



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ SEÇİMİNDE
SENTİNEL LENF NODU UYGULAMASU VE MOLEKÜLER
SINIFLAMANIN BİRLİKTE KULLANILMASI**

Dr. MERVE ÖLÇENOĞLU
UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2023



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ SEÇİMİNDE
SENTİNEL LENF NODU UYGULAMASI VE MOLEKÜLER
SINIFLAMANIN BİRLİKTE KULLANILMASI**

Dr. MERVE ÖLÇENOĞLU
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İbrahim YALÇIN

SAMSUN 2023

TEŞEKKÜR

Tez savunmamın hazırlanmasında ve her aşamasında yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini esirgemedi destek olan, jinekoloji onkoloji alanında ufkumu her adımda genişleten tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim YALÇIN' a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen öncelikle Prof. Dr. İdris KOÇAK olmak üzere Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Davut GÜVEN'e bütün hocalarım, asistan arkadaşlarım ve keyifle çalıştığım hemşire, personel, teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve son olarak yaşamları boyunca bana desteklerini hiç esirgemeyen sevgili anne ve babama, yol arkadaşım; asistan arkadaşım; en zor zamanlarımdaki arkadaşım; eş kızımlım; sevgili eşim Mehmet Faruk'a minnettarım.

Dr. Merve ÖLÇENOĞLU

BEYAN

“ Endometrium Kanseriinde Adjuvan Tedavi Seçiminde Sentinel Lenf Nodu Uygulaması Ve Moleküler Sınıflamanın Birlikte Kullanılması” başlıklı tez savunmasının şahsım tarafından yapıldığını , tezin planlanmasından sunumuna kadar olan süreçte , verilerin toplanması, bilgilerin ve dökümanların tedarik edilmesi süreçlerinde etik ve ahlak kurallarına uygun davrandığımı bildirir, kullandığım eserlerin tümünü kaynak listesinde belirttiğimi, verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, çalışmamın özgün olduğunu ve aksi bir durumda aleyhime doğabilecek her türlü hak kaybını kabul ettiğimi ve telif hakkını ihlal edici bir davranışta bulunmadığımı beyan ederim.

ÖZET

Amaç: Endometrium kanserinde sentinel lenf nodu pozitifliği ve genetik haritalandırılmasının güncel tedavi planın belirlenmesine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğimizde primer doku tanısı endometrium kanseri olan ve cerrahi sırasında sentinel lenf nodu uygulaması yapılan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sentinel lenf nodu uygulaması metilen mavisi ve indisiyanin yeşili(ICG) ile yapılmıştır. Retrospektif ve tek merkezli olarak yürütülen çalışmamıza dahil olan hastaların, klinik ve patolojik verileri; operasyon materyalinden tıbbi patoloji bölümündeki verilerin imminohistokimyasal boyamaları sonucu ortaya çıkan genetik mutasyon sonuçları ile beraber değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS 28.0.1 yardımı ile analiz edilmiştir

Bulgular: Hastaların %63,6(n=63) 'sında bilateral boyanma izlenmiştir. %87(n=87)'sinin histoloji tipinin endometrioid olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %56(n=28)'sının myometrial invazyon oranının myometriumun 1/2 ne kadar invaze olduğu, %33(n=32)'ünün LVSI varlığı, %71,9(n=69)'unun Evre IA olduğu, %1(n=1)'inin pol-e mutasyonunun olduğu izlenmiştir. %2(n=2)'sinin EX olduğu bulunmuştur. Hastaların%93(n=93) 'ünün lenf nodunun non metastatik sentinel, %3(n=3)'ünün mikrometastatik, %2(n=2)'sinin izole tümör hücresi ve %2(n=2)'sinin makrometastatik olduğu görülmüştür 14 hastada p53 mutasyonu saptandı. Bunların %35,7(n=5) si endometrioid ; %28,6(n=4) sı seröz ; %21,4(n=3) ü karsinosarkom ve %14,3(n=2) ü mikst tipte idi. ITC ve makrometastatik tutulum grupların hiçbirinde p53 mutasyonu yok iken mikrometastatik grubun %33,3(n=1)'ünde ve nonmetastatik sentinel grubun %14,1(n=13)'inde p53 mutasyonu vardır. P53mutasyon pozitifliğine göre ortalama nüksüz sağkalım süreleri arasında bir fark yoktur. (p=0,174). Pozitif olmayanların nüksüz sağkalım süresi 26,612 ay iken olanlarda 23,1 ay olarak elde edilmiştir. MMR mutasyonu olan 28 hasta saptandı. Bunların %92.8(n=52) si endometrioid tipte tespit edildi. MMR mutasyonuna göre ortalama toplam sağ kalım süreleri arasında bir fark

yoktur ($p=0,713$). MMR kaybı olmayanların ortalama sağ kalım süresi 26,472 ay iken MMR kaybı olanlarda 24,167 ay olarak elde edilmiştir. Nonmetastatik sentinel grubunun %1,1($n=1$)'inde pol-e mutasyonu vardır.

Çalışmamızda toplam adjuvan tedavi almayan 64 hasta vardı .35 (%35)hasta adjuvan tedavi aldı.1 hastanın takibine ulaşamadı. Adjuvan tedaviler arasında 11 (%31,4) hasta sadece kemoterapi ,18(%51,4) hasta sadece RT alırken 6(%17,1)hasta ise hem KT hem EBRT aldı . P53 mutasyonu pozitif olan 14 hastadan 5 (%35,7) tanesi endometrioid tipte idi. Endometrioid tipte olan 5 hastanın 1 si adjuvan tedavi almaz iken hastalardan 2 tanesi vajinal brakiterapi diğer 2 hasta ise sadece KT aldı.

Sonuç: Sonuç olarak ilerleyen yıllarda endometrial kanser tedavisinde gelişen sentinel lenf nodu uygulamaları ile beraber moleküler alt grupların birlikte değerlendirilerek adjuvan tedavi planlanmasının geliştirilmesi beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri, sentinel lenf nodu, moleküler sınıflama,adjuvan tedavi

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the effect of sentinel lymph node positivity and gene mapping on the determination of the current treatment plan in endometrial cancer.

Patients and method: A total of 100 patients with primary tissue diagnosis of endometrial cancer who underwent sentinel lymph node procedure during surgery in our Gynecology and Obstetrics Clinic in the Faculty of Medicine at Ondokuz Mayıs University between the dates of October 2020 and October 2022 were included in the study. The sentinel lymph node procedure was conducted with methylene blue and indocyanine green (ICG). The clinical and pathology data belonging to the patients included in our retrospective and monocentric study were evaluated along with the genetic mutation results attained as a result of the immunohistochemical staining performed on data from the medical pathology section of the operation material. The collected data were analyzed through SPSS 28.0.1.

Findings: Bilateral staining was observed in 63.6%(n=63) of the patients. The histology types of 87%(n=87) of the patients were determined as endometrioid. It was observed that the myometrial invasion rates were invasive up to 1/2 of the myometrium in 56%(n=28) of the patients, LVSI was present in 33%(n=32), Stage IA was determined in 71.9%(n=69), POLE mutation was present in 1%(n=1), and exitus status was determined in 2%(n=2). It was also observed that lymph nodes of 93%(n=93) of the patients were non-metastatic sentinel, 3%(n=3) were micro-metastatic, 2%(n=2) were isolated tumor cells, and 2%(n=2) were macro-metastatic. The p53 mutation was also found in 14 patients. 35.7%(n=5) of these were endometrioid; 28.6%(n=4) were serous; 21.4%(n=3) were carcinosarcoma, and 14.3%(n=2) were mixed-type. None of the ITC and macro-metastatic involvement groups had p53 mutation while 33.3%(n=1) of the micro-metastatic group and 14.1%(n=13) of the non-metastatic sentinel group had it. There is no difference between the average recurrence-free survival times in terms of the p53 mutation positivity (p=0.174). The recurrence-free survival time was determined as 26.612 months in non-positive ones while 23.1 months were determined in positive ones. 28 patients with MMR mutations were also identified. 92.8%(n=52) of these were determined as endometrioid-type. There is no difference between the average total survival times in

terms of the MMR mutation ($p=0.713$). The average survival time for those without MMR loss was 26.472 months while it was determined as 24.167 months in those experiencing MMR loss. POLE mutation was present in 1.1%($n=1$) of the non-metastatic sentinel group. In our study, there were 64 patients who did not receive adjuvant therapy. 35 (35%) patients received adjuvant therapy. 1 patient could not be followed up. Among the adjuvant treatments, 11 (31.4%) patients received chemotherapy alone, 18 (51.4%) patients received only RT, while 6 (17.1%) patients received both CT and EBRT. 5 (35.7%) of 14 patients with positive P53 mutation were endometrioid type. While 1 out of 5 patients with endometrioid type did not receive adjuvant treatment, 2 of the patients received vaginal brachytherapy and the other 2 patients received only KT.

Conclusion: In conclusion, it is anticipated that adjuvant treatment planning is going to be developed by evaluating the molecular subgroups together besides the advancing sentinel lymph node procedures in endometrial cancer treatment in the forthcoming years.

Keywords: Endometrial cancer, sentinel lymph node, molecular classification, adjuvant treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Uterusun anatomisi ve histolojisi	3
2.2 Endometrial Kanseri.....	3
2.2.1 Endometrial Kanserde Epidemiyoloji	3
2.2.2.Endometrial Kanserin Koruyucu Faktörleri ve Risk Faktörleri.....	5
2.2.3. Endometrium Kanseri Sınıflaması, Histolojik Alt Tipleri ve Moleküler sınıflama	8
2.2.4.Endometrial kanser semptom ve bulguları	16
2.2.5 Endometrial Kanserde Tanı, Tarama ve Preoperatif Tetkikler	17
2.2.6. Endometrial Kanseri Evreleme	20
2.2.7. Endometrial Kanserde Adjuvan Tedavi	25
2.2.8. Endometrial Kanserde Tedavi Sonrası Takip ve Nüks.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta seçimi ve popülasyon özellikleri	30
3.2 Araştırılmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	30
3.3 Klinik genetik ve patolojik verilerin değerlendirilmesi.....	30
3.4.İstatistiksel analiz	31
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ve BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	41
6. KAYNAKLAR.....	47
7. EKLER	56
7.1. Ek-1: Etik Kurul Raporu	56
7.2.Ek 2: Tez Orjinallik Raporu	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

KT	:Kemoterapi tedavisi
MRI	: Manyetik Rezonans
RT	: Radyasyon tedavisi
D&C	: Dilatasyon Ve Küretaj
CA 125	: Cancer Antigen 125
HE-4	: Human Epididymis Protein 4
BRCA 1 ve 2	: Breast Cancer 1 ve 2
EBRT	: eksternal beam radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingo Ooferektomi
LS	: Lynch Sendromu
MMR	: Mismatch Repair
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
IHC	: İmmünohistokimya İncelemesi
TCGA	: Kanser Genom Atlası
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
SERM	:Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
BMI	: Body Mass Index
SHBG	: Sex Hormon Binding Globülin'nin
CS	: Cowden Sendromlu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EEC	: Endometrial Endometrioid Karsinomlar
EİN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
NSMP	: Non Spesfik Moleküler Profile
ESGO	: The European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO	: The European Society for Radiotherapy & Oncology
ESP	: The European Society of Pathology
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics

PORTEC : Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
TVUSG : Transvajinal Ultrason
EK : Endometrium Kanseri
GLOBOCAN 2020 : Global Cancer Data 2020



ŞEKİLLER

Şekil 1. Tüm yaş gruplarında kadınlarda görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları(türkiye birleşik veri tabanı, 2017)

Şekil 2. Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları

Şekil 3. Histomoleküler Endometrial Kanser Sınıflaması İçin Tanı Algoritması

Şekil 4: PORTEC-3 Kaplan-Meier 5 yıllık nüksüz sağ kalım eğrisi

Şekil 5. PORTEC-3 Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağ kalım eğrisi

Şekil 6. MMR mutasyonuna göre toplam sağkalım eğrisi

Şekil 7. MMR kaybına göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Şekil 8. P53 mutasyon pozitifliğine göre nüks için sağkalım eğrisi

TABLÖLER

Tablo 1: FIGO Evrelemesinin Karşılaştırılması

Tablo 2: FIGO-GRADE Karşılaştırılması(Histolojik Olarak)

Tablo 3. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

Tablo 4. MR_MI, p53 mutasyonuna göre histolojinin dağılımları

Tablo 5. MMR mutasyonuna göre histolojinin dağılımları

Tablo 6. Lenf nodu tutulumuna göre mutasyonların dağılımı

Tablo 7. Pol-e mutasyonu bakılmamış hastalarda MMR pozitifliğine göre toplam sağkalım süresinin karşılaştırılması

Tablo 8. Pol-e bakılmamış hastalarda MMR kaybına göre hastalıksız sağkalım süresinin karşılaştırılması

Tablo 9. P53 mutasyonuna göre nüks sağkalım süresinin karşılaştırılması

Tablo 10.Adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri(EK) dünyada serviks kanserinden sonra sıklığı ikinci sırada yer alan, daha gelişmiş ülkelerde ise ilk sıralara yükselen jinekolojik bir malignitedir. (1, 2)Sıklığı giderek artmakla beraber, insidansı 10-20/100000 olarak tahmin edilmektedir.(3). Yeni tespit edilen kanser vakalarının güncel verileri EK ülkemizde kadınlarda meme, tiroit, kolorektal ve akciğer kanserlerini takiben beşinci sırada tespit edilmiştir.(4) EK teşhisi koyulan hastaların tedavisinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi(TAH BSO) yapılıp, cerrahi olarak evrelendirilmelidir. (5)

EK için tanımlanan birden fazla risk faktörleri mevcut olup temelde karşılanmamış bir eströjen maruziyeti ile ilişkilendirilir; örneğin erken yaşta menarş, geç yaşta menopoz, infertilite, polikistik over sendromu gibi. 50 yaşından büyük olmak, hipertansiyon, diyabet, tiroit hastalıkları gibi risk faktörleri de mevcuttur.(6)

EK tanısı alan kadınların çoğu hastaneye anormal vajinal kanama ve sıklıkla postmenopozal kanama ile başvurur, şüpheli EK hastalarına uygun şartlarda endometriyal biyopsi yapılmalıdır.(7) Biyopsi sonucu EK olarak sonuçlanan hastalara cerrahi tedavi ve peroperatif evreleme planlanmalıdır. Histolojik alt tip, myometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler tutulum ve lenf nodu metastazı, evreleme ve hastanın cerrahi sırasındaki yönetimi açısından hekime bilgi veren önemli prognostik faktörlerdir.(8)

Lenf nodunun değerlendirilmesi, EK evrelenmesi ve prognozunun takip edilebilmesinde çok önemli bir basamaktır(9) Sentinel lenf nodu (SLN) haritalandırılması, primer tümörden drene olan ilk lenf nodunun haritalamasını kapsar ve detaylı lenfadenektomi yapılmadan, daha az mortal ve morbid olarak EK hastasının cerrahi evrelemesini sağlamak, lenf nodunun prognozu hakkında fikir elde etmek amacıyla yapılır. SLN patolojisi nin tüm lenf havuzunu gösterdiği varsayılarak; SLN metastaz yoksa bu patoloji ile evrelendirilir. (10) Jinekolojik Onkoloji Derneği, geniş lenf nodu diseksiyonunun getireceği mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla SLN haritalandırmasının önermiştir. (11)

EK vakalarının birçoğu sporadik mutasyonlardan kaynaklanır. Az bir kısmı herediterdir ve onların çoğunluğunu Lynch sendromu(LS) oluşturur. LS erken başlayan kolon ve EK başta olmak üzere over, mide, ince barsak gibi başka kanser türlerine de yatkınlık gösteren bir otozomal dominant hastalıktır. LS tanısı alan kadınlar, yaşamları boyu yaklaşık %60 oranından EK olma riski taşır. LS bir mismatch repair (MMR) defekti olup bu yolla yer alan MLH1,MLH2, MSH6 ve PMS2 genlerinden birisinin heterozigot mutasyonu ile ortaya çıkar Böylece DNA tamir mekanizması düzgün çalışmaz ve kanserleşme meydana gelir. Bu bireyleri tanımlarken The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerisiyle EK tümör dokusundan moleküler düzeyde mikrosatellit instabilite(MSI) veya immünohistokimyasal inceleme (IHC) bakılmalıdır ve MSI sadece LS de değil, sporadik endometrial kanserlerde de görülmektedir. 2013 yılında kanser genom atlası (TCGA) ile EK'in genetik temel analizi yapılmış olup 4 moleküler alt sınıf tanımlandı.

