



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER SAHA İNVAZYONU
İLE İLGİLİ FAKTÖRLER VE LENFOVASKÜLER SAHA
İNVAZYONUNUN MİYOMETRİAL İNVAZYON, ALT UTERİN SEGMENT
TUTULUMU, SERVİKAL TUTULUM VE LENF NODU METASTAZI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. CAN ÜYÜK**

**DÜZCE
2021**



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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER SAHA İNVAZYONU
İLE İLGİLİ FAKTÖRLER VE LENFOVASKÜLER SAHA
İNVAZYONUNUN MİYOMETRİAL İNVAZYON, ALT UTERİN SEGMENT
TUTULUMU, SERVİKAL TUTULUM VE LENF NODU METASTAZI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. CAN ÜYÜK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ YAVUZCAN**

**DÜZCE
2021**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince iyi bir hekim, iyi bir cerrah ve özellikle de iyi bir insan olmam için sahip oldukları bilgi ve birikimlerle desteklerini hiç esirgemeyen, tüm bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarımdan başta idolüm **Prof.Dr.Fikret Gökhan Göynüner** olmak üzere **Doç.Dr.Alper Başbuğ'a**, **Doç.Dr.Aşkı Ellibeş Kaya'ya** ve tez çalışmam boyunca desteğini hiç esirgemeyen **Doç.Dr.Ali Yavuzcan'a**

Asistanlığımın son bölümünde çalışma fırsatı bulduğum hocalarımla **Dr.Öğr.Üy.Engin Yurtçu** ve **Dr.Öğr.Üy.Betül Keyif'e**

Tez hastalarımın patoloji verilerinde bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen **Dr.Öğr.Üy.Sinem Kantarcıoğlu Coşkun'a**

Tıp fakültesi öğrencisiyken kadın hastalıkları ve doğumla beni tanıştıran, ilk steril ameliyatım olan sezaryene alan ve içimdeki kadın hastalıkları ve doğum ateşini yakan, canım eşim Cansu Üyük'ünde doktoru olan, biricik kızımız Alin Üyük'ü sağlıklı bize teslim eden **Dr.Öğr.Üy.Herman İşçi'ye**

Asistanlık eğitimimin başında bistüriyi elime ilk teslim eden, kısa süre çalışma fırsatı bulabildiğim **Doç.Dr.Çağlar Yıldız'a**

Asistanlığım süresince gece gündüz beraber çalıştığım her türlü sevince hüzüne beraber göğüs gerdiğimiz her zorluğu omuz omuza vererek atlattığımız asistan arkadaşlarıma,

Bu süreçte beraber çok zaman geçirdiğimiz, pek çok şey paylaştığım tüm ebe, hemşire, anestezi teknikeri ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Doğduğum günden itibaren benden sevgisini bir an olsun esirgemeyen, beni bırakacak kimse bulamadığı için yanında defalarca işe götürerek hastaneyi, doktorları tanımamı sağlayan, içimdeki doktor olma isteğini ortaya çıkaran, insanlığın, sevginin, saygının, yardımsever olmanın başta olmak üzere içerisinde iyi olan ne varsa görmemi ve belki de biraz olsun almamı sağlayan her zaman beni uzman doktor olarak görmek isteyen ama malesef göremeyen belki de uzaklardan gören bugünlere gelmemin en büyük sebebi olan canım annem **Fehime Güler Üyük'e**

İyi bir baba nasıl olunduğunu gördüğüm, baba olarak kendisini örnek aldığım babam **Hüseyin Üyük'e**

Her derdim sıkıntıda hep yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen can kardeşim **Cem Üyük'e**

Henüz çok gençken tanıştığım, üniversite senelerimiz dahil yıllarımızı beraber geçirdiğimiz, milyonlarca anı biriktirdiğimiz ve asistanlık eğitimi süresince her türlü zorluğa rağmen desteğini bir an olsun esirgemeyen, biricik kızımın annesi, her daim destekçim canım eşim, hayat arkadaşım **Cansu Üyük'e** sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak beni Türk hekimlere emanet ediniz diyerek biz hekimlere güvenini gösteren, Türk halkına her konuda ilham kaynağı olan, hayatta en hakiki mürşidin ilim olduğunu söyleyen ve bunu kılavuz edinmemizi sağlayan Türkiye Cumhuriyeti kurucusu **Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ü** şükran ve özlemle anıyorum.

