artmasıyla sağkalım sürelerin azaldığı gözlemlendi ancak, sağkalım açısından anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Ayrıca çok yönlü analizde yaşın, sağkalım için VKİ ile birlikte prognostik faktör olduğu da saptanmıştır.
2. HT sağkalım üzerinde anlamlı olmadığı ve DM'nin ise sağkalım üzerinde olumsuz etki göstermesine rağmen prognostik olarak anlamlı olmadığı görüldü.
3. Obezite olan olgularda sağkalım üzerine etkisi incelenmiş olup VKİ'nin 35'in üzerinde olması sağkalımı kötü yönde etkilemiştir.
4. Myometrial invazyonun %50'nin üzerinde olması erken evre kanserlerde sağkalım sürelerini değiştirmediği saptanmıştır.
5. Lenfovasküler invazyonun varlığının sağkalım sürelerini değiştirmediği saptanmıştır.
6. Servikal tutulumu olan erken evre hastalarda sağkalım sürelerinin daha az olduğu bulunmuştur fakat, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

7. Uterus seroza tutulumu olan olgularda sağkalım sürelerinin daha az olduğu bulunmuştur ve aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
8. Sitolojisi pozitif olan hastaların sağkalım sürelerinin daha az olduğu bulunmuş ve istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir.
9. Non-endometrioid tip histolojisi olan olguların sağkalım sürelerinin daha az olduğu bulunmuştur. Tip 2 histopatolojik tip olguların kötü prognoza sahip olduğunu saptadık.
10. Histolojik Grade'in sağkalımı azalttığı görülmüştür, ancak prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir
11. Nükleer Grade'in sağkalıma etkisi incelendiğinde anlamlı istatikselsel verilerle karşılaştıldı. Nükleer grade prognozu belirlemede anlamlıdır.
12. Cerrahi-patolojik evrenin artmasıyla hastaların sağkalım sürelerinin azaldığı görülmüştür. Evre önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.
13. Erken evre olgularda cerrahi sonrası alınan KT ve RT tedavisinin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, KT alan olguların prognozunun daha fatal seyrettiği görülmüştür. KT alan olguların prognoz üzerindeki etkisi istatikselsel olarak anlamlıdır. RT alan olgularda, prognozun etkilendiği, ancak olgu sayının yetersizliği nedeniyle aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı değildi.
14. Yaşam süresi üzerine CA 15-3' ün anlamlı etkisinin olduğu görüldü.
15. Tümör markerlarından CEA, CA 125, CA 19-9 ve AFP'nin ileri evre hastalıkla ilgili oldukları görüldü.
16. Tümör markerlarından CEA ve CA 15-3'ün VKİ ile ilgili oldukları görüldü.
17. Tümör markerlarından CA 15-3'ün CA 125 ve CEA ile ilgili olduğu görüldü.
18. Tümör markerlarından CA 125'in CA 19-9 ve CA 15-3 ile ilgili olduğu görüldü.
19. Tümör markerlarından CA 125'in yaş ile ilgili olduğu görüldü.

20. Preoperatif BT evrelemesi (Klinik evreleme) ile Cerrahi-patolojik evreleme arasında erken evrede anlamlı korelasyon olmamasına rağmen, ileri evrede hastalığın sağkalımı hakkında anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşıldı.
21. Preoperatif BT sonuçları ile sağkalım üzerine ileri evrede anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşıldı. Erken evre tümörlerde BT'nin sağkalımı öngörmede herhangi bir rolü yoktu.
22. Erken evre kanserlerde seroza tutulum, parametrial tutulum, periton sitolojisi, CA15-3, patolojik evre kötü prognostik gösterge olarak değerlendirildi. İleri evre tümörlerde ise preoperatif BT, kanser markerlarında CA 125, CEA, CA 19-9 yükseklikleri, histoloji, kemoterapi, grade, nükleer grade, kötü prognostik faktörler olarak belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel R.L., Miller K.D., and Jemal A.: Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: pp. 7-30
2. Creasman W.T., 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: pp. S105-S143
3. Sheikh M.A., Althouse A.D., Freese K.E., et al: USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol* 2014; 10: pp. 2561-2568
4. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin no. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 125(4):1006-26, 2015
5. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: SEER Fact Sheets: Endometrial Cancer. SEER website. Accessed March 13, 2018, 2016. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 61(2):133-4.
7. Canavan TP et al: Endometrial cancer. *Am Fam Physician.* 59(11):3069-77, 1999
8. Salani R., Backes F.J., Fung M.F.K., et al: Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: pp. 466-478
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf
10. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.2016. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
11. Silverberg SG et al: Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA et al, eds: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics--Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003:217-32
12. Murali R et al: Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 15(7):e268-78, 2014