1. Pol e mut
2. Mikrosatellit instabil EK'ler
3. Copy number low grup
4. Copy number high grup

Ve bu belirteçlerin tümörün histopatolojik özelliklerinden daha yüksek oranda prognostik belirteç olduğu tespit edildi.(12, 13)

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uterusun anatomisi ve histolojisi

Uterus, pelvis boşluğunda bulunan, önde mesane arkada rektum ile komşu bir organdır. Fundus, corpus, isthmus ve servix olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Pelvis boşluğunda asılı kalabilmesini sağlayan 8 adet ligament bulunmaktadır, bunlar 2 adet lateralde yer alana broad lig., bir anterior ve bir posterio lig., 2 uterosakral ve 2 round lig. Dır. Broad lig (lig. Latum uteri) uterusu besleyen damarları ve eferent lenfatik traktları içerir. Uterus , internal iliac arter(hipogastrik arter) den gelen sağ ve sol a. uterina ile beslenir. Venleri de arterle beraber seyrederek internal vene açılır. (14)

Uterusun lenfatik sistemi, diğer organlarda da olduğu gibi lenfatik drenaja girecek fazla olan hcre içi sıvıyı taşır. Küçük kılcallar ile başlayıp lenf düğümlerine ulaşır. Malign tümörler de bu lenf kanallarında emboli yaratabilir. Uterusun lenfleri, iliac common ve eksternal, obturator ve periaortik lenf nodlarına drene olur. Jinekolojik onkoloji cerrahisinin de alanına giren pelvik ve paraaortik lenf nodları, pelvis ve batin da büyük damarlar ile beraber seyreder. Uterusun fundusunun lenfleri overyan arter boyunca seyredip paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfleri internal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur(15)

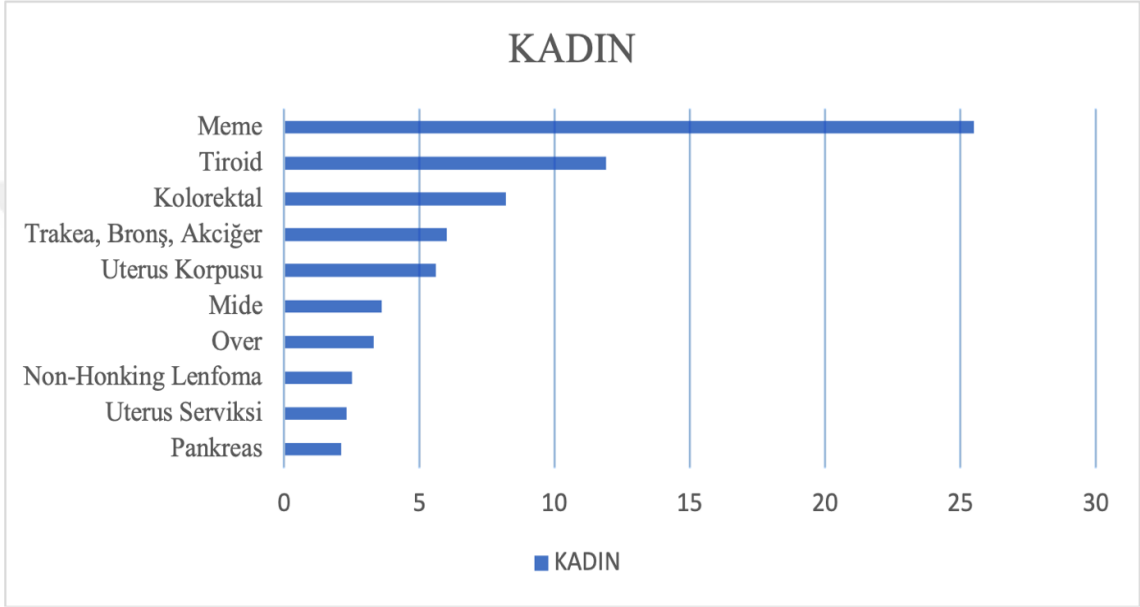
Uterus, viseral peritondan oluşan ve en dışta bulunan seroza tabakası; düz kas liflerinden oluşan ve en kalın olan myometrium tabakası ve glandular epitel ve stromadan oluşan , uterusun en içini kaplayan endometrium tabakası olmak üzere 3 tabakadan oluşur.(16)

2.2 Endometrial Kanseri

2.2.1 Endometrial Kanserde Epidemiyoloji

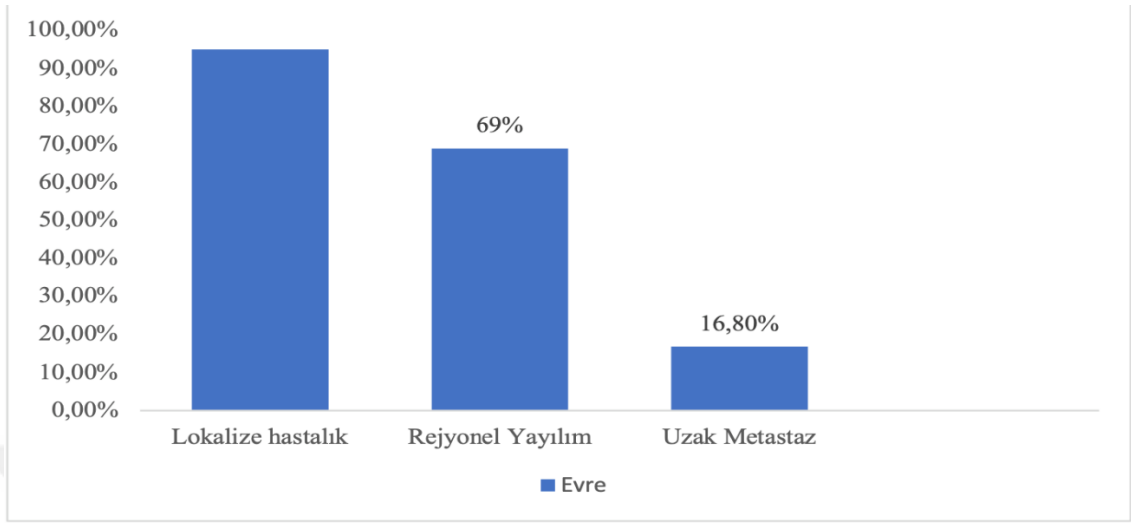
EK insidansı gittikçe artan bir jinekolojik malignitedir. Tüm dünyada serviks kanserinden sonra 2. Sıklıkla görülmesine ek olarak gelişmiş ülkelerde en sık izlenen jinekolojik kanser türüdür. Vakaların az bir kısmı 40 yaşın altında görülürken EK sıklığı 60-70 yaş arası pik gösterir.(17) endometrium adenokanseri, en sık görülen tiptir. (18)

Global Cancer Data (GLOBOCAN)2020 verileri incelendiğinde dünyada yıllık tespit edilen yaklaşık 417bin yeni vakanın yaklaşık 97 bini bu jinekoloji kanser nedeni ile hayatını kaybetmiştir.(4)ülkemizde uterus korpus kanserleri her yaş grubunda %5.6 oranında yer alırken 50-69 yaş aralığına bu oran %8.1 lere yükselmektedir.(19)



Şekil 1. Tüm yaş gruplarında kadınlarda görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları(Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

EK tanısı alan hastaların yaklaşık %25 i 65-74 yaş aralığında tanı alır ve bu hastalığa bağlı ölümlerin yaklaşık % 30 u aynı yaş aralığında izlenir. Bu grupta yüksek mortaliteye sahip olmasına sebep olarak agresif tümör seyri, geç tanı ve ek hastalıklar gösterilebilir. (20) Beş yıllık sağ kalım oranları hastalığın evresi arttıkça dramatik olarak azalmakla beraber uterusa sınırlı tümörlerde %95 ve daha üst seviyelerde iken uzak metastaz olduğunda bu oran % 17 lere kadar düşmektedir. (21)



Şekil 2. Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları

2.2.2.Endometrial Kanserın Koruyucu Faktörleri ve Risk Faktörleri

2.2.2.a. Risk faktörleri

EK için tanımlanan bir çok risk faktörü olmasıyla beraber en temel olarak karşılanmamış östrojen maruziyetine (endojen veya eksojen) bağlı sonuçlar ortaya çıkar. Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite, östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör) ,diyabet, yüksek yaş faktörü, hipertansiyon, beden kitle indeksinin yüksek olması gibi faktörler sıralanabilir. (6)

Yüksek yaş faktörü; çoğunlukla postmenopozal kadınlarda izlenmekle beraber 65-74 yaş aralığındaki hastaların EK vakalarının yaklaşık % 25 ini oluşturur ve bunların yaklaşık üçte biri hayatını kaybeder.(20)

Nulliparite; temel olay, progesteronun koruyucu etkisinin görülmemesi olmakla birlikte, doğum yapan kadınlara oranla yapmayanlar EK riski 2-3 kat artar. Ayrıca over, meme pankreas kanserleri için de nulliparite bir risk faktörüdür. Ancak endometrium için artan bu risk oranının infertiliteye bağlı sebeplerden kaynaklanmasıyla ilgili henüz kesin bir bilgi yoktur. (22, 23)

Polikistik over sendromu; reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen bir endokrin patoloji olup, kronik anovülasyon parametresi dahilinde karşılanmamış östrojen

maruziyetine sebep olarak gelişen endometrial hiperplazi zemininde EK riski 2-3 kat artar. İnsülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 in fazla salınması da diğer mekanizmalar arasındadır.(24, 25)

Erken menarş , geç menopoza; olan kadınlarda endometrial ve meme kanseri riski artar. Endometriumdaki mitoz aktivitesi östrojen tarafından yönetildiği ve progesteron bunu inhibe ettiğinden artan östrojen aktivitesi kontrolsüz endometrial glandların çoğalmasına ve veya çoğalıp da atipik morfolojiye sahip olmasına sebep olur, dolayısıyla endometrial hiperplazi tabanında kanser gelişime yol açabilir.(26-28)

Tamoksifen kullanımı; selektif bir östrojen reseptör modölatörü (SERM) dür ve endometriumda zayıf östrojeniktir. Meme kanseri riski taşıyan ve östrojen reseptör pozitif meme kanseri tanısı almış kadınlarda tedavi veya önlem amaçlı kullanılır fakat 50 yaş üstünde EK riskini 2-7 kat artırdığı gösterilmiştir. (özellikle de kötü prognozlu seyreden karsinosarkom riski). Oluşan etki alınan doz ile değil kullanım süresi ile ilişkilidir.(29)

Dünya üzerinde diğer birçok kanser türünde insidental olarak azalma izlenirken artan endometrioid tip endometrial karsinoma sebep olarak artan body mass index(BMI) gösterilmektedir. Hatta son zamanlarda non endometrioid tip endometrial karsinomların (seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) da obezite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Obezite; çok çeşitli mekanizmalar ile kanser riskini artırır. Overlerden salınan östrojen premenopoz ve post menopozda farklı işlev gösterir. Premenopozal dönemde endometriumda proliferatif etki gösterirken, postmenopozal dönemde yağ dokusunun aromataz aktivitesi ile endometrial proliferasyonu artırır. Artan proinflatuvar insülin direncine sebep olarak artan östrojen maruziyeti ile kanser riskinde artışa neden olur. Ayrıca kronik inflamasyon, intranükleer stres artışı, oluşan genomik instabilite, oluşan DNA hasarı ve MMR kusurları da kanser riskinin artmasına sebep olur. (30)

LS; DNA tamir mekanizmalarından biri olarak bilinen MMR yolağındaki dört tane genin (MLH1, MLH2, MSH6,PMS2) birisinin heterozigot mutasyonu ile ortaya çıkan bir MMR defektidir. Bu mutasyonlar sonucu tamir mekanizması bozulunca mutasyon yığılması gerçekleşir ve kanserleşmeye yol açar.(31, 32)

Cowden sendromu(CS) ‘na sahip bir kadın için en riskli kanser türü meme kan seri olsa da EK riski % 25-30 oranında gözlenir. Profilaksi olarak mastektomi ve histerektomi düşünülebilir.(33)

Granüloza hücreli tümör; bir seks kord stromal tümör çeşidi olup, östrojen ve bunun yanında inhibin ve antimüllerian faktör salgılayarak EK riskini artırır.(34)

2.2.2.b. Koruyucu faktörler

Gravide parite: Sayısı arttıkça EK riski azalması, gebeliğin ilk trimesterında meydana gelen progesteronun östrojene oranındaki hızlı artış ile açıklanabilir. Gebelik devam etse de, abortus ile sonuçlansa da EK gelişim riskinin benzer oranda azaldığına dair çalışmalar mevcuttur. Farklı bir teori de her doğum sırasında endometriumdaki malign ve veya premalign hücrelerin de döküldüğüdür. Böylelikle her gebelik ve dolayısıyla gebe olarak geçirilen her yıl kanser riskini azaltacaktır .(35, 36)

Ayrıca ileri doğum yaşının da sağlıklı bir ovulatuvar ve endometrial siklusu gösterdiği düşünüldükçe kanser riskini azalttığı gösterilmiştir(37)

KOK(kombine oral kontraseptif); östrojen endometrial proliferasyonu uyarırken progesteron inhibe eder.(38) Reprodüktif çağıdaki kadınların en çok tercih ettiği kontrasepsiyon yöntemlerinden biri olan KOK’lar içerdiği özellikle de yüksek potentli progestinlerden kaynaklı, EK’den korur. (39) kullanımın bırakılmasından 30 yıl sonra dahi hem over hem EK üzerine koruyuculuğu devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. (38)

Kahve-çay; önemli bir kafein kaynağı olan kahve içerdiği metilksantin sayesinde seks hormon bağlayıcı globülin (SHGB) seviyesini artırarak dolaşımdaki serbest östrodiolü azaltır ve endometrial hiperplazi zeminini değiştirir. Ayrıca içerdiği antioksidan ve antimutajenik içerikler ile de kanser gelişimini önler ve fakat kahvenin EK üzerindeki koruyucu mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Çayda bulunan kimyasallar da kahveye benzer şekilde SHGB düzeyini artırıp serbest östrojeni azaltır, Ayrıca antioksidan etkisiyle apoptozu indükleyip koruyucu etki yapar. (40-42)

Fiziksel aktivite ile inflamasyon, yağlanma miktarı, insülin direnci ve endojen seks hormonları azalır ve EK'den korunur. (43)

Emzirme sürecinde hipofiz ve overden salgılanan hormonların azalması neticesinde, endometrium östrojen tarafından daha az uyarılır ve kanser riski azalır.(44, 45)

Aspirin; analjezik ve antienflamatuvar olarak bilinen aspirin, endometrial ve kolon kanserine kaşı da koruyucu etkiye sahiptir. Kanserli endometrial hücrelerde yüksek oranda COX-2 tespit edilmiştir ve bu hastalar, tespit edilmeyenlere göre daha az hastalıksız sağ kalım göstermiştir. Ayrıca COX tan bağımsız mekanizmalarla da MMR proteinlerini artırıp kanserli hücrede büyümeyi durdurup apoptozu indükleyerek obez ve kardiyovasküler açıdan risk faktörü taşıyan EK'li kadınlarda da sekonder bir koruma sağlar.(46)

Sigara kullanımı endometrioid tip kanser türünde yaklaşık % 35-40 lık bir risk azalmasına sebep olur. Premenopozal dönemde; sigara kullanım süresi ve kanser riskini azaltması arasında bir ilişki tespit edilemese de postmenopozal dönemde kullanım süresi arttıkça kanser riskinin azaldığı görülmüştür. Postmenopozal dönemde sigara içen kadınların endometriumları daha ince ve daha az hiperplazi tespit edilmesiyle beraber nikotinin sahip olduğu anti-neoplastik özellikler, kısmi antienflamatuvar etkiler, içerdiği sitokrom p-450 nin aromataz inhibisyonu sayesinde kanser riskini azalttığı düşünülmektedir.(47, 48)