Dr.Can Üyük

ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER SAHA İNVAZYONU İLE İLGİLİ FAKTÖRLER VE LENFOVASKÜLER SAHA İNVAZYONUNUN MİYOMETRİAL İNVAZYON, ALT UTERİN SEGMENT TUTULUMU, SERVİKAL TUTULUM VE LENF NODU METASTAZI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Endometrium kanserinde lenfovasküler saha invazyonu (LVSİ) ile ilgili faktörler ve lenfovasküler saha invazyonunun miyometrial invazyon (Mİ), alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi incelenmiş olup, lenfovasküler saha invazyonunun endometrium kanseri için yeni bir prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle total histerektomi + bilateral salpingooferektomi ± Pelvik ve/veya Paraaortik lenfadenektomi + omentektomi yapılmış 44 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve patoloji sonuçlarına göre LVSİ pozitif olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. LVSİ olmayan 29 hasta kontrol grubu ve LVSİ pozitif olan 15 hasta çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Hastalar yaş, ameliyat tipi, gravida, parite, menopoiz durumu, malignite öyküsü, ailede malignite öyküsü, sistemik hastalık, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, başvuru şikayeti, preop endometrial örnekleme sonucu, yapılan ameliyatlara, patolojik tanısı, cerrahi evreleri ve patoloji sonuçları univaryan ve multivaryan analizler yapılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gravida, parite, menopoiz durumu, malignite öyküsü, malignite tipi, ailede malignite öyküsü ve tipi, sistemik hastalık varlığı, başvuru şikayeti, preoperatif endometrial örnekleme sonuçları, ana materyal patoloji, uterus çapı, tümör çapı, Mİ varlığı, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, paraaortik lenf nodu tutulumu, ana materyal batın yıkama sırasında tümör varlığı ve prognoz açısından sonuçları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

(Sırasıyla $p=0,657$, $p=0,773$, $p=0,930$, $p=0,957$, $p=0,925$, $p=0,999$, $p=0,822$, $p=0,571$, $p=0,675$, $p=0,414$, $p=0,846$, $p=0,083$, $p=0,328$ ve $p<0,05$).

Her iki grup histolojik grade, nükleer grade, Mİ derinliğinin, pelvik lenf nodu tutulumu ve ana material cerrahi evre açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. LVSİ pozitif olan çalışma grubunda ana materyal histolojik ve nükleer grade açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla oranda grade 3 tümöre sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$ ve $p<0,05$). LVSİ olan çalışma grubunda istatistiksel olarak kontrol grubuna göre ana materyal nükleer grade açısından anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p<0,05$). Mİ varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış ($p=0,999$ ve $p<0,05$) olmasına rağmen Mİ varlığında LVSİ pozitif olan çalışma grubunda Mİ derinliğinin anlamlı olarak $\frac{1}{2}$ 'den daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$ ve $p<0,05$). Sağ ve sol pelvik lenf nodu tutulumu açısından LVSİ pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur (Sağ pelvik lenf nodu için $p=0,003$ ve $p<0,005$, sol pelvik lenf nodu için $p=0,001$ ve $p<0,05$). Her iki grup ana materyal cerrahi evrelendirme açısından karşılaştırıldığında LVSİ pozitif olan grupta daha ileri evre hastalık olduğu istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,009$ ve $p<0,05$).

Sonuç: Endometrium kanserinde LVSİ'nin prognostik öneminin yeri birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızın sonucunda LVSİ varlığının histolojik grade, nükleer grade, Mİ derinliği, pelvik lenf nodu tutulumu ve daha ileri evre hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu gözlemledik. Bu konuda daha çok vaka sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: endometrium kanseri, lenfovasküler saha invazyonu, lenf nodu metastazı

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE FACTORS RELATED TO LYMPHOVASCULAR SPACE INVASION IN ENDOMETRIUM CANCER AND, THE RELATION BETWEEN LYMPHOVASCULAR SPACE INVASION AND MYOMETRIAL INVASION, LOWER UTERUS SEGMENT INVOLVEMENT, CERVICAL INVOLVEMENT AND LYMPH NODUL METASTASIS

Objective: Having investigated the factors related to lymphovascular space invasion (LVSI) in endometrium cancer and the relations between LVSI and myometrial invasion (MI), lower uterus segment involvement, cervical involvement and lymph nodule metastasis, the purpose of this research is to investigate whether or not LVSI can be used as a new prognostic metric in endometrium cancer.

Materials and Methods: 44 patients had gone under hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy ± pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy + omentectomy procedures due to being diagnosed with endometrium cancer between 2015-2021 in our clinic, and according to the pathological results, the patients were divided in to two groups of LVSI positives and negatives. The control group of 29 patients without LVSI and the experimental group of 15 patients with LVSI were identified for the study. The patients were compared according to the analyses done over age, surgery type, gravida, parity, menopause state, malignancy history, malignancy history of family, systematic illnesses, medical drug use, medical operation history, symptomatic complaints, pre-operational endometrial sample analysis results, completed surgeries, pathological diagnosis, surgical stages, pathological results, univariant and multivariant results.