13. National Comprehensive Cancer Network: Uterine Neoplasms. Version 1.2017. National Comprehensive Cancer Network website. Published November 21, 2016. Accessed December 15, 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
14. Amant F et al: Endometrial cancer. *Lancet*. 366(9484):491-505, 2005
15. National Comprehensive Cancer Network: Guidelines in Clinical Oncology: Uterine Neoplasms. Version 1.2018-Oct. 13, 2017. National Comprehensive Cancer Network website. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
16. Uppendahl, L., Winterhoff, B. (2019). Cancer of the Endometrium, Conn's Current Therapy. pp.1111-1114
17. Howlader N , Noone AM , Krapcho M , vd. SEER Kanser İstatistikleri, 1975–2012 . seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (Kasım 2014 SEER veri gönderimine dayanarak). Bethesda, MD : Ulusal Kanser Enstitüsü, 2015 .
18. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group et al: Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 134(2):385-92, 2014
19. Colombo N et al: Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 24(Suppl 6):vi33-8, 2013
20. Ke H, Suzuki A, Miyamoto T, Kashima H, Shiozawa T. 4-hydroxy estrogen induces DNA damage on codon 130/131 of PTEN in endometrial carcinoma cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Jan 15;400:71-7. doi: 10.1016/j.mce.2014.10.027. Epub 2014 Nov 6. PubMed PMID: 25449419.
21. Dalvi TB, Canchola AJ, Horn-Ross PL. Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2007 Nov;18(9):957-66. Epub 2007 Jul 19. PubMed PMID: 17638105.
22. Nagle CM, Crosbie EJ, Brand A, Obermair A, Oehler MK, Quinn M, Leung Y, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group. The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):99-105. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.006. Epub 2018 Apr 26. PubMed PMID: 29706522.
23. H. Kashima, T. Shiozawa, T. Miyamoto, A. Suzuki, J. Uchikawa, M. Kurai, et al. Autocrine stimulation of IGF1 in estrogen-induced growth of endometrial carcinoma cells: involvement of the mitogen-activated protein kinase pathway followed by up-regulation of cyclin D1 and cyclin E. *Endocr. Relat. Cancer*, 16 (2009), pp. 113-122

24. Felix, A. S., Bower, J. K., Pfeiffer, R. M., Raman, S. V., Cohn, D. E., & Sherman, M. E. (2017). High cardiovascular disease mortality after endometrial cancer diagnosis: results from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *International journal of cancer*, 140(3), 555-564.
25. Felix AS, Yang HP, Gierach GL, Park Y, Brinton LA. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control*. 2014 Apr;25(4):479-89. doi: 10.1007/s10552-014-0350-1. Epub 2014 Feb 1. PubMed PMID: 24487725; PubMed Central PMCID: PMC4151521.
26. Viswanathan AN, Feskanich D, DE V I, et al: Smoking and the risk of endometrial cancer. Results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*, 2005; 114:996.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee opinion no. 601: tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 123(6):1394-7, 2014
28. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;216(6):580.e1-580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. Epub 2017 Feb 8. PubMed PMID: 28188769.
29. Kurman RJ et al: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 56(2):403-12, 1985
30. Barakat RR: Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 48(5):299-314, 1998
31. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4971-5. PubMed PMID: 26163624.
32. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, Daraï E. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg Oncol*. 2016 Dec;25(4):370-377. doi: 10.1016/j.suronc.2016.08.004. Epub 2016 Aug 15. PubMed PMID: 27916168.
33. Amant F et al: Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 131 Suppl 2:S96-S104, 2015
34. Lalwani N et al: ACR Appropriateness Criteria pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q*. 30(1):21-8, 2014