Diyabettis Mellitus; un EK riskini artırma yolağında insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) in artmasıyla oluşan proinflamatuvar mediyatörlerin artışı ve dolayısıyla tümör oluşumunun tetiklenip kanser riskinin artması bulunmaktadır. (49)

2.2.3. Endometrium Kanseri Sınıflaması, Histolojik Alt Tipleri ve Moleküler sınıflama

2.2.3.a. Sınıflama

1983 yılında Bokhman yaptığı sınıflamada, daha çok klinik ve endokrinolojik özellikleri kullanmış olup, EK'ni Tip1 ve Tip 1 olarak iki grupta sınıflamıştır.(21)

TİP 1 ENDOMETRİAL KANSERLER: %80-90 kadar büyük bir bölümü oluşturan tip 1 tümörler daha erken evreli, düşük grade li, iyi prognozlu olma özellikleriyle öne çıkar. (50) Daha çok östrojen ile ilişkili özellikleri vardır ve dolayısıyla karşılanmamış östrojen etkisi ile oluşan durumlar karşımıza çıkar. PTEN geni mutasyonu, tip 1 EK riskini artırdığı tespit edilmiş olmasına ek olarak, daha çok bu kanserler premalign bir lezyon olan (endometrial intraepitelyal neoplazi) EIN zemininde gelişir. Daha çok premenopozla, genç hipertansif veya diyabetik kadınlarda görülür. (51-53) Obezite, nulliparite, erken menarş, geç menopoz, metabolik sendrom gibi progesteron ve östrojene maruz kalmadaki dengesizlikler yaratabilen durumlar tip 1 EK için risk faktörü oluşturur. (54)

TİP 2 ENDOMETRİAL KANSERLER: Vakaların yaklaşık % 20 sini oluşturan bu kanser türü daha agresif seyreder ve metastatik olma olasılığı daha yüksektir, prognozu kötüdür. Genel olarak seröz karsinom olarak gözlenip östrojenden bağımsızdır. EK'ne bağlı ölümlerin yaklaşık %40 ı bu kanserlerden gelişir(50) Hasta prototipi olarak ileri yaşlı, beden kitle indeksi düşük ve postmenopozal kadınlar izlenir. Daha çok p53 ile ilişkili olup, grade 3 adenokanserler ve seröz veya berrak hücreli kanserler, hatta karsinosarkomlar histopatoloji alt grup olarak gözlenir.(51-53)

EK polip zemininde gelişebileceği gibi düffüz de gelişebilir. Histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü(WHO) Tarafından alt gruplara ayrılmıştır. Bunlar; endometrioid adenokarsinom,müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, küçük hücreli adenoarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, undiferansiye karsinom, transizyonel hücreli karsinom, mikst hücreli karsinom, metastatik karsinomlar ve diğerleridir.

2.2.3.b . Histolojik Alt Tipleri

A. Endometrioid adenokarsinom(endometrioid endometrial karsinom-ECC)

En sık görülen (%70-%80) alt tip olup, hiperplazi veya EIN zemininden gelişir. Tümörün tipi proliferatif endometiuma benzediği için bu ismi almıştır. Düşük gradeli olanları Bokhman sınıflamasına göre Tip 1 e takabül eder. Moleküler sınıflamada p53abn, POL-E nadir görülmekle beraber bir çoğu copy number low gruptadır. Eğer yüksek grade li ise p53abn ve POL-E sık görülür.(21, 55)

B. Müsinöz adenokarsinom

Tümör hücrelerinin yarısından fazlasında intrasitoplazmik müsin vardır , ama yarısından azında var ise müsinöz farklılaşma gösteren endometrioid karsinom adını alır. Çok iyi prognozlu, düşük gradeli bir tür olup, myometrium invazyonu genelde yarıdan azdır ve daha çok KRAS mutasyonu izlenir.(56)

C. Seröz adenokarsinom

İkinci en sık tiptir. Bokhman sınıflamasına göre TİP 2 'ye tekabül eder. Sık ve atipik mitozlar izlenmesi ile prognoz olarak kötü, agresif seyirli ve genelde metastatiktir. TCGA ya göre p53abn grubuna girer. Eğer myometrial invazyon yarıdan fazla ise yüksek, az ise orta riskli kabul edilir.(21, 55, 56)

D. Küçük hücreli karsinom

Çoğunlukla akciğerde ortaya çıkan, bir tümör olmakla beraber endometriumda görülmesi oldukça nadirdir. Evre, en önemli prognostik faktördür. Tanı alındığında genellikle ileri evrededir ve prognozu kötüdür. Nöron spesifik enolaz, sinaptofizin, kromogranin A ve sitokeratin gibi en az bir nöroendokrin belirteçle boyanması gerekir. Akciğerde görülen küçük hücreli karsinoma benzer davranış gösteririr.(56, 57).

E. Berrak hücreli karsinom

Bokhman'ın Tip 2 tümörü özelliklerine sahip olup solid paternli içindeki glikojen varlığı nedeni ile şeffaf görünen hücreler içerir. Hormon bağımsızdır, Napsin-A pozitifdir. Normal mitoz, yüksek mitotik aktive ve dolayısıyla agresif, yüksek evreli, derin myometriyal invazyonlu bir tümördür. Moleküler sınıflamada hemen hemen yarısı p53abn grubunda, yaklaşık %40 ı non spesifik moleküler profile (NSMP) grubundadır.(21, 55, 56)

F. Undiferansiye karsinom

Endometrial karsinomun farklılaşmamış karsinomu olarak değerlendirilen, morfolojisi daha heterojenite gösteren, yakın zamanda tanımlanan bir tipi olmakla beraber kötü prognozlu seyredir. Moleküler olarak da heterojenlik gösteren ve yaklaşık yarısı MMR

grubunda olan hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen tümörlerdir. Pol-e mut olanların düşük dereceli risk kategorisine dahil edilmeyi hak ettiği, iyi prognoz gösterdiği düşünülmektedir fakat daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. P53abn vakalarının prognozu iyi olması beklenirken NSMP grubun prognozunun tahmin edilmesi daha zordur.(55, 56)

G. Transizyonel hücreli karsinom

Tümörün çok büyük kısmı ürotelyal hücelere benzerlik gösterir. Çok nadirdir, agresif seyirli ve genelde başka bir karsinom tipiyle beraber görülür.(56)

H. Mikst hücreli karsinom

Tip 1 ve Tip 2 nin beraber görüldüğü haldir. Prognoz agresif komponentin miktarına bağlıdır ve çok heterojen olabilir. Yaşı genç hastalarda (endometrial endometrioid karsinom) EEC bileşeni yüksek oranda POL-E ve MMR-d (MMR kaybı) mutasyonu gösterince, iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.(55, 56)

İ. Uterin Karsinosarkom

Daha önceleri mikst müllerian tümörler arasında sınıflanana uterin karsinosarkomlar , artık endometrial karsinom alt tipleri arasında sınıflanmaktadır. Hem karsinom hem sarkom bileşimi olan agresif seyirli, özellikle karsinom bileşimi yüksek derecelidir. Genellikle kötü prognozlu ve p53abn ile ilişkilidir. MMR mutasyonu varlığının prognozu iyileştirdiğine inanılmakla beraber, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Nadiren Pol-e mutasyonu olsa da, bunlar da iyi prognozla ilişkili tespit edilmiştir.(55)

J. Squamoz hücreli karsinom

Çok seyrek olup genelde tanı anında pyometri, servikal stenoz ile beraberdir.(56)

2.2.3.c .Moleküler Sınıflama

Bokhman modeli kanser sınıflaması halihazırda hala geçerliliğini korusa da kişiye özel tedavi hedefleri, tanısal yöntemleri geliştirmek amacıyla 2013 yılında Kanser Genom Atlası(TCGA) tarafından başlatılan çalışmada bir çok farklı moleküler analiz yapılarak endometrium kanserinde klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde birbirinden değişik

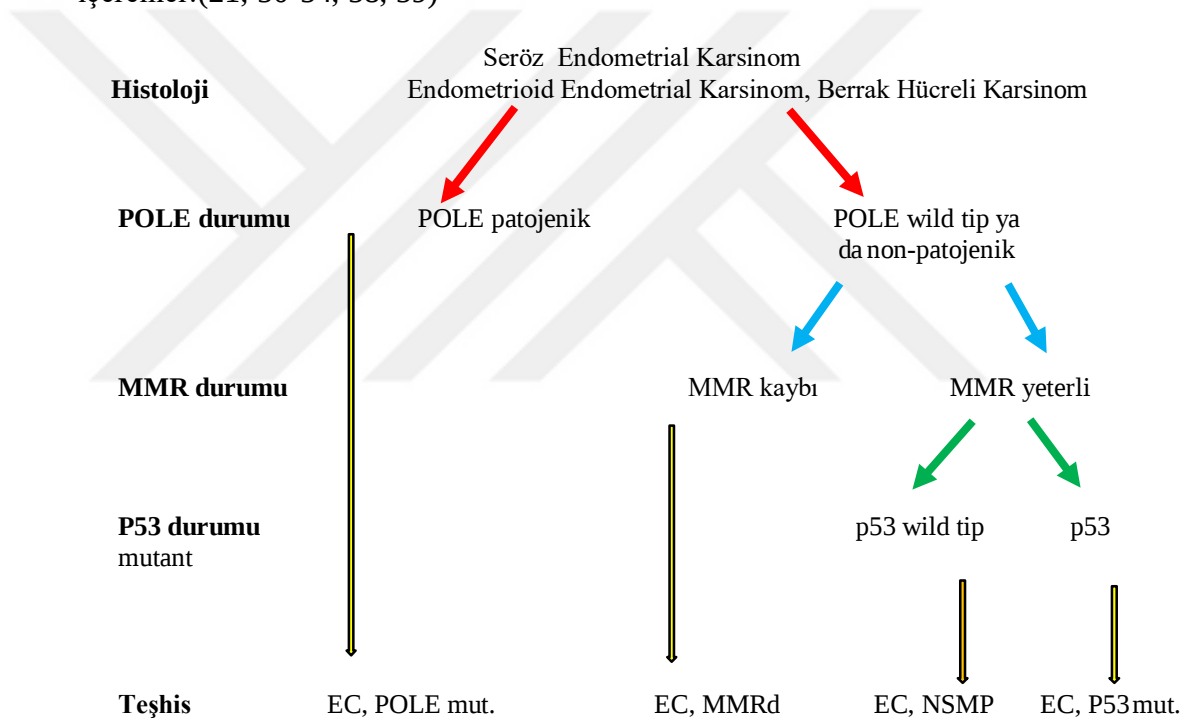
özelliklere sahip dört kategori tanımlanmış ve bu moleküler alt gruplar arasında ayrım yapmanın prognostik önemimin olduğu gösterilmiştir.(21, 50, 55)

A. DNA POLİMERAZ EPSİLON(POL-E) ‘nin mutasyonu ile oluşan endometrial kanserler

B. MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE (MSI) ile oluşan endometrial kanserler

C. DÜŞÜK KOPYA SAYILI GRUP(LOW COPY NUMBER)

D. YÜKSEK KOPYA SAYILI GRUP(HIGH COPY NUMBER): sık p 53 mutasyonu içerenler.(21, 50-54, 58, 59)



Şekil 3. Histomoleküler Endometrial Kanser Sınıflaması İçin Tanı Algoritması(60)

POL-E: Tüm endometrium kansinomlarının yaklaşık %10 u nu kapsar.

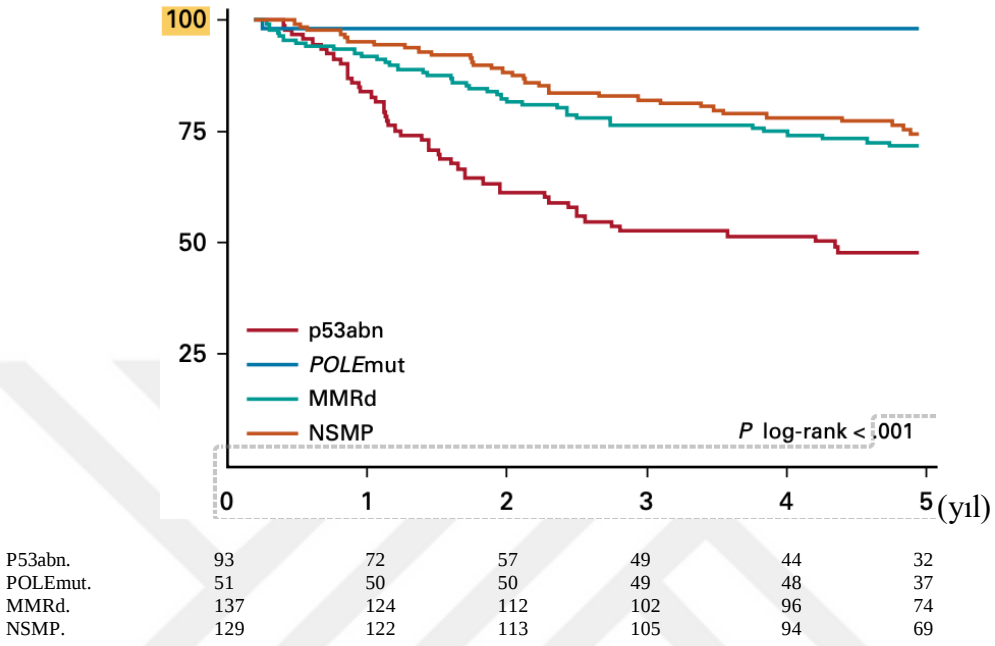
Nükleer DNA onarım ve çoğalmasında görev alan DNA polimeraz epsilon(Pol-e) nin ekzonükleaz alanındaki patojenik varyantlar ile karakterizedir. Pol-e deki bu mutasyonlar DNA replikasyonu sırasında disfonksiyona neden olarak ultramutant hale gelir, EK in moleküler sınıflamasında bu vakalar “Pol-e mut” olarak adlandırılır.

Yüksek grade, nükleer atipi fazlalığı veya p53 içerse de prognozu çok iyidir. Erken tanı alır, genç hastada görülür. Nadir nüks olur. Pol-e mut olan kanser hücrelerinin aynı

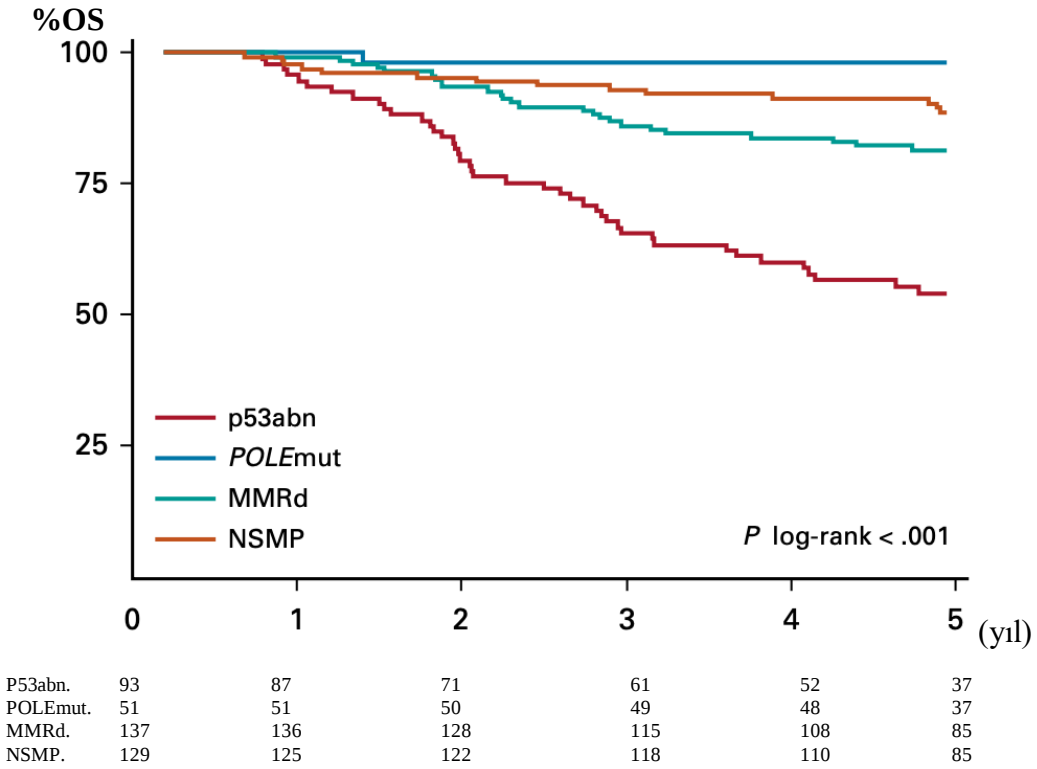
zamanda metastatik işleyişi de bozduğu düşünülmektedir. Birçoğu endometrioid tipte olsa da farklı morfolojik tiplerde de varlığı gösterilmiştir. ESGO(The European Society of Gynaecological Oncology)/ESTRO(The European Society for Radiotherapy& Oncology)/ESP(The European Society of Pathology) klavuzlarına göre diğer patojenik faktörlerden bağımsız evre II ye kadar bütün POLE mutasyonu olan ECC ler düşük riskli olup adjuvan tedavi almalarına gerek yoktur. Fakat evre II den büyükse, nadir vakalar olmasından mütevellit hala net sonuç elde edilememiştir.(12, 55, 59, 61)

Önemli olarak TCGA da belirtilen 21 farklı ekzonükleaz alanından 11 i nin patojenik olduğu belirlendi ve bir tanesinin tek başına varlığı pol e mutant olarak belirtmek için yetersiz olduğu kanıtlanmıştır. Bunların en sık görülenleri P286R, V411L,S297F,A456P ve S459F dir. Ve çalışmalar doğrultusunda genom ekzom dizileme teknikleri daha sık kullanılmaya başlandıkça ultramutasyon yapan 11 pol e ekzonükleaz alan mutasyonunun listesinin genişletilmesi beklenmektedir. (60) Fakat daha önemli olarak yüksek riskli Pol-e mut olan hastalarda, orta riskli Pol-e mut olanlarla benzer sağ kalım oranları bildirilmiştir ve PORTEC-3(Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) çalışması bu konuda yüksek riskli Pol-e hastaları için tedaviye KT ilavesini atladığında mükemmel sonuçlar elde etmiştir.(62)

%RFS



Şekil 4. PORTEC-3 Kaplan-Meier 5 yıllık nüक्सüz sağ kalım eğrisi (% RFS)(62)



Şekil 5. PORTEC-3 Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağ kalım eğrisi (% OS)(62)

MSI: Endometrial karsinomların yaklaşık %25-30 unu kapsar. MSI, EK vakalarının yaklaşık %28 inde izlense de birçoğu endometrioid tipte ve yüksek derecelidir.

Prognozu Pol-e mutasyonuna göre daha kötü gider. P53 ile de birlikteliği görülebilir.(63)Yaygın LVSI bilinen bir prognostik faktör olmasına rağmen MMR arasında dikkat çeken bir ilişki mevcuttur fakat bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.(64)

Yanlış eşleşme tamiri MMR proteinlerinde(MLH1, MLH2, MSH6,PMS2) ekspresyon kaybı ve hipermutasyon içerir. Büyük bir kısmı MLH 1 değişikliğine bağlıdır ve %10 u LS ile ilişkilidir. MSI sadece LS ye özel değildir, sporadik endometrial diğer tümörlerde de görülebilir. MSI yı tespit etmede pcr, MMR protein eksikliklerin, tespit etmede de IHC kullanılır.(55, 65). PCR bazlı yapılan MSI testlerinde bazı mikrosatellitler (BAT25, BAT26, D2S123,D5S346 gibi) yüksek mutasyon yüküne sahip olduğundan dolayı immünoterapi, tedavi seçenekleri arasına girer.(63)

Rastlanan vakaların birçoğu sporadik iken bir kısmında otozomal dominant geçiş gösteren LS görülür. MMR mutasyonu olan bu bireylerin hayatları boyu EK ‘ne genel popülasyona göre yüksek oranlarda yakalanma riskleri vardır. Bu sporadik tümörler ile LS; BRAF genindeki somatik mutasyonlar ve MLH1 metilasyonu ile ayrılır. BRAF mutasyonu sporadik tümörlere özgü iken; MLH1 LS’nda daha yaygın görülür.(66)

COPY NUMBER LOW: NSMP olarak da adlandırılan bu grup diğer gruplara göre daha heterojen bir davranış sergiler, hem mutasyon sayısı düşük, hem kopya sayısı düşüktür. Grup içindeki moleküler düzeydeki heterojenite, yani östrojen ve progesteron reseptörleri için pozitif boyanan EK leri içermesi, farklı alt kümelerde daha fazla iyileştirmenin yapılabileceğini düşündürmektedir.(67) NSMP grubu, düşük grade li tümörlerin %50 sinden fazlasını içerir. Kopya sayısı düşük olan, p53 wild tip te artmış progesteron reseptöründen dolayı progestinlere güzel yanıt verdiği tespit edilmiştir.

Leiden/PORTEC grubu, farklı prognostik faktörler olarak CTTNB1(beta katenin) ve L1CAM tanımladı. CTTN1B grubun, EK moleküler sınıflamasında beşinci moleküler grubun olabileceğini ve prognostik iyileştirme için bir aday olabileceğini öne sürdü.

CTTN1B orta prognoz ile; L1CAM kötü prognozla ilişkilendirildi. Bu tarz bir alt sınıflamanın, düşük kopya sayılı grubun daha iyi sınıflanmasına izin vereceği düşünülmektedir.(21, 55, 68)

COPY NUMBER HIGH: IHC olarak P53 antikoru ile zayıf veya heterojen boyanmaya ‘‘wild tip’’, hücre çekirdeği ve sitoplazmanın güçlü boyanmasına veya total boyanma kaybına uğramasına ‘‘mutant tip ‘‘ denir.(69)P53mut olan ve tüm endometrial kansinomların yakalsık %25 ını, neredeyse tüm seröz kansinomları(%97.7),ü ve mikst tip kansinomların çoğunu(%75) içerir.(21, 68)

Yüksek kopya sayısı, düşük somatik mutasyon oranına sahiptir, vakaların yüksek oranı P53 mutasyonlarının meydana geldiği tümörlerden oluşur ve esasen erken metastaz, agresif seyir nedeni ile kötü prognozludur.Yüksdek grade li endometrioid endopmetrial kanserlerin de yarısından fazlasında p53 mut bulunmakla kötü prognoza işaret eder ve son çalışmalarda p53 mut EK’nde homolog rekombinasyon (DNA nın birkaç yerden kesilip birleşmesi , nükleotitlerin yer değiştirmesi) eksikliğini göstermektedir.(67) prognostik açıdan kötü gitmesine rağmen Pol-e ve MMR birlikteliğinde nispeten iyi olabilir.(62)

TCGA verileri 2013 yılında yayımlandıktan sonra moleküler testlerin rutin kliniklerde uygulanması adına yoğun çalışmalar başlamıştır. Özellikle kişiye özel target tedavilerin ve etki potansiyelinin ne kadar önemli olduğu aşikardır.Bu aşamalardan sonra, yapılan ve devam etmekte olan çalışmalar ile beraber EK tedavisinde yeni bir çağ başlaması , tedavi protokollerinin, prognostik faktörlerin moleküler sınıflama değerlendirilerek güncellenmesi beklenmektedir.

2.2.4.Endometrial kanser semptom ve bulguları

EK özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda izlendiğinden, tespit edilen en sık bulgu Vajinal kanamadır. Postmenopozal dönemdeki kanama en sık atrofi zemininden gelişse de %10-20 lik bir kısmı kanser tanısı alır ve postmenopozal kanaması olan hastada EK mutlaka dışlanmalıdır. Kanamanın hastalığın evresiyle ilişkisi yoktur. Premenopozal hastalarda miktarı, sıklığı ve şiddeti değişen kanamalar olabilir veya hastalar pyometra ile de kliniğe başvurabilir. (6, 70, 71)

Bazı hastalarda ise hiçbir bulgu yoktur ve insidental saptanan (usg ile) endometrial kalınlık veya sıvı görünümü bizi biyopsi almaya yönlendirebilir. Yapılan çalışmaların sonucunda göre değerlendirsek, ne zaman biyopsi yapalım? Sorusunun cevabı; semptomatik hastada saptanan endometrial kalınlık ölçümü>5 mm veya asemptomatik hastada >11 mm olmalıdır. Yine asemptomatik postmenopozal hastada intrauterin kavitede sıvı saptanmasına sekonder olarak endometrial kalınlık >3 mm ise biyopsi önerilir. (72, 73)

EK'li hastaların servikal sitolojilerinde en sık rastlanan atipik glandüler hücrelere ve adenokarsinom şeklindedir. 2013 yılında pap testelerindeki DNA dan endometrial kanserli hücrelerin tespit edileceğine dair bir çalışma yapılmış ve daha sonra genişletilmiştir, Anormal servikal sitolojinin ileri evreli ve yüksek grade li hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. (74-76)

Bazen benign nedenlerle yapılan (örneğin leiomyom, prolapsus) histerektomiler sonrasında çıkan son patoloji sonucu da karsinomla sonuçlanmaktadır. Bunların dörtte üçü adenokarsinomdur. Ve yaş ilerledikçe histerektomi yapılan hastalarda karsinom riski artmaktadır. (77) Eğer ilerlemiş hastalık bulgusu varsa, yani periton tutulumuna bağlı olarak bulantı, kusma, barsak ve veya mesane disfonksiyonları , plevral efüzyon gibi bulgular da olabilir. (74)

2.2.5 Endometrial Kanserde Tanı, Tarama ve Preoperatif Tetkikler

2.2.5.a.Tarama:

EK'nin prevelansı düşük, spesifik semptomları olduğundan erken tanı alabilmesi ve yüksek sağkalım elde edilebilmesi gibi sebeplerle tarama önerilmez. Tarama yapılmasının mortalite ve morbidite üzerine etkisinin olmadığı gibi, tarama yapmak için de invaziv testler mevcuttur. Bu haliyle hastayı bilgilendirmek, semptomu olursa başvurmasını söylemek daha akılcıdır. (78)

LS için tarama 35 yaşında başlar ve Transvajinal Ultrason (TVUSG) ile histerektomiye kadar yıllık takip edilir. Ve yıllık veya iki yılda bir endometrial biyopsi yapılır. Tarama yaşı hastalığın ailedeki başlangıç yaşı ve diğer bireysel faktörler de göz önünde

bulundurularak belirlenmelidir. Fertilizasyon talebi bittikten sonra, mümkün mertebe 40 yaşından önce endometrial ve over kanserini engellemek amacıyla histerektomi ve unilateral salphingooferektomi yapılmaz. Ek genetik danışmanlık mutlaka verilmelidir. (61)

PTEN gen mutasyonu ile oluşan CS olan bir kadın için en büyük kanser riski memedir. EK %25-30 oranında görülür. profilaktik mastektomi, histerektomi düşünülebileceği gibi, NCCN; yıllık mamografi ve ailede en erken görülen EK yaşından 5 yıl önce den itibaren yıllık biyopsi ve TVUSG ile takip etmeyi önermektedir.(33, 65)

2.2.5.b.Tanı ve preop tetkikler

Öncelikle anamnez ve detaylı bir fizik muayene sonrasında, herediter kanserler açısından iyi bir aile öyküsü alınmalıdır. Fizik muayene bulgusunda özellikle erken evre hastalıklarda patoloji saptanmayabilir fakat batında asit şüphelendirecek bulgular, inguinel lenf nodları, karın muayenesinde üst batında sertlik, bimanuel muayene fikse hissedilen uterus veya boyut artışı olan uterus, ileri evre hastalığın habercisi olabilir. Spekulum muayenesi, tümoral doku dışarı taşmamışsa yine normal izlenebilir. (74)

EK tanısı, biyopsi ile histopatolojik olarak konulur. Biyopsi öncesi herhangi bir görüntüleme yapmak zorunlu değildir fakat TVUSG endometrial kalınlığı veya kavite içerisinde herhangi bir sıvı varlığını değerlendirmede bize destek olabilir. Asemptomatik hastada ölçülen endometrial kalınlık<5 mm olduğu durumlarda biyopsi önerilmez fakat tip 2 tümörler atrofik endometrium zemininde gelişmesinden mütevelli semptomatik ve <5 mm olsa bile endometrial biyopsi gerekir.(74, 79)

Hasta EK risk faktörlerine sahip, semptomatik, veya TVUSG de şüpheli kanser görüntüsü var ise, endometrial biyopsi sonucu benign olarak raporlansa bile ameliyathane şartlarında D/C (dilatasyon ve küretaj) yapılmalıdır. Veya histereskopi ile kavite görüntülemesi yapılabilir.

Yapılan bir çalışmada D/C sonrası histerektomi ile aspirasyon biyopsisi sonrası histerektomi arasındaki tanı uyumu karşılaştırılmış ve D/C sonrası daha yüksek oran tespit edilmiş olup yine başka bir çalışmada pipelle nin diğer endometrial biyopsi

şekillerinden üstün olduğu i postmenopozal kadınlarda doğruluğunun daha fazla olduğu görülmüştür. (80, 81) Endometrial biyopsinin en önemli komplikasyonu uterin rüptürdür. Yine enfeksiyon, adezyon da diğer komplikasyonlar olarak sayılabilir. (82)

Labaratuvar tetkiklerinden spesifik bir test olmamakla beraber batin içi yayılımı Ca 125 düzeyleri yükselebilir ve tip 2 tümör, grade 3 hastalığın tanısını belirlemede önemli olabilir. Yine de cancer antijen (Ca 125), human epididymis protein-4 (HE-4) gibi parametlerin lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, evre, grade, myometrial invazyon gibi durumlarla orantılı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.(83-86)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, servikal stromal tutulum gibi parametreleri değerlendirmede oldukça spesifik olup, fertilitate arzusu olan kadınlarda faydalı bulunmuştur.

2.2.5.c.Prognostik Faktörler

EK erken evre ve iyi prognozla seyreder. Prognostik faktörler, hastalığın evresi, yaş, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu, lenfovasküler stromal invazyon(LVSI) ,histolojik tip ve grade, tümör çapı, sitoloji, olarak değerlendirilebilir. Bunlar arasında en önemli prognostik faktör hastalığın evresivle histolojisidir.(87-90) Lenf nodu metastazı, myometrial invazyon, servikal tutulum preoperatif nüksü değerlendirmede kullanılabilecek parametrelerdendir. FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemeleri ve TNM sınıflamaları cerrahi evrelemeye dayanır, myometrial invazyon, lokal veya ileri metastatik hastalığın belirtilmesini içerirler. FIGO grade 1 ve 2 karsinomları düşük, grade 3 karsinomaları yüksek riskli kabul eder ve ikiye ayırmış olur. (61, 67)

Lenfovasküler alan invazyonu damarlar veya lenf kanallarındaki tümoral bir oluşum olarak tanımlanabilir ve genellikle nodal metastazlarla yüksek ilişkilidir. Bu yüzden nükslerin ve azalan sağ kalımların bağımsız bir belirteci olarak tanımlanır.(91, 92) Cerrahi evreleme için pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu geçiren düşük riskli hastalarında, pozitif LVSI varlığı önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilir.