35. Pandey H, Guruvare S, Kadavigere R, Rao CR. Utility of three dimensional (3-D) ultrasound and power Doppler in identification of high risk endometrial cancer at a tertiary care hospital in southern India: A preliminary study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;57(4):522-527. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.007. PubMed PMID: 30122571.
36. M. El-Sharkawy, A. El-Mazny, W. Ramadan, D. Hatem, A. Abdel-Hafiz, M. Hammam, et al. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding *BMC Wom Health*, 16 (2016), p. 18
37. A. Kim, J.Y. Lee, S. Chun, H.Y. Kim Diagnostic utility of three-dimensional power Doppler ultrasound for postmenopausal bleeding *Taiwan J Obstet Gynecol*, 54 (2015), pp. 221-226
38. Y.I. AbdElkhalek, M.G. Mansour, O. Farouk Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding *Egypt J Radiol Nucl Med*, 47 (2016), pp. 1795-1801
39. R. Galvan, L. Merce, M. Jurado, J.A. Minguez, G. Lopez-Garcia, J.L. Alcazar Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: correlation with tumor characteristics *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35 (2010), pp. 723-729
40. Franconeri A, Fang J, Brook A, Brook OR. Asymptomatic Endometrial Thickening of 8 mm or Greater on Postcontrast Computed Tomography in Postmenopausal Women Is a Predictor of Endometrial Cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2019 Jan/Feb;43(1):136-142. doi: 10.1097/RCT.0000000000000796. PubMed PMID: 30371608.
41. Huang YT, Huang YL, Ng KK, Lin G. Current Status of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Malignant Uterine Neoplasms: A Review. *Korean J Radiol*. 2019 Jan;20(1):18-33. doi: 10.3348/kjr.2018.0090. Epub 2018 Dec 27. Review. PubMed PMID: 30627019; PubMed Central PMCID: PMC6315066.
42. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, vd. Endometrial kanserli hastalarda radyolojik evreleme: bir meta-analiz. *Radyoloji*. 1999; 212 : 711-718. [PubMed]
43. Albano D, Zizioli V, Odicino F, Giubbini R, Bertagna F. Clinical and prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in recurrent endometrial carcinoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018 Dec 17. pii: S2253-654X(18)30177-X. doi: 10.1016/j.remn.2018.09.005. [Epub ahead of print] English, Spanish. PubMed PMID: 30573388.

44. Mapelli P, Bergamini A, Fallanca F, Rancoita PMV, Cioffi R, Incerti E, Rabaiotti E, Petrone M, Mangili G, Candiani M, Gianolli L, Picchio M. Prognostic role of FDG PET-derived parameters in preoperative staging of endometrial cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019 Jan - Feb;38(1):3-9. doi: 10.1016/j.remn.2018.06.007. Epub 2018 Dec 17. English, Spanish. PubMed PMID: 30573387.
45. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 9th Ed., A Times Mirror Company Mosby, 2004; 234-53.
46. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (eds) (2014) *Tumours of the female reproductive organs. WHO classification of tumours.* IARC Press, Lyon.
47. Kandoth, C., Schultz, N., & Cherniack, A. D. (2013). Clinically, patients in the POLE ultramutated group reportedly had improved progression-free survival (PFS). *Cancer genome atlas research network integrated genomic characterization of endometrial carcinoma.* *Nature*, 497, 67-73.
48. Garg, K., Broaddus, R. R., Soslow, R. A., Urbauer, D. L., Levine, D. A., & Djordjevic, B. (2012). Pathological scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 31(1), 48.
49. Soslow, R. A., Wethington, S. L., Cesari, M., Chiappetta, D., Olvera, N., Shia, J., & Levine, D. A. (2012). Clinicopathologic analysis of matched primary and recurrent endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 36(12), 1771-1781.
50. Lax, S. F., Kurman, R. J., Pizer, E. S., Wu, L., & Ronnett, B. M. (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology*, 24(9), 1201-1208.
51. Eriksson LSE, Nastic D, Frühauf F, Fischerova D, Nemejcova K, Bono F, Franchi D, Fruscio R, Ghioni M, Haak LA, Hejda V, Meskauskas R, Opolskiene G, Pascual MA, Testa A, Tresserra F, Zannoni GF, Carlson JW, Epstein E. Clinical and Ultrasound Characteristics of the Microcystic Elongated and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Cancer According to the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) criteria. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jan;29(1):119-125. doi: 10.1136/ijgc-2018-000045. PubMed PMID: 30640693.