2.2.6. Endometrial Kansere Evreleme

EK evreleme ve tedavi planı yapılmadan önce hastalara alternatif tedaviler, olası tüm riskler ayrıntılı anlatılmalı ve bilgi verilmelidir. Multidisipliner bir temelde yapılmalı ve özellikle ileri evre kanserler spesifik uzman tarafından teşekküllü bir merkezde tedavi planlanmalıdır. (61)

1970 lerden önce EK'ler klinik olarak evrenilmekteydi. O yıllarda EK'lerin cerrahi ve patolojik yayılım paternleri net değildi. Klinik değerlendirmeler ile cerrahi sonuçlar arasında %20-25 gibi farklılıklar ortaya çıkınca klinik evrelemede kanserin sadece uterusu sınırlı olduğu gözlemlendi. Daha sonra invazyon derinliği, lenf nodu metastazı gibi prognozu etkileyecek faktörler de göz önünde bulundurularak jinekolog onkologlar tarafından birçok çalışma yapıldı ve hastalar cerrahiye aday hale gelmeye başladı, bunların üzerine 1988 yılında FIGO cerrahi evrelemesine geçildi ve üzerine yürütölen çalışmalar ile 2009 yılında revize edildi. Şu an hala EK evrelemesinde FIGO 2009 evreleme sistemi kullanılmaktadır.(94, 95)

2.2.6.a. Endometrial Kansere Evrelemesinde Sentinel Lenf Nodu Uygulaması

EK'lerin erken tanı konulabilen iyi prognozlu bir kanser türü olduğu bilinmektedir. Erken evre EK'lere önerilen standart total histerektomi ve bilateral salşphingooferektomiye takiben intraoperatif frozen çalışılması ve lenf nodu yapılıp yapılmaması kararı iken, histerektomi tiplerini karşılaştıran çalışmalarda sağkalım açısından bir farklılık bulunamamıştır. Günümüzde halen, SLN uygulması tecrübeli merkezlerde yapılarak ve başka kanser odağı olmayan vakalarda faydalıdır.(61, 94, 96)

Sentinel lenf nodu uygulaması EK evrelemede anahtar noktalardan biridir. Birçok yayında erken evre EK'li hastalarda duyarlılığı oldukça yüksek olup cerrahi ve adjuvan tedavi endikasyonlarını desteklemektedir. İndosiyanin yeşili ve metilen mavisi ile uygulanabilir. Serviks iki veya dört noktadan (3-6-9-12), 1-3 mm derinlikte enjekte edilerek lenf kanallarına yayılması takip edilir. Eğer yakın kızılötesi kamera varsa tek bir ajan olarak ICG (indosiyanin yeşili) kullanımı sentinel lenf nodu tespiti için rutin bir

uygulama haline gelmektedir. Bazı retrospektif veriler de ICG'nin tek başına mavi boyadan üstün olduğunu göstermektedir.(97)

Sentinel lenf nodu incelemesinde, lenf nodu içindeki tümör hücrelerinin varlığına bakılarak ultrastaging yapılır;

<0.2 mm izole tümör hücresi

0.2-2mm mikrometastaz

>2 mm makrometastaz olarak değerlendirilir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi lenf nodu eksizyonuna istinaden hastaya daha az morbidite sağlar. (61, 96). lenf nodu durumu cerrahi evreleme için önemlidir, adjuvan tedavi ile ilgili kararlar ve prognoz konusunda hekimi bilgilendirir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun uzun süreli alt ekstremiteler lenfödem dahil bilinen morbiditesine karşı sentinel lenf nodu örnekleme EK'nde evreleme ve tedaviye daha güvenilir bir yaklaşım sağlamıştır. Sentinel lenf düğümlerinin patolojik ultra evrelenmesi, mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri de dahil olmak üzere rutin kesitlemeden daha fazla metastaz tespit eder.(98)

2.2.6.b. Endometrial Kanser FIGO Evrelemesi

FIGO 1988-FIGO 2009 FARKLARI

Evre 1A ve 1B birleşti → evre 1 A oldu

Evre 1 C → evre 1B oldu

Evre 2A (servikal glangüler tutulumdan bahsediliyorken) kaldırıldı, sadece servikal stromal tutulum olanlara Evre 2 hastalık tanımı verildi.

Servikal glandüler tutulum → evre 1 oldu.

“Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmez” denildi ve pozitif sitoloji Evre 3A ‘ dan çıkarıldı.

Vajinal metastazın belirlendiği → evre 3 b vajinal /ve veya parametrial

Retroperitoneal lenf nodu tutulumuna evre 3 C denirken kaldırıldı;

Pelvik lenf nodu tutulumu → evre 3c1

Paraortik lenf nodu tutulumu → evre 3 c2

Tablo 1. Fıgo Evrelemesinin Karşılaştırılması

FIGO1971	Klinik evreleme	Evre 0 kanıtlanmamış, malignite şüpheli histoloji	Evre 1;korpusta sınırlı 1A:uterin kavite≤8cm 1B:uterin kavite >8cm	Evre 2 Korpus ve serviks tutulumu	Evre3 Kanser Uterus dışına uzunır fakat pelviste sınırlı	Evre 4 Tümör pelvis dışında, rektum mesane mukozasında invaze
FIGO 1988	Cerrahi-patolojik		1A: endometrii-uma sınırlı 1B: myometrial invazyon(MI)<%50 1C: MI≥%50	2A: sadece endoservikal glandüler tutulum 2B: serviks stromaya invazyon	3A: seroza ve/veya adneks invaze Ve/veya pozitif periton sitolojisi 3B: vajen metastazı 3C:pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı	4A: mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu 4B: batin ve/veya inguinal invazyon
FIGO 2009	Cerrahi-patolojik		Korpusta sınırlı 1A:MI=0 veya MI <%50; endoservikal glandüler tutulum 1B: MI≥%50	Servikal stromal invazyon var fakat uterus dışına çıkmıyor	3A: korpus uteri ve/veya adenks serozası invaze 3B: vajen ve/veya parametrium tutar 3C1: pelvik pozitif lenf nodları 3C2:paraaortik pozitif lenf nodları	

Tablo 2. Fıgo Grade Karşılaştırılması (Histolojik Olarak)

	FIGO 1971	FIGO 1988	FIGO 2009
HİSTOLOJİK GRADE	G1: Çok farklılaşma gösteren adenokarsinomlar G2:kısmi farklılaşma gösteren adenokarsinomlar G3:çoğunluklu veya tamamen farklılaşmış adenokarsinomlar *evre1 kanserler histolojik tiplere göre altgruplandırılır	Evre , grade G1den bağımsız olarak;nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni≤%5 G2 : nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni %6-50 G3: nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni>%50 Uygunsuz atipi dereceyi 1 veya 2 yükseltir	Evre , grade G1den bağımsız olarak;nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni≤%5 G2 : nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni %6-50 G3: nonsquamos veya nonmorular büyüme paterni>%50 Uygunsuz atipi dereceyi 1 veya 2 yükseltir

Periton sitolojisi FIGO 2009 a göre evreyi değiştirmekten bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmesine rağmen yine de halen kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.

Sentinel lenf nodu biyosisi, ESGO/ESTRO/ESP nin önerilerine dayanarak düşük veya orta riskli EK vakalarında evreleme amacıyla yapılır. Sistemik lenfadenektomiye morbiditeyi azaltması açısından bir alternatif olarak kabul edilebilir. Eğer intraoperatif pelvik lenf nodu tutulumu tespit edilirse dahi ileri pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmamalı, paraaortik büyümüş lenf nodlarına debulking planlanmalıdır.

Cerrahi yaklaşım seçimi hastaya göre yapılmalı ve komorbiditesi fazla olan hastalarda daha çok minimal invaziv yöntemler tercih edilmelidir. Fakat ESGO/ESTRO/ESP hem yüksek hem düşük riskli karsinomalarda uterus ve serviks dışında metastazı yok minimal invaziv yöntemleri önermektedir. Mutlaka tümörün pelvis içine yayılması, uterus rüptürü gibi durumlardan sakınmak gerekmektedir. Gerekirse mini laparotomi veya endobag kullanılmalıdır.(61)

Bazı hastaların overlerin korunması hala tartışmalı konulardan olmasına karşın, düşük gradeli, uterus ve serviks dışında tümör olmayana, BRCA (breast cancer) mutasyonu veya LS gibi aile öyküsü olmayan genç premenopozal hastalarda operasyonu bilateral salpenjektomi eklemek kaydıyla over koruyucu cerrahi düşünülebilir.(61, 96). Fakat overi koruma kararı verirken overin senkron tümörleri de unutulmamalıdır.(99)

Fertilite koruyucu cerrahiler , hiçbir zaman standart bir tedavi yöntemi değildir, fakat belirli kriterler altında uygulanabilir. Hasta bu kriterlerin tamamına uygun olmalı ve standart bir bakım olmadığı konusunda danışmanlık almalıdır.Yüksek gradeli seröz, şeffaf hücreli, adenokanser veya karsinomlarda fertile koruyucu tedavi önerilmez.

Bahsedilen kriterler;

Graed 1 endometrioid adenokarsinom, D/C sonucunun uzman patolog incelemesi ile onayı,MR veya TVUSG ile tespit edilen endometriuma sınırlı hastalık, metastaz şüphesinin olmaması , hastanın gebelik için başak kontreendikasyonun olmaması olarak sıralanabilir.

Yapılan çalışmalar ile alınan sonuçlar motive edici olsa da, uzman danışmanlar ve jinekolog onkologlar tarafından çok yakın ve iyi takip edilmeli, hasta ile bilgi ve risk paylaşımı iyi şekilde yapılmalıdır.

Tedavide kullabileceğimiz ajanlar;

Kombine Medroksiprogesteron asetat(MPA). 400-600 mg/gün

Megestrol asetat 160-320 mg/gün

Levonorgestrel içeren intrauterin araçlar(LNG-RIA) olarak tanımlanabilir. Yaklaşık 6 ayda hastaların yaklaşık yarısında tedaviye tam yanıt tespit edilmiştir. Progestin alan hastalarda daha yüksek bir nüks oranı bildirilmiştir.

LNG-RIA gebelik oranı yüksek ve nüks oranı daha düşük olsa da kombine tedavinin tek başına LNG-RIA kullanımından daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastalar 6 ayda bir TVUSG ile takip edilmelidir, asemptomatik ise veya atipik usg bulgusu yoksa endometrial örnekleme şart değildir.

Sonuç olarak fertilitiyi korumak için farklı yöntemler mevcut olsa da histeroskopik yaklaşımla kanserli dokunun rezeksiyonu, LNG-RIA yerleştirilmesinin gebelik elde edilmesi canlı doğumda en başarılı olduğuna kanaat getirilmiştir.(61, 100)

Hastaların operasyona uygun olmama durumu nadir gözlenmekle beraber artan obezite ve buna bağlı komorbiditeler cerrahiye engel olabilir, uygun değerlendirme uzman anestezi eşliğinde yapılmalıdır. Bu gibi cerrahının kontrendike tespit edildiği durumlarda radyoterapi (RT) düşünülebilir. Düşük gradeli tümörlerde brakiterapi yeterli olacakken yüksek grade ve derin MI varsa eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) ve brakiterapi beraberliği önerilir. Hasta RT(radyasyon tedavisi) için de uygun değilse hormon replasman tedavisi planlanabilir.

Evre 1 seröz ve undiferansiye karsinom ve karsinosarkomda yüksek omental tutulum riski olmasından dolayı infrakolik omentektomi evrelemeye yardımcı olabilir.(61)

Nonendometrioid veya grade 3 endometrioid hastalarında uterus dışı yayılım ihtimali yüksek olduğundan dolayı histerektomi, bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu, paraaortik lenf nodu diseksiyonu, bilateral salpingooferektomi, omentektomi yapılarak tam bir geniş cerrahi evreleme önerilir. Abdominal yayılım varsa cerrahi amaç, geride rezidü tümör bırakmamak olmalıdır. Bu uzun süreli sağ kalıma destek olur.(96)

Eğer hastalık ileri evre ise optimal tedavi konusunda net bir fikir birliği olmamasına karşın, rezidü tümör kalmadan yapılan cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi(KT) , neoadjuvan KT veya interval debulking cerrahi veya tek başına KT ve RT tedavi seçenekleri arasına olabilir. Neoadjuvan tedaviler morbiditeyi azaltır ve cerrahinin uygulanabilirliğini kolaylaştırır.(101)

2.2.7. Endometrial Kanserde Adjuvan Tedavi

ESGO/ESP/ESTRO önerisiyle EK tanısı alan her hastaya grade, histopatolojik tip, LVSI, MI bakılması önerilmektedir. Moleküler sınıflamanın da bilinip bilinmediğine göre prognostik faktörler belirlenmesi gerekmektedir. ESGO/ESP/ESTRO ve NCCM güncel klavuzlarına göre sentinel lenf nodu yapılması ve hastanın moleküler sınıflama ile beraber alacağı adjuvan tedavi seçimi yapılması önerilmektedir.(61, 102) Yapılan son çalışmalarda da TCGA alt gruplarının prognostik özelliklerinin histopatolojik özelliklerden daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Moleküler alt grupları FIGO evrelemesi ile birleştirince EK evrelemesinde yeni bir çıkış açan risk sınıflaması ve adjuvan tedavi protokolleri (ekstrenal RT, brakiterapi, ,KT, kombine KT ve RT) oluşmuştur.(67)

2.2.7.a.Düşük Riskli Grup

*Evre 1-2 POL-E mutasyonu

*Evre 1a MMRd/ NSMP low-grade EEC (LVSI yok veya lokal)

Düşük risk grubunda tanımlanan hastalar için herhangi bir adjuvan tedavi önerilmez, tek başına cerrahi tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Evre 1-2 POL-E mutasyonlu hastalarda çok az nüks olup adjuvan tedavi önerilmezken, evre 3-4a POL-E mutasyonlu ve ileri evre hastalıklara zaten adjuvan uygulandığından yeterli veri yoktur. PORTEC-3 çalışması POL-E mutasyonu olan EK’li hastalarda çok iyi sonuçlar elde etmişti fakat her iki çalışma kolunda da EBRT kullanılmıştı.

MMRd ve NSMP grubu EK’lerinin büyük çoğunluğunu oluşturan grup ve orta prognozlu gruptur. PORTEC-2 çalışması adjuvan brakiterapi ve EBRT yi karşılaştırıp benzer sağkalımlar elde etmiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada eğer vajinal brakiterapi uygulanmazsa bölgesel nüks riskinin daha fazla(%14) olduğu fakat genel sağkalımın

etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Bütün bu sebeplerden özellikle de 60 yaş altı hastalarda nüks riski düşük ise adjuvan tedavi önerilmez.(61, 67)

Düşük dereceli EK hastalarında over tutulumu da varsa iyi prognozlu tespit edilmiştir çünkü metastaz değil senkronize over tümörü olarak değerlendirilmiştir. WHO 2020 baskısında yüzeysel MI, LVSI olmayan, düşük dereceli ve metastazı olmayan hastalara over kanseri pT1a ise adjuvan tedavi önerilmemektedir.(67)

2.2.7.b: Orta Riskli Grup

* Evre 1b MMRd/ NSMP low-grade EEC (LVSI yok veya lokal)

* Evre 1a MMRd/ NSMP high-grade EEC (LVSI yok veya lokal)

*Evre 1a p53abn EEC (MI yok)

*Evre 1 a non endometrioid (MI yok)

Evre 1 a nonendometrioid ve MI olmayan kanserler için adjuvan tedavi hakkında tartışılmalı veriler mevcuttur. Bazı vaka serileri sağ kalımı iyileştirdiğini öne sürüyor fakat bazıları da sadece vajinal brakiterapi ile iyi sonuçlar elde edildiğini belirtiyor. Bu sebeplerle poliple sınırlı veya MI olmayan p53abn hastalarda adjuvan genellikle önerilmiyor.(61) Pelvik RT'nin gastrointestinal sistem toksisitesini artırmakla beraber cerrhi sonrası ek tedavi almayanlara kıyasla nüksü fazla azalttığına , fakat sağkalımı iyileştirmedigine dair veriler de mevcuttur.(67)

2.2.7.c Yüksek-orta Riskli Grup

*Evre 1 MMRd/ NSMP EEC (LVSI var)

*Evre 1b MMRd/ NSMP high grade EEC

*Evre 2 MMRd/ NSMP EEC

Vajinal nüksü önlemek için brakiterapi, nodal nüksü engellediği için LVSI ve evre 2 durumunda EBRT önerilebilir.(61)

PORTEC-1 çalışması kontrol kolunda tek başına vajinal nüks sebebi ile pelvik rt ve brakiterapi alan hastalarda %89 tam remisyon vardı. Üçüncü yıl sağ kalım oranı %73 ,

beşinci yıl sağkalım oranı %65 lere düştü. Fakat pelvik veya uzak nüks varsa prognoz kötü seyretti. Dolayısıyla evre 1 EK'lerde adjuvan tedavi için endikasyon hala tartışmalıdır. Ayrıca PORTEC-1 ve GOG-99 verilerinde hastaların %30 u ek tedavi almadığında daha yüksek nüks riskli olduğu bulundu. Bu hastalar daha yüksek risk grupluydu(yaşlı, yüksek grade, derin MI, LVSI gibi). Ve pelvik RT den fayda gördükleri , 5 yıllık pelvik nüks riskinde adjuvan RT alanlarda düşüş olduğu görüldü. Lokal nüksler genelde vajen ve kafta gerçekleştiğinden, yüksek-orta riski hastalarda vajinal nüksleri azaltmak adına vajinal brakiterapinin pelvik RT kadar etkili olup olmadığını anlamak için PORTEC-2 çalışması başladı ve 5 yıllık verileri her iki tedavi kolu için de hemen hemen eşitti. Fakat brakiterapi alan hastalarda toksisitenin daha az ve yaşam kalitesinin daha güzel olduğu gösterilince3 adjuvan vajinal brakiterapi yüksek-orta risk gruplu hastalarda morbiditeyi azaltarak standardize edildi.(67)

PORTEC-3 çalışmasından da KT ve RT kombinasyonu ile tek başına RT kıyaslandı ve KT ve RT kombinasyonunun nüksüz ve sağkalımının daha iyi olduğu tespit edildi. Ayrıca MMr/d karsinomlar için KT nin faydasız olduğu belirlendi.(61, 67)

2.2.7.d.Yüksek Riskli Grup

*Evre 3-4a EEC (rezidüel hastalık yokken)

*Evre 1-4a p53abn EEC (MI var, rezidüel hastalık yok)

*Evre 1 -4a non-endometrioid**** (MI var, rezidüel hastalık yok)

****MMRd ve NSMP şeffaf hücreli karsinomlar biyolojik davranışları tanımlanamadığından risk anlamında kategorize edilemiyor.

MMr/d ve NSMP kanserler rezidüel hastaliksız evre 3-4a ise yüksek riskli olarak tanımlanırlar ve p53abn kanserler endometrioid, şeffaf hücreli , undiferansiye, seröz gruplarında olabilir ve hepsi kötü prognozludur.(61) Son dönemlerde yapılan çalışmalar gösteriyor ki risk faktörü olan evre 1-2 kanserlerde adjuvan RT yi desteklemekle beraber yüksek riskli grup çok fazla heterojen olmasından kaynaklı tedavi planları değişkenlik göstermektedir.(67)

PORTEC-4a çalışmasının (kombine KT ve RT ile tek başına RT nin karşılaştırıldığı) 5 yıllık verilerinde %5 sağkalıma fayda bulunmuştur. Özellikle de evre3 karsinomlar ve seröz karsinomlarda faydalı bulunmuştur. PORTEC-3 çalışmasında kombine tedavide RT sonrası 2 kür sisplatin, 4 kür karboplatin paklitaksel ikilisi kullanılmıştı. GOG 258 çalışmasında aynı kombine programda farklı olarak 6 kür tek başına karboplatin paklitaksel denendi fakat aynı sağ kalım oranları elde edildi. Ancak tek başına KT alan hastalarda pelvik paraaortik nüks oranı daha fazla görülünce evre 3-4 hastalık için GOG 258 E GÖRE TEK BAŞINA KT VERMEK, ALTERNATİF BİR SEÇENEK HALINE GELDI.(61, 67)

2.2.7.e.İlerlemiş/Metastaik Grup

*Evre 3 -4a (rezidüel hastalık var)

* Evre 4b

Cerrahinin amacı rezidü tümör bırakmadan maksimum sitoredüksiyon sağlamaktır. Tam rezeksiyon yapılmalıdır. Postoperatif dönemde pelvik veya paraaortik lenf nodları kalmışsa RT çeşitleri ve eş zamanlı KT düşünülebilir çünkü lenf nodu tutulumu varsa adjuvan KT uzak metastaz ihtimalini oldukça düşürür.(61, 103)

2.2.8. Endometrial Kanserde Tedavi Sonrası Takip ve Nüks

Yapılan her muayene iyi bir anamnezi, detaylı bir spekulum incelemesini, pelvis ve rektovajinayı değerlendiren bir bimanuel muayeneyi içermelidir. Bu şekilde takipte nüks saptama oranları artar.(104, 105) Lokal hastalık 5 yıllık sağ kalımda %95 leri bulurken genel sağkalım % 80 civarında olup hastalığın evresiyle yakından ilişkilidir. Çoğu nüksün primer tedavi sonrası ilk 3 yılda meydana geldiği birçok yayında gösterilmiş olup NCCN ilk iki yıl boyunca 3 ayda bir, daha sonra 6 ayda bir kontrol ve fizik muayene önerir.(104-107)

Primer tedaviden sonra rekürrens riski genel olarak evre 1-2 hastalarda düşük seyrederken evre ilerledikçe oran artar. Rekürrens hastaları genelde vajinal kanama bacak ağrısı, pelvik ağrı, kilo kaybı gibi semptomatik olarak gelirler. Burada önemli olan renkkürens sistematik mi lokal mi olduğunu belirlemektir. Çünkü tedavi planları değişecektir. Yaklaşık

yarısı vajende nüks eder. Nüks eden hastalarda ortalama sağkalım 12-15 ay ölçülmüştür.(58, 68)



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve popülasyon özellikleri

Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Jinekoloji Onkoloji Kliniğinde EK nedeni ile opere edilen ve sentinel lenf nodu diskusyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbbi patoloji laboratuvarı tarafından yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucu Lynch sendromu ile uyumlu olanlar Tıbbi genetik kliniğine referans edildi.

Sentinel lenf nodu örnekleme yapılırken Metilen mavisi veya ICG kullanıldı. Endoskopik cerrahi ile yapılan vakalarda olympus endoskopik cihaz kullanıldı. Çıkarılan ameliyat materyalleri patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.2 Araştırılmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; 35-85 yaş aralığında kadın hasta olması, primer doku tanısı EK olması, operasyon öncesi kontrol görüntülemesinin olması, intraoperatif olarak sentinel lenf nodu için işlem uygulanmış olması idi.

Araştırmada dışlanma kriterleri ise Lynch sendromu açısından pozitif olması, EK'ine eşlik eden malignite olması, bilgilerine ulaşılamayan veya bu bilgileri kayıtlarda eksik gözlenen hastalar olarak belirlendi.

3.3 Klinik genetik ve patolojik verilerin değerlendirilmesi

Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi tıp fakültesi. Kadın hastalıkları ve doğum anabilimdalı. Jinekoloji onkoloji kliniğinde opere edilen ve sentinel lenf nodu diskusyonu yapılan hastaların histerektomi ve sentinel lenf nodu materyalleri tıbbi patoloji laboratuvarında incelendi. Yapılan IHC çalışmalar ile MLH1, MLH2,MSH6,PMS2 ve p53 kayıpları incelendi. Bir hastaya POL-E mutasyonu bakıldı. Kit yetersizliği ve ekonomik problemler nedeni ile her hastaya POL-E değerlendirilmesi yapılamadı.

LS ihtimali olan bireyler rutin tanı kapsamında Genetik polikliniğine yönlendirildi. Bu çalışmada araştırma kapsamında genetik çalışma yapılmamıştır. Test sonuçları ile

hastalara ilgili branşlarca gerekli genetik danışmanlık verilmiş ve ilgili branşlara konsülte edilmiştir.

3.4.İstatistksel analiz

Toplanan araştırma verileri IBM SPSS ile analiz edilmiş olup, veri değişkenliğinin çokluğundan dolayı çoklu değişkenli istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Bu uzmanlık tezi çalışması için Ondokuzmayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır. (Kurul karar no: B.30.2.ODM.0.20.08/177)

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ve BULGULAR

1 Ekim 2020-1 Ekim 2022 tarihleri arasında EK nedeni ile opere edilen ve sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılan 100 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu.

Tablo 3. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama±s. sapma / frekans (n)	Ortanca (min. - maks.) / Yüzde (%)
Yaş	61,27±10,63	61,5 (38 - 83)
BMI	30,59±4,16	30,1 (20 - 44)
Menopoz durumu		
Premenopozal	15	15
Postmenopozal	85	85
Servikal tutulum		
Yok	91	94,8
Var	5	5,2
Lenf nodu tutulumu		
İzole tümör hücresi(ITC)	2	2
Mikrometastaz<2mm	3	3
Makrometastaz>2mm	2	2
Non metastatik sentinel nod	93	93
Boyanma tipi		
Hiç boyanmadı	5	5,1
Unilateral	31	31,3
Bilateral	63	63,6
Histoloji		
Endometrioid	87	87
Seröz	4	4
Berrak hücreli	2	2
Mikst	2	2
Dediferansiye karsinom	1	1
Karsinosarkom	3	3
Küçük hücreli nöroendokrin tümör	1	1
Tümör boyutu	3,38±1,68	3,5 (0,1 - 9)
Miyometriyal invazyon(MR)		
Yok	56	64,4
<50	10	11,5
≥50	21	24,1
Myometrial invazyon oranı		
Endometriuma sınırlı	11	22
Myometriumun ½ sine kadar invaze	28	56
Myometriumun ½ sinden fazlasına	11	22
invaze		
MELF		
Yok	88	88,9
Var	11	11,1

Tablo 3. Devamı

Grade		
1	37	38,1
2	43	44,3
3	17	17,5
LVSI		
Yok	65	67
Var	32	33
Evre		
Ia	69	71,9
Ib	14	14,6
Iı	3	3,1
Iııa	3	3,1
Iııb	1	1
Iııc	5	5,2
Iv	1	1
Pol-e mutasyon varlığı		
Var	1	1
Bakılmamış	99	99
P53		
Yok	85	85,9
Var	14	14,1
Yaşıyor mu		
Ex	2	2
Yaşıyor	98	98

Hastaların yaş ortalaması 61,27 iken minimum yaş 38 ve maksimum yaş 83 olarak elde edilmiştir. Hastaların BMI ortalaması 30,59, minimum BMI 20 ve maksimum BMI ise 44 olarak elde edilmiştir. Tümör boyutu ortalaması 3,38, minimum değer 0,1 ve maksimum değer 9 olarak elde edilmiştir. Hastaların %85(n=85)'inin postmenopozal olduğu, %5,2(n=5)'sinin servikal tutulumunun olduğu, %93(n=93)'ünün lenf nodunun non metastatik sentinel, %3(n=3)'ünün mikrometastatik, %2(n=2)'sinin izole tümör hücresi ve %2(n=2)'sinin makrometastatik olduğu görülmüştür. Hastaların %63,6(n=63)'sında bilateral boyanma izlenmiştir. %87(n=87)'sinin histoloji tipinin endometrioid olduğu tespit edilmiştir. , %64,4(n=56)'ünün MRI'da da MI (myometrial invazyon) olmadığı, %24,1(n=21)'inin MRI 'da MI durumunun 50 ve üzeri olduğu elde edilmiştir. Hastaların %56(n=28)'sının myometrial invazyon oranının myometriumun 1/2 ne kadar invaze olduğu, %11,1(n=11)'inin MELF nin olduğu, %44,3(n=43)'ünün grade 2 olduğu, %33(n=32)'ünün LVSI varlığı, %71,9(n=69)'unun Evre IA olduğu, %1(n=1)'inin pol-e

mutasyonunun olduğu izlenmiştir. %14,1(n=14)'inin p53 mutasyonunun olduğu ve %2(n=2)'sinin EX olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. MR_MI, p53 mutasyonuna göre histolojinin dağılımları

Histoloji	MR_MI						p53 mutasyon			
	Yok		<50		≥50		Yok		Var	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Endometrioid	52	92,8	8	80	19	90,5	81	95,2	5	35,7
Seröz	2	3,6	0	0	1	4,8	0	0	4	28,6
Berrak	1	1,8	0	0	0	0	2	2,4	0	0
Mikst	0	0	1	10	0	0	0	0	2	14,3
Dediferansiye karsinom	0	0	0	0	0	0	1	1,2	0	0
Karsinosarkom	1	1,8	0	0	1	4,8	0	0	3	21,4
Küçük hücreli nöroendokrin tümör	0	0	1	10	0	0	1	1,2	0	0

MRI'da myometrial invazyon derinliği değerlendirildiğinde 56 hastada myometrial invazyon görülmedi. Bunların 52 tanesi (%92,8) endometrioid tipte idi. Yine myometrial invazyon yüzdesi >50 olanların %90,5 i(n=19) ; <%50 olanların %80(n=19)i endometrioid tipte idi.

14 hastada p53 mutasyonu saptandı. Bunların %35,7(n=5)si endometrioid ; %28,6(n=4) sı seröz ; %21,4 (n=3)ü karsinosarkom ve %14,3(n=2) ü mikst tipte idi. P53 mutasyonu olmayan hastaların %95,2(n=82) i endometrioid tipte olarak tespit edildi.

Tablo 5. MMR mutasyonuna göre histolojinin dağılımları

Histoloji	Yok		Var	
	n	%	n	%
Endometrioid	59	88,1	26	92,8
Seröz	4	6	0	0
Berrak hücreli	1	1,5	0	0
Mikst tip	1	1,5	1	3,6
Dediferansiye karsinom	1	1,5	0	0
Karsinosarkom	1	1,5	0	0
Küçük hücreli nöroendokrin tümör	0	0	1	3,6

MMR mutasyonu olan 28 hasta saptandı. Bunların %92,8(n=26) si endometrioid tipte tespit edildi.

MMR mutasyonu olmayanların %88,1(n=59)'sında endometrioid ,%6(n=4) oranında seröz histoloji tipi, %1,5(n=1) oranında berrak hücreli histoloji tipi, %1,5 (n=1) oranında mikst histoloji tipi, %1,5 (n=1) oranında dediferansiye karsinom histoloji tipi, %1,5(n=1) oranında karsinosarkom histoloji tipi görüldü. MMR mutasyonu olanlarda seröz histoloji tipi görülmezken %3,6 (n=1) oranında mikst histoloji tipi, %3,6(n=1) oranında küçük hücreli nöroendokrin tümör görülmüştür.

Tablo 6. Lenf nodu tutulumuna göre mutasyonların dağılımı

	ITC		Mikromet<2mm		Makromet>2mm		Non metastatik sentinel	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pol-e mutasyon varlığı								
Yok	0	0	0	0	0	0	0	0
Var	0	0	0	0	0	0	1	1,1
Bakılmamış	2	100	3	100	2	100	92	98,9
P53 mutasyon								
Yok	2	100	2	66,7	2	100	79	85,9
Var	0	0	1	33,3	0	0	13	14,1
MLH1								
Yok	2	100	1	33,3	1	50	66	75
Ekspresyon kaybı var	0	0	2	66,7	1	50	22	25
PMS2								
Yok	2	100	1	50	1	50	65	76,5
Ekspresyon kaybı var	0	0	1	50	1	50	20	23,5
MSH2								
Yok	1	100	3	100	2	100	85	97,7
Ekspresyon kaybı var	0	0	0	0	0	0	2	2,3
MSH6								
Yok	2	100	3	100	2	100	82	96,5
Ekspresyon kaybı var	0	0	0	0	0	0	3	3,5

ITC, mikrometastaz, makrometastaz lenf nodu tutulumların tamamında pol-e mutasyonuna rastlanmamışken nonmetastatik sentinel grubunun %1,1(n=1) 'inde pol-e mutasyonu vardır.

ITC ve makrometastatik tutulum grupların hiçbirinde p53 mutasyonu yok iken mikrometastatik grubun %33,3(n=1) 'ünde ve nonmetastatik sentinel grubun %14,1(n=13)'inde p53 mutasyonu vardır.