52. Sal H, Cömert EH, Ekici YS, Güven ESG, Güven S. Evaluation of Supraclavicular Lymph Node Metastasis of Gynecologic Malignancies With Two Case Reports. *Van Med J.* 2019; 26(1): 117-119
53. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, Rossi EC, Tanner EJ, Wolsky RJ. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Aug;146(2):405-415. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027. Epub 2017 May 28. Review. PubMed PMID: 28566221; PubMed Central PMCID: PMC6075736.
54. Jiang W, Chen J, Tao X, Huang F, Zhu M, Wang C, Feng W. Possible Risk Factors of Pulmonary Metastases in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Endometrioid-Type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul;27(6):1206-1215. doi: 10.1097/IGC.0000000000001002. PubMed PMID: 28448305; PubMed Central PMCID: PMC5499968.
55. Felix AS, Brinton LA, McMeekin DS, et al. Relationships of Tubal Ligation to Endometrial Carcinoma Stage and Mortality in the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group 210 Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9):d1v158. Published 2015 Jun 18. doi:10.1093/jnci/d1v158
56. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;26(1):2-30.
57. American Joint Committee on Cancer. Corpus Uteri-Carcinoma and Carcinosarcoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:661-669.
58. Freeman SF et al. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. *RadioGraphics.* 2012; 32:1805–1827.
59. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 6th Ed, 2017:399-401
60. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1996 Mar 15;77(6):1115-21. Erratum in: *Cancer* 1997 Jan 15;79(2):422. PubMed PMID: 8635132.
61. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. Association between menopausal state and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2001 Nov-Dec;11(6):483-7. PubMed PMID: 11906553.

62. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, Powell MA, Hendrickson MR, Kapp DS, Chan JK. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006 Mar 13;94(5):642-6. PubMed PMID: 16495918; PubMed Central PMCID: PMC2361201.
63. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, Tropé CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1740-7. PubMed PMID: 8859187.
64. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41. PubMed PMID: 3652025.
65. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Apr 15;151(8):1009-15. PubMed PMID: 3985062.
66. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 Sep;2(5):225-235. PubMed PMID: 11576263.
67. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):470-3. PubMed PMID: 11520142.
68. Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. Endometrial adenocarcinoma. A multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors. *Cancer*. 1986 Oct 1;58(7):1518-25. PubMed PMID: 3742470.
69. Nielsen AL, Thomsen HK, Nyholm HC. Evaluation of the reproducibility of the revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics grading system of endometrial cancers with special emphasis on nuclear grading. *Cancer*. 1991 Nov 15;68(10):2303-9. PubMed PMID: 1913466.
70. Yanazume S, Saito T, Eto T, Yamanaka T, Nishiyama K, Okadome M, Ariyoshi K. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):531.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.066. Epub 2011 Mar 21. PubMed PMID: 21420065.
71. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):356-60. PubMed PMID: 10479493.

72. Susini T, Amunni G, Molino C, Carriero C, Rapi S, Branconi F, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: dNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):882-90. PubMed PMID: 17262824.
73. Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BM, Brunetto VL. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol*. 1998 Oct;17(4):312-9. PubMed PMID: 9785131.
74. Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, Jobling T, Quinn MA, Ostör AG, Nie G, Lopata A, Salamonsen LA. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1466-75. PubMed PMID: 11920503.
75. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, Ikeda K, Watari H, Fujimoto T, Kuwabara M, Yamamoto R, Sagawa T, Fujino T, Fujimoto S. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer*. 1998 Apr 17;79(2):153-8. PubMed PMID: 9583730.
76. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1382-90. PubMed PMID: 10334522.
77. Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Stage II carcinoma of the endometrium: results of therapy and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Nov;11(11):1915-23. PubMed PMID: 4055452.
78. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 Feb 1. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65829/> PubMed PMID: 26389270.
79. Xu Y, Hanna RK, Elshaikh MA. Adjuvant therapy of uterine clear cell carcinoma: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):485-92. doi: 10.1007/s00404-015-3973-x. Epub 2015 Dec 1. Review. PubMed PMID: 26626183.
80. Jordan SE, Micaily I, Hernandez E, Ferriss JS, Miyamoto CT, Li S, Micaily B. Image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy in the treatment of medically inoperable early-stage endometrioid type endometrial adenocarcinoma. *Brachytherapy*. 2017 Nov - Dec;16(6):1144-1151. doi: 10.1016/j.brachy.2017.08.006. Epub 2017 Sep 22. PubMed PMID: 28958736.

81. Remmerie M, Janssens V. Targeted Therapies in Type II Endometrial Cancers: Too Little, but Not Too Late. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 13;19(8). pii: E2380. doi: 10.3390/ijms19082380. Review. PubMed PMID: 30104481; PubMed Central PMCID: PMC6121653.
82. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):468-74. Review. PubMed PMID: 26977831.
83. Rajkumar S, Nath R, Lane G, Mehra G, Begum S, Sayasneh A. Advanced stage (IIIC/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Dec 21;234:26-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.029. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30639953.
84. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD001040. doi: 10.1002/14651858.CD001040.pub2. Review. PubMed PMID: 21678331; PubMed Central PMCID: PMC4238061.
85. Lewin SN, et al. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1141–1149.
86. Krengli M, Pisani C, Deantonio L, Surico D, Volpe A, Surico N, Terrone C. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies: focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers. *Radiat Oncol.* 2017 Jan 19;12(1):18. doi: 10.1186/s13014-016-0748-x. Review. PubMed PMID: 28100242; PubMed Central PMCID: PMC5244540.
87. Kamrava M, Beriwal S, Erickson B, Gaffney D, Jhingran A, Klopp A, Park SJ, Viswanathan A, Yashar C, Lin L. American Brachytherapy Society recurrent carcinoma of the endometrium task force patterns of care and review of the literature. *Brachytherapy.* 2017 Nov - Dec;16(6):1129-1143. doi: 10.1016/j.brachy.2017.07.012. Epub 2017 Sep 6. PubMed PMID: 28888417.
88. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory.
89. Shisler R, Sinnott JA, Wang V, Hebert C, Salani R, Felix AS. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol.* 2018 Feb;148(2):403-413. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.11.007. Epub 2017 Nov 14. Review. PubMed PMID: 29150143.