PMS2 kaybı Mikrometastatik grubun %50(n=1) 'sinde, makrometastatik grubunun %50(n=1) 'sinde ve nonmetastatik sentinel grubun %23,5(n=20)'inde izlenmiştir

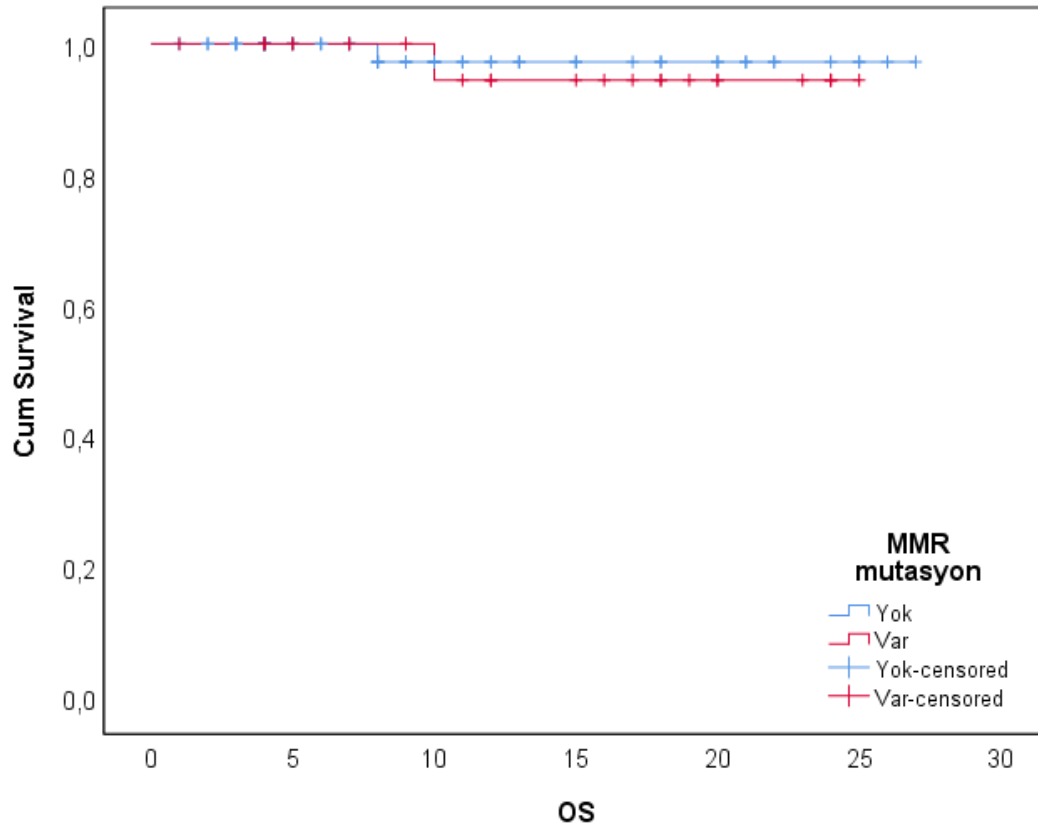
Nonmetastatik sentinel grubun %2,3(n=2)'ünde MSH2 kaybı; %3,5(n=3)'inde MSH6 kaybı vardır.

Tablo 7. MMR pozitifliğine göre toplam sağkalım süresinin karşılaştırılması

	Ortalama sağkalım süresi (%95 CI)	p
MMR mutasyon		
Yok (n=67)	26,472 (25,452 - 27,492)	0,713
Var (n=28)	24,167 (22,579 - 25,754)	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi

MMR mutasyonuna göre ortalama toplam sağ kalım süreleri arasında bir fark yoktur (p=0,713). MMR kaybı olmayanların ortalama sağ kalım süresi 26,472 ay iken MMR kaybı olanlarda 24,167 ay olarak elde edilmiştir.



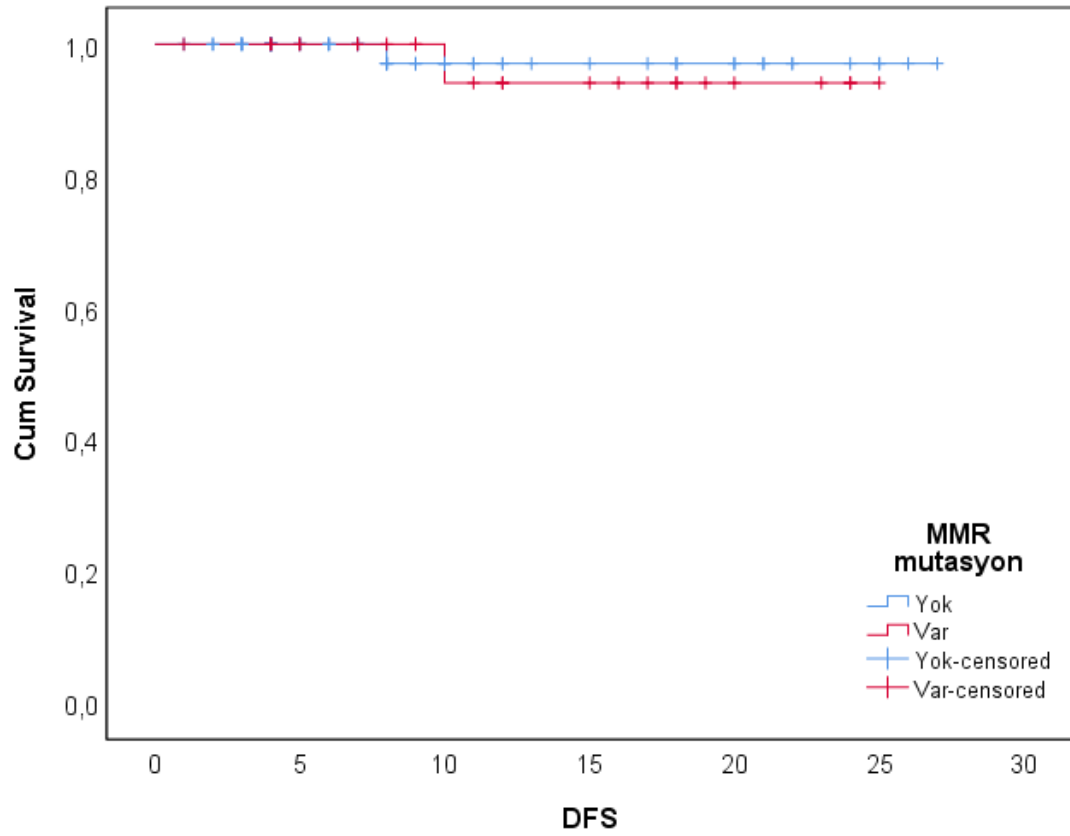
Şekil 6. MMR mutasyonuna göre toplam sağkalım eğrisi

Tablo 8. MMR kaybına göre hastalıksız sağkalım süresinin karşılaştırılması

	Ortalama sağkalım süresi (%95 CI)	p
MMR mutasyon		
Yok(n=67)	26,441 (25,362 - 27,52)	0,733
Var (n=28)	24,118 (22,44 - 25,795)	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi

MMR kaybına göre ortalama hastalıksız sağkalım süreleri arasında bir fark yoktur ($p=0,733$). MMR kaybı olmayanların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 26,441 ay iken olanlarda 24,118 ay olarak elde edilmiştir.



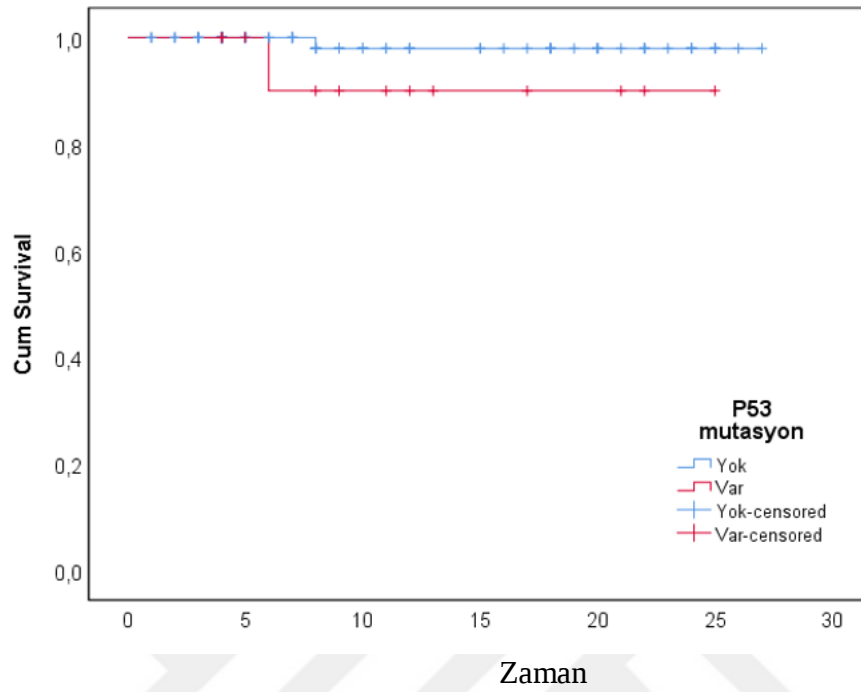
Şekil 7. MMR kaybına göre hastalıksız sağkalım eğrisi

Tablo 9. P53 mutasyonuna göre nüksüz sağkalım süresinin karşılaştırılması

	Ortalama sağkalım süresi (%95 CI)	p
P53 mutasyon		
Yok (n=85)	26,612 (25,86 - 27,364)	0,174
Var (n=14)	23,1 (19,567 - 26,633)	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi

P53mutasyon pozitifliğine göre ortalama nüks sağkalım süreleri arasında bir fark yoktur. (p=0,174). Pozitif olmayanların nüks sağkalım süresi 26,612 ay iken olanlarda 23,1 ay olarak elde edilmiştir.



Şekil 8. P53 mutasyon pozitifliğine göre nüks için sağkalım eğrisi

* P53 mutasyonu olup ex olan hasta olmadığı için sağ kalım analizi yapılamamıştır.

Tablo 10. Adjuvan tedavi alan hastaların dağılımı

Adjuvan Tedavi Almayan Hastalar	%64,6 (n=64)
KT Alan Hastalar	%31,4(n=11)
RT Alan Hastalar	%51,4 (n=18)
EBRT Alan hastalar	%44,4(n=8)
VAJİNAL BRAKİTERAPİ Alan Hastalar	%55,5(n=10)
KT+EBRT Alan Hastalar	%17,1 (n=6)

Çalışmamızda toplam adjuvan tedavi almayan 64 hasta vardı .35 (%35)hasta adjuvan tedavi aldı.1 hastanın takibine ulaşamadı. Adjuvan tedaviler arasında 11 (%31,4) hasta sadece kemoterapi,18(%51,4) hasta sadece RT alırken 6(%17,1)hasta ise hem KT hem EBRT aldı .

p53 mutasyonu pozitif olan 14 hastadan 5 (%35,7) tanesi endometrioid tipte idi. Endometrioid tipte olan 5 hastanın 1 si adjuvan tedavi almaz iken hastalardan 2 tanesi vajinal brakiterapi diğer 2 hasta ise sadece KT aldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile incelendi. Değişkenlere göre toplam ve hastalıksız sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında Log Rank (Mantel-Cox) testi kullanılmıştır. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

5.TARTIŞMA

EK'ler dünyada serviks kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen, gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik kanserdir.(1,2) Türkiye'de ise ilk sırada meme kanseri olmak üzere beşinci sırada yer alır.(4)

EK sıklığı giderek artmakla beraber özellikle özellikle 50 yaşın üzerinde daha sık izlenmektedir.(3, 19)

EK adına tanımlanan risk faktörleri; erken menarş, gecikmiş menopozal yaş, polikistik oversendromu(PCO), infertilite gibi asıl olarak karşılanmamış dışardan alınan veya endojen östrojene maruz kalma ile ilişkilidir. Artan yaş ile beraber asıl olarak yüksek BMI ve buna sekonder gelişen hipertansiyon, diyabet de risk faktörleri arasında sayılabilir.(6)

EK tanısı alan kadınların çoğunun kliniğe başvuru sebebi anormal uterin kanama veya menopoz sonrası gelişen kanamalardır, endometrial doku örnekleme kanser sonuçlanan hastalara cerrahi tedavi planlanarak, preoperatif ve peroperatif evreleme yapılmalıdır. Özellikle kanserin histolojik alt tipi, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörlerin yanısıra LVSI derinliği de cerraha yol gösteren çok önemli faktörlerdendir.(8)

Lenf nodu değerlendirmesi EK evreleme ve prognozunda çok önemli bir basamak olup günümüzde sentinel lenf nodunun, yani primer tümörden drene olan ilk lenf nodunun haritalandırılması EK evreleme ve prognozunun belirleme amacıyla uygulanır.(10)Detaylı lenfadenektomiye kıyasla sentinel lenf nodu haritalandırılması mortaliteyi ve morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı için Jinekoloji Onkoloji Derneği tarafından da önerilmektedir.(11)

1983 'teki Bokhman sınıflamasına göre EK'ler klinik olarak Tip1 ve Tip 2 olarak ayrıldı.(21) EK'lerin büyük çoğunluğunu oluşturan Tip 1 tümörler östrojen bağımlı olup EIN zemininde gelişirken, Tip 2 tümörler daha agresif seyirli, popülasyonun daha azında görülen ve atrofi zemininde gelişen tümörlerdi. Bunun yanısıra WHO tarafından yapılan sınıflama histolojik alt tiplere göre idi ve endometrioid adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, transizyonel hücreli

karsinom, undiferansiye karsinom, metastatik karsinomlar ve mikst karsinomlar olarak ayrıldı. Daha sonra bu histolojik tiplerin farklı merkezlerde farklı sonuçlar elde edilmesi de göz önünde bulundurularak moleküler sınıflamanın da gelişmesi ve kişiye özel tedavi hedeflerinin belirlenmesi de amaçlanarak 2013 yılında TCGA tarafından başlatılan çalışma sonucu farklı moleküler özellikli dört EK kategorisi tanımlandı.(21, 50, 55). Ve bu kategorilerin tümörün histolojik ve patojenik özelliklerinden daha iyi bir prognostik faktör olabileceği öne sürüldü.(12, 13)

İlk grup Pol-e mutasyonu olan EK'ler olup genç hastalarda görülen, erken evrede tanı alan, prognozu iyi olan grup idi.(55, 67)

İkinci grup MSI grubu, MMR protein(MLH1, MSH2,PMS2, MSH6)kaybı ile karakterize ve özellikle MLH1 kaybı olanların bir kısmı LS ile ilişkilidir.(55)

Üçüncü grup Copy Number Low grubu, orta prognozlu, çoğu düşük gradeli tümörleri oluşturan NSMP olarak da adlandırılan gruptur. Diğer gruplara nazaran daha farklı içerikli davranış gösteren bu grupta; p53 wild tip EK'lerin progesteren reseptör artışına istinaden progesteron tedavisine daha iyi yanıt alındığı düşünülmektedir.(21)

Dördüncü grup Copy Number High grubu en kötü prognozlu, p53abn olan ve seröz ve mikst tip karsinomların çoğunluğunu oluşturan gruptur.(21, 68)

Alexa ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı bir derlemede 3650 EK hastası içeren 8 çalışmanın klinik verileri ve moleküler alt grubuna göre tümör evresi ve adjuvan tedavi dağılımı değerlendirilmiştir. Çalışmaların klinik sonuçlarına dayanarak p53abn hastalarının adjuvan tedavi almaları gerektiği tespit edilmiş ve hastaların klinik ve patolojik özelliklerine dayanarak bireysel tedavi şemaları oluşması gerektiği vurgulanmıştır.(108)

Siegenthaler ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada 2004 ve 2015 yılları arasında İsveç'teki Karolinska Üniversitesi Hastanesi'nde moleküler sınıflaması olan, cerrahi tedavi gören ve nüks eden 594 EK hastası değerlendirilmiş, 101 hastada Pol-e , 33 hastada MMRd, 30 hastada p53abn, 36 hastada NSMP tümörden oluşan nüks tespit edilmiştir. Nüks sonrası sağ kalım MMRd vakalarında en iyi süre olarak görülmüştür. Bu

çalışma da EK'in olumlu prognozuza rağmen nüksetmesi halinde bu durumun moleküler sınıflama ile beraber değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.(109)

Timmerman ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada 108 hasta değerlendirilmiş ve tüm hastalara pol-e mutasyonu bakılmış, p53 ve mmr proteinleri araştırılmıştır. 33 hastada MMR kaybı, 7 hastada pol e mutasyonu 4 hastada pol-e+MMR ve pol e + p53 mutasyonu izlenmiştir. Hastalar FIGO evrelemesine göre sınıflandırılmış ve bu moleküler belirteçlerin prognozu nasıl etkilediğinin önemi gösterilmiştir.(110)

Kliniğimizde yapılan çalışmaya 100 hasta dahil edilmiş ve bunların yaş ortalaması 61,27(SD±10,63) olarak hesaplanmıştır. Operasyon sonucu patolojisi 87 hastada endometrioid tip gelmiş ve bunların büyük çoğunluğu erken evrede tespit edilmiştir. 14 hastada p53 mutasyonu saptandı. Bunların %35,7(n=5) si endometrioid ; %28,6(n=4) sı seröz ; %21,4 (n=3) ü karsinosarkom ve %14,3(n=2) ü mikst tipte idi. MMR mutasyonu olan 28 hasta saptandı. Bunların %97,6 (n=26)si endometrioid tipte tespit edildi. Timmerman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastalara pol-e mutasyonu bakılabilişken, kliniğimizde kit yetersizliği ve ekonomik kısıtlamalar sebebi ile 1 hastaya pol-e mutasyonu bakılabiliştir.