90. Kim HS, Park CY, Lee JM, Lee JK, Cho CH, Kim SM, Kim JW. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol.* 2010 Sep;118(3):283-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.04.018. Epub 2010 Jun 11. PubMed PMID: 20541245.
91. Schmidt M, Segev Y, Sadeh R, Suzan E, Feferkorn I, Kaldawy A, Kligun G, Lavie O. Cancer Antigen 125 Levels are Significantly Associated With Prognostic Parameters in Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2018 Sep;28(7):1311-1317. doi: 10.1097/IGC.0000000000001300. PubMed PMID: 29958235.
92. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PubMed PMID: 26634381.
93. Antonsen, Sofie L., et al. "HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET)." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 92.11 (2013): 1313-1322.
94. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989 Jan;4(1):1-12. Review. PubMed PMID: 2651469.
95. Kim H.S., Park N.H., Chung H.H., Kim J.W., Song Y.S., and Kang S.B.: Serum CA-125 level after 6 cycles of primary adjuvant chemotherapy is a useful prognostic factor for complete responders' survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Onkologie* 2008; 31: pp. 315-320
96. Soper J.T., Berchuck A., Olt G.J., Soisson A.P., Clarke-Pearson D.L., and Bast R.C.: Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: pp. 1204-1209
97. Denschlag D., Tan L., Patel S., Kerim-Dikeni A., Souhami L., and Gilbert L.: Stage III endometrial cancer: preoperative predictability, prognostic factors, and treatment outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: pp. e1-e7
98. Shuster L.T., Gostout B.S., Grossardt B.R., and Rocca W.A.: Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int* 2008; 14: pp. 111-116

99. Walsh C., Holschneider C., Hoang Y., Tieu K., Karlan B., and Cass I.: Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: pp. 693-699
100. Scambia G., Benedetti Panici P., Baiocchi G., Perrone L., Greggi S., and Mancuso S.: CA 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol. Oncol.* 1988; 30: pp. 265-273
101. Sood A.K., Buller R.E., Burger R.A., Dawson J.D., Sorosky J.I., and Berman M.: Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: pp. 441-447
102. Ginath S., Menczer J., Fintsi Y., Ben-Shem E., Glezerman M., and Avinoach I.: Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: pp. 372-375
103. Kemik P, Saatli B, Yıldırım N, Kemik VD, Deveci B, Terek MC, Koçtürk S, Koyuncuoğlu M, Saygılı U. Diagnostic and prognostic values of preoperative serum levels of YKL-40, HE-4 and DKK-3 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):64-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.020. Epub 2015 Nov 23. PubMed PMID:26607777.
104. Rižner TL. Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016 Dec;16(12):1315-1336. Epub 2016 Nov 21. Review. PubMed PMID: 27817223.
105. Townsend MH, Ence ZE, Felsted AM, Parker AC, Piccolo SR, Robison RA, O'Neill KL. Potential new biomarkers for endometrial cancer. *Cancer Cell Int.* 2019 Jan 21;19:19. doi: 10.1186/s12935-019-0731-3. eCollection 2019. PubMed PMID: 30679932; PubMed Central PMCID: PMC6341571.
106. Knific T, Osredkar J, Smrkolj Š, Tonin I, Vouk K, Blejec A, Frković Grazio S, Rižner TL. Novel algorithm including CA-125, HE4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 Oct;147(1):126-132. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.130. Epub 2017 Jul 21. PubMed PMID: 28735628.
107. Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, Hudry N, Coutant C, Graesslin O, Touboul C, Collinet P, Bricou A, Huchon C, Daraï E, Ballester M, Levêque J, Lavoue V. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jun;24(6):1667-1676. doi: 10.1245/s10434-016-5735-9. Epub 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28008573.
108. Rauh-Hain JA, Pepin KJ, Meyer LA, Clemmer JT, Lu KH, Rice LW, Uppal S, Schorge JO, Del Carmen MG. Management for Elderly Women With

Advanced-Stage, High-Grade Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015 Dec;126(6):1198-206. doi: 10.1097/AOG.0000000000001140. PubMed PMID: 26551187.

109. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Chajès V, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Lukanova A, Boeing H, Pischon T, Trichopoulou A, Christina B, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Gram IT, Lund E, Quirós JR, Travier N, Martínez-García C, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Berglund G, Lundin E, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Riboli E. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer.* 2007 Sep;14(3):755-67. PubMed PMID: 17914105.
110. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Jan;24(1):261-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0923. PubMed PMID: 25587111; PubMed Central PMCID: PMC4295647.
111. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014 Feb;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3. Epub 2013 May 3. Review. PubMed PMID: 23640372.
112. Stocks T, Bjørge T, Ulmer H, Manjer J, Häggström C, Nagel G, Engeland A, Johansen D, Hallmans G, Selmer R, Concin H, Tretli S, Jonsson H, Stattin P. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. *Int J Epidemiol.* 2015 Aug;44(4):1353-63. doi: 10.1093/ije/dyv001. Epub 2015 Feb 3. PubMed PMID: 25652574; PubMed Central PMCID: PMC4588859.
113. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1625-38. PubMed PMID: 12711737.
114. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, Havrilesky LJ. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):184-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.020. Epub 2015 Oct 31. Review. PubMed PMID: 26524722.
115. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, Lazovich D, Folsom AR. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Jun;10(6):611-6. PubMed PMID: 11401910.

116. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):163-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.095. Epub 2014 Jul 27. Review. PubMed PMID: 25072931; PubMed Central PMCID: PMC4404750.
117. Lu L, Risch H, Irwin ML, et al. Long-term overweight and weight gain in early adulthood in association with risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2011;129(5):1237-43.
118. Yoo HJ, Lim MC, Son Y, Seo SS, Kang S, Kim SH, Yoo CW, Park SY. Survival outcome in endometrial cancer patients according to hereditary predisposition. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;54(1):24-8. doi: 10.1016/j.tjog.2014.11.003. PubMed PMID: 25675915.
119. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2018;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-S113.
120. Connor, J.P., Andrews, J.I., Anderson, B., and Buller, R.E. Computed tomography in endometrial cancer. *Obstet. Gynecol*. 2000; 95: 692–696
121. Hricak, H., Rubinstein, L.V., Gherman, G.M., and Karstaedt, N. MR imaging evaluation of endometrial cancer: results of an NCI cooperative study. *Radiology*. 1991; 179: 829–832
122. Dowdy S.C., Gostout B.S, Cliby B.A., Morris J., Ghezzi F., Weaver A., Bakkum-Gamez J.N., Podratz K.C., Mariani A, Clinical utility and cost-effectiveness of preoperative CT in endometrial cancer patients. June 2014 *Gynecologic Oncology* 133(1):143-144
123. Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC, Multinu F, Casarin J, Cliby WA, Frigerio L, Kim B, Weaver AL, Glaser GE, Mariani A. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Oct;27(8):1685-1693. doi: 10.1097/IGC.0000000000001076. PubMed PMID: 28704325.
124. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, Wright JD. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecol Oncol*. 2008 Nov;111(2):208-12. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.001. Epub 2008 Sep 11. PubMed PMID: 18789515.
125. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. NCCN Guidelines; 2017. Available at:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed December 30, 2017.

126. Miralles et al, 2003. Miralles C, Orea M, Espana P, et al: Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: pp. 150
127. Ando S, Kimura H, Iwai N, Yamamoto N, Iida T. Positive reactions for both Cyfra21-1 and CA125 indicate worst prognosis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2003 May-Jun;23(3C):2869-74. PubMed PMID: 12926125.
128. Xiao WB, Liu YL. Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Nov;18(11):1315-6. PubMed PMID: 14535990.
129. Memar B, Aledavood A, Shahidsales S, Ahadi M, Farzadnia M, Raziee HR, Noori S, Tayebi-Meybodi N, Amouian S, Mohtashami S. The Prognostic Role of Tumor Marker CA-125 in B-Cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Iran J Cancer Prev.* 2015 Jan-Feb;8(1):42-6. PubMed PMID: 25821570; PubMed Central PMCID: PMC4360350.
130. Ong CS, Cheah TE, Jasmin R, Yahya F, Sockalingam S, Ng CT. Painless ascites and elevated CA125: initial presentation of lupus-associated protein-losing enteropathy. *Lupus.* 2013 Oct;22(11):1174-7. doi: 10.1177/0961203313498792. Epub 2013 Jul 25. PubMed PMID: 23886639.
131. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg.* 2010; 200(2):197–203.