Çalışmamızda hastalara yapılan sentinel lenf nodu dağılımına göre mutasyon grupları değerlendirildiğinde ITC, mikrometastaz, makrometastaz lenf nodu tutulumlarının tamamında pol-e mutasyonuna rastlanmamışken nonmetastatik sentinel grubunun %1,1(n=1)'inde pol-e mutasyonu vardır. ITC ve makrometastatik tutulum grupların hiçbirinde p53 mutasyonu yok iken mikrometastatik grubun %33,3(n=1)'ünde ve nonmetastatik sentinel grubun %14,1(n=13)'inde p53 mutasyonu vardır. PMS2 kaybı Mikrometastatik grubun %50(n=1)'sinde, makrometastatik grubunun %50(n=1)'sinde ve nonmetastatik sentinel grubun %23(n=20)'ünde izlenmiştir. Nonmetastatik sentinel grubun %2,3(n=2)'ünde MSH2 kaybı; %3,5(n=3)'inde MSH6 kaybı vardır.

MMR mutasyonuna göre ortalama toplam sağkalım süreleri arasında bir fark tespit edilememiştir.(p=0,713). (MMR kaybı olmayanların ortalama sağkalım süresi 26,472 ay, MMR kaybı olanlarda 24,167 ay)

MMR kaybına göre ortalama hastalıksız sağkalım süreleri arasında bir fark yoktur ($p=0,733$). (MMR kaybı olmayanların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 26,441 ay iken olanlarda 24,118 ay)

P53 mutasyon pozitifliğine göre ortalama nüks sağkalım süreleri arasında bir fark yoktur. ($p=0,174$). Pozitif olmayanların nüks sağkalım süresi 26,612 ay iken olanlarda 23,1 ay olarak elde edilmiştir.

Birçok EK nonherediterdir. LS, herediter EK'lerin az bir kısmını oluşturmakla beraber MMR mutasyonu sonucunda oluştuğu bilinmektedir. Bizim kliniğimizde yapılan çalışmaya LS olan hastalar dahil edilmemiştir.(31)

Yürütülen güncel çalışmalar ile beraber ESGO, ESTRO, ESP güncel önerisiyle EK'in evrelemesinde moleküler belirteçlerin de kullanılıp tanımlanan TCGA moleküler grupların, tümörün histopatolojik özelliklerinden daha belirleyici prognostik faktörler olduğu kanıtlanmıştır. bu durum ile EK tedavisinde lenf nodu rezeksiyonunun yerini alan sentinel lenf nodu uygulaması sonucunda FIGO evrelemesi ile beraber hastalara kişiye özel belirlenecek adjuvan tedavi şemasının moleküler sınıflama ile beraber değerlendirilmesi EK'ine yaklaşımda yeni bir çıkış açmıştır.(55, 61)

PORTEC-1 ve GOG-99 çalışması ile sadece cerrahi tedavi ve cerrahi ile beraber EBRT alan hastaların nüks oranları değerlendirildiğinde, EBRT alanların lokal nüks oranının %5 lere düştüğü tespit edilmiştir. Nüks yerleşimi genellikle vajende yer aldığından yüksek/orta riskli EK'li hastalarda vajinal brakiterapi mi? Pelvik radyoterapi mi? Sorusunu akla getirmiş ve bunun peşine PORTEC-2 çalışması başlamıştır. Nihai sonucu birbirine yakın vajinal nüks oranları olarak gelse de vajinal brakiterapi yaşam kalitesini daha iyileştirmesinden dolayı tedavi standartına dönüşmüştür.(67)

Daha sonra PORTEC-3 çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışma, yüksek risk grubuna dahil edilen EK hastaları için sadece RT ve. RT+KT alan hastaların 5 yıllık sağkalımları karşılaştırmıştır. Toplam 423 hastanın 410 u yüksek riskli olup bunlara moleküler belirteçler de bakılmıştır. 93 hasta p53, 51 hasta pol-e, 137 hasta MMR kaybı, 129 hasta NSMP grup olarak tespit edilmiştir. MMR mutant ve NSMP grup için ilerleyici çalışmalar

gerekse de pol-e ve p53 grupta KT+RT alan hastalarda sağ kalım açısından çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. (Pol-e mutant hastalarda sadece RT alanlarda %97, KT+RT alanlarda % 100 ve p53 mutant grupta sadece RT alanlarda %36, KT +RT alanlarda %59). Moleküler sınıflama prognozunu yanı sıra adjuvan tedavi belirlemede de tedaviye büyük destek sağlayacağı rahatlıkla öngörülmektedir.(111)

Çalışmamızda MMR kaybına göre ortalama toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri arasında bir fark tespit edilememiş olup, p53 mut olan hastalarda da nüks sağkalım arasında bir fark bulunamamıştır. P53 mut olan hastalardan ex olan olmadığı için sağ kalım analizi yapılamamıştır.

PORTEC-4A çalışması EK hastalarında adjuvan tedavi kararını moleküler belirteçlerle ortaya koyma adına Dünya genelinde yapılan ilk çalışma olma özelliği ile Hollanda merkezli yönetilen, multisentrik ileriye dönük biraz Faz III çalışmasıdır. Adjuvan RT nin etkisini moleküler belirteçlere göre karşılaştırır.500 hasta, yarı yarıya randomize edilir. Bir çok çalışmada eksternal pelvik radyoterapinin(EBRT) vajinal veya pelvik nüksü azalttığını ortaya koysa da sağ kalım üzerine bir yarar sağladığını gösterememiştir. Çalışma sonucuyla 5 yıllık rekürrens oranı,rekürrensiz ve total sağ kalım değerlendirilecektir. Çalışma kolunda moleküler özelliklere göre gözlem,vajinal brakiterapi veya EBRT uygulanarak adjuvan tedavi kararlarının moleküler özelliklerden faydalanılarak belirlenmesi ve sağ kalıma etkisi değerlendirilecektir. Kullanılan moleküler özellikler ve yeni markerlar çalışma sonucuyla beraber beklenmekte, ve adjuvan tedavi ve prognoza yeni bakış açıları katması hedeflenmektedir.(12, 112)

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışma ile sentinel lenf nodu haritalaması yapılan hastaların moleküler, klinik ve patolojik verilerinin birleştirilerek adjuvan tedavi belirlenmesine destek olması konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Sonuç olarak yapılan ve devam eden tüm güncel çalışmalar göstermektedir ki, EK'li hastalarda evreleme, tedavi ve prognozu belirlemede kullanılan yöntemler her geçen gün değişip gelişmektedir. Bir çok klinikte uygulanmaya başlanan sentinel lenf nodu örnekleme ile beraber total lenf nodu diseksiyonunun getirdiği morbiditeden kaçınılmış olup bu şekilde evrelemeye ek olarak moleküler belirteçlerin de kullanılması adjuvan tedavi planlarının belirlenmesinde

yeni bir çağ açacaktır. Önümüzdeki yıllarda bu çalışmalarla uygulanacak tedavi yöntemleri bireyselleştirilmiş tedavilerin temeli olması beklenmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization InAfRoC, Corpus Uteri, 2020 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization InAfRoC, Cancer Attributable To Obesity, 2020 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools-pie>
3. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.
4. World Health Organization InAfRoC, Turkey EİTEİAhgıftdfp-t-f-sp.
5. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-62.
6. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74.
7. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *Bjog*. 2000;107(10):1312-4.
8. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):776-83.
9. Burke WM, Orr J, Leitaó M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):385-92.
10. Farghali MM, Allam IS, Abdelazim IA, El-Kady OS, Rashed AR, Gareer WY, et al. Accuracy of Sentinel Node in Detecting Lymph Node Metastasis in Primary Endometrial Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6691-6.
11. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):405-15.
12. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-7.
13. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol*. 2018;151(1):69-75.

14. Michael R. Hendrickson KAA, and Richard L. Kempson. Female Genital System. In: Stacey E. Mills. Histology For Pathologists. 3th ed, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1011- 1063, 2007.)
15. Ramondetta L. Lymphatic anatomy and physiology. Oper Techn Gynecol Surg. 2001;6:7-12.
16. Barber M.D PAJSfpaUTDoAahwuc.
17. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/> (Accessed on October 10).
18. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.
19. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf TCSİBİHŞİGMdrGuTrKİsEİT.
20. Duska L, Shahrokni A, Powell M. Treatment of older women with endometrial cancer: improving outcomes with personalized care. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2016;36:164-74.
21. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(1):26-35.
22. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(1):1-12.
23. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(5):1317-25.
24. Shafiee MN, Ortori CA, Barrett DA, Mongan NP, Abu J, Atiomo W. Lipidomic Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(13).
25. Leon LIR, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
26. Troisi R, Bjørge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara CM, Myrteit Saether SM, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. J Intern Med. 2018;283(5):430-45.
27. Singh G, Puckett Y. Endometrial hyperplasia. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
28. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. Physiol Rev. 2020;100(3):1149-79.
29. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. Cancers (Basel). 2020;12(9).

30. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-30.
31. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:101-9.
32. NCCN Guidelines For Patients UCEiTEiAhwnopgcPu-pp.
33. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol*. 2007;34(5):428-34.
34. Hammer A, Lauszus FF, Petersen AC. Ovarian granulosa cell tumor and increased risk of breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(12):1422-5.
35. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep*. 2015;5:14243.
36. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *Bmj*. 2019;366:l4693.
37. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):269-78.
38. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7).
39. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
40. Hashibe M, Galeone C, Buys SS, Gren L, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(5):809-16.
41. Uccella S, Mariani A, Wang AH, Vierkant RA, Cliby WA, Robien K, et al. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1908-13.
42. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2011;11:96.
43. Friedenreich CM, Cook LS, Wang Q, Kokts-Porietis RL, McNeil J, Ryder-Burbidge C, et al. Prospective Cohort Study of Pre- and Postdiagnosis Physical Activity and Endometrial Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4107-17.
44. Zhan B, Liu X, Li F, Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2015;6(35):38398-409.

45. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):1059-67.
46. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, Sood AK, Brasky TM. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):222-32.
47. Baron JA, Nichols HB, Anderson C, Safe S. Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(8):1462-71.
48. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008;121(6):501-8.e3.
49. Kim S, Park J, Chen Y, Rowe K, Snyder J, Fraser A, et al. Long-term diabetes risk among endometrial cancer survivors in a population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):185-93.
50. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):243-9.
51. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
52. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010;21(11):1851-6.
53. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GL, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2):190-3.
54. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607-18.
55. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel).* 2021;13(11).
56. Williams Jinekoloji Hoffman L SO, Bradshaw D, Halvorson M, Schaffer I, CortonM. Williams Editör:Dr. Gökhan Yıldırım Şubat-2020-İstanbul , Nobel Tıp Kitapevi sayfa: 710
57. Üreyen I, Karalok A, Turan T, Boran N, Tapısız ÖL, Ökten H, et al. Small cell carcinoma of the endometrium: a report of three cases. *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* 2013;14(2):113.
58. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):500-4.

59. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
60. León-Castillo A. Update in the molecular classification of endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(3):333-42.
61. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2021;478(2):153-90.
62. León-Castillo A, De Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3388.
63. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.
64. Costigan DC, Dong F, Nucci MR, Howitt BE. Clinicopathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2020;39(2):119-27.
65. Kang YH, Lee HK, Park G. Cowden Syndrome Detected by FDG PET/CT in an Endometrial Cancer Patient. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(3):255-7.
66. Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, Yoshida M, Ma T, Mattia A, et al. A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Modern Pathology*. 2017;30(3):440-7.
67. van den Heerik A, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):594-604.
68. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):258-79.
69. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *The Journal of pathology*. 2020;250(3):336-45.
70. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):413-25.
71. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.

72. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(5):558-65.
73. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas*. 2006;55(4):334-7.
74. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):157-65.
75. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):510-21.
76. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. 2001;45(4):555-60.
77. Desai VB, Wright JD, Gross CP, Lin H, Boscoe FP, Hutchison LM, et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):39.e1-.e14.
78. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol*. 2014;124(5):1042-54.
79. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1488-94.
80. Hwang WY, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagn Pathol*. 2021;16(1):7.
81. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 1995;40(8):553-5.
82. Hefler L, Lemach A, Seebacher V, Polterauer S, Tempfer C, Reinthaller A. The intraoperative complication rate of nonobstetric dilation and curettage. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1268-71.
83. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002;86(1):28-33.
84. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1328-34.
85. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G. CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1195-7.

86. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
87. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1027-34.
88. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1438-45.
89. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991;40(1):55-65.
90. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol*. 1984;17(1):85-103.
91. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):530-9.
92. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):192-6.
93. Ayhan A, Şahin H, Sari ME, Yalçın I, Haberal A, Meydanlı MM. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):505-12.
94. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):201-9.
95. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):215-8.
96. Kovacevic N. Surgical treatment and fertility preservation in endometrial cancer. *Radiol Oncol*. 2021;55(2):144-9.
97. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(3):542-7.
98. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-28.

99. Knez J, Al Mahdawi L, Takač I, Sobočan M. The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4).
100. Terzic M, Norton M, Terzic S, Bapayeva G, Aimagambetova G. Fertility preservation in endometrial cancer patients: options, challenges and perspectives. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1030.
101. McCarthy A, Balfour K, El Sayed I, Edmondson R, Wan YL. Neoadjuvant therapy or upfront surgery in advanced endometrial cancer: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e054004.
102. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(2):181-209.
103. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
104. Lubrano A, Benito V, Pinar B, Molano F, Leon L. Efficacy of Endometrial Cancer Follow-up Protocols: Time to Change? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):41-5.
105. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):466-78.
106. Ezendam NPM, de Rooij BH, Kruitwagen R, Creutzberg CL, van Loon I, Boll D, et al. ENdometrial cancer SURvivors' follow-up carE (ENSURE): Less is more? Evaluating patient satisfaction and cost-effectiveness of a reduced follow-up schedule: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):227.
107. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
108. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers*. 2021;13(6):1478.
109. Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, Rau TT, Nastic D, Ghaderi M, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. *Gynecol Oncol*. 2022;165(2):230-8.
110. Timmerman S, Van Rumpuy AS, Van Gorp T, Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):245-51.
111. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial

Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. J Clin Oncol. 2020;38(29):3388-97.

112. Güleç ÜK, Vardar MA. Endometrium Kanserinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020;29(4):227-36.



7. EKLER

7.1. Ek-1: Etik Kurul Raporu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/177

28.04.2023

Sayın Doç.Dr.İbrahim Yalçın

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Endometrium kanserinde Adjuvan tedavi seçiminde sentinel lenf nodu uygulaması ve moleküler sınıflamanın birlikte kullanılması başlıklı OMÜ KAEK 2023/100 Karar nolu Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergelerine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 27.04.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

7.2.Ek 2: Tez Orjinallik Raporu

MERVE ÖLÇENOĞLU

ORIGINALITY REPORT

10%	10%	2%	2%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	5%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	2%
3	dergipark.org.tr Internet Source	<1%
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet Source	<1%
5	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 Internet Source	<1%
6	acikerisim.istinye.edu.tr Internet Source	<1%
7	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet Source	<1%
8	Maaiké HM Oonk. "The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer: a review", Current Opinion in Oncology, 09/2009 Publication	<1%

www.selcukmedj.org