Result: The results between the groups were compared according to age, gravida, parity menopause state, malignancy history, malignancy history of family, systematic illnesses, symptomatic complaints, pre-operational endometrial sample analysis results, main material pathology, uterus radius, tumour radius, MI presence, segment involvement of lower uterus, cervical involvement, paraaortic lymph nodule

involvement, presence of tumour in main material peritoneal cytology and prognosis. According to the statistical analysis no meaningful differences were found ($p=0,657$, $p=0,773$, $p=0,930$, $p=0,957$, $p=0,925$, $p=0,999$, $p=0,822$, $p=0,571$, $p=0,675$, $p=0,414$, $p=0,846$, $p=0,083$, $p=0,328$ and $p<0,05$).

Two groups were compared with respect to histological grade, nuclear grade, MI depth, pelvic lymph nodule involvement and main material surgical state, and the results were found statistically meaningful. When considered by taking histological and nuclear grade into account, the statistical results showed that the experimental group of patients who had LVSI had a higher rate of grade 3 tumour ($p=0,001$ and $p<0,05$). Meaningful statistical results were found with respect to nuclear grade in the LVSI positive patients of the experimental ($p=0,001$ and $p<0,05$). Even though no statistically meaningful results were found considering MI presence ($p=0,999$ and $p<0,05$), in the presence of MI among the experimental group, the depth of MI is identified to be above $\frac{1}{2}$ ($p=0,001$ and $p<0,05$). Likewise, meaningful results were found when the experimental group of LVSI positive patients were considered by taking left and right pelvic nodule involvement into account (for the right pelvic lymph nodule $p=0,003$ and $p<0,005$, for the left lymph nodule $p=0,001$ and $p<0,05$). Finally, when both groups were compared with respect to the main material surgical staging, it was statistically shown that the LVSI positive patients appeared to have a more mature state of the disease ($p=0,009$ and $p<0,05$).

Conclusion: Although LVSI's prognostic importance in endometrium cancer was investigated in many research, there is no consensus on its crucial role in the development of endometrium cancer. As a result of our research, we have statistically shown how the presence of LVSI meaningfully impacts histological grade, nuclear grade, MI depth, pelvic lymph nodule involvement and maturity of the disease. Further study with more patients and a longer follow-up period is still needed in this research subject.

Keywords: endometrium cancer, lymphovascular space invasion, lymph nodule metastasis

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Histoloji.....	4
2.3. Anatomi	4
2.4. Endometrial Hiperplazi	7
2.5. Endometrium Kanseri	8
2.5.1. Endometrium Kanseri Epidemiyoloji.....	8
2.5.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri.....	12
2.5.2.1. Östrojen Maruziyeti.....	12
2.5.2.1.1. Karşılanmamış Östrojen Hormon Tedavisi.....	12
2.5.2.1.2. Tamoxifen	12
2.5.2.1.3. Endojen Östrojenler	13
2.5.2.2. Obezite	13
2.5.2.3. Kronik Anovulasyon.....	13
2.5.2.4. Erken Menarş ve Geç Menopoz.....	14
2.5.2.5. Nulliparite	14
2.5.2.6. Diyabet	14
2.5.2.7. Genetik Faktörler.....	15
2.5.2.8. Irk.....	16
2.5.3. Koruyucu Faktörler.....	16
2.5.3.1. Sigara	16
2.5.3.2. Oral Kontraseptif Kullanımı	16
2.5.4. Patogenez	17
2.5.5. Tarama.....	18
2.5.6. Tanı.....	18
2.5.6.1. Pelvik Muayene	19
2.5.6.2. Papanicolau Testi.....	19
2.5.6.3. Endometrial	19
2.5.6.4. Transvajinal Ultrasonografi	20
2.5.6.5. Laboratuar Testleri	20
2.5.6.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	20
2.5.7. Endometrium Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması.....	21
2.5.7.1. Endometrioid Karsinom.....	21

2.5.7.2. Müsinöz Karsinom	23
2.5.7.3. Seröz Karsinom	23
2.5.7.4. Berrak Hücreli Karsinom	24
2.5.7.5. Squamöz Hücreli Karsinom	24
2.5.7.6. Transizyonel Hücreli Karsinom	24
2.5.7.7. Mikst Hücreli Karsinom	24
2.5.7.8. Andiferansiye Karsinom	24
2.5.8. Endometrium Kanseriinde Evreleme.....	25
2.5.9. Endometrium Kanseriinde Yayılım	25
2.5.10. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler	26
2.5.10.1. Yaş	27
2.5.10.2. Histolojik Tip	28
2.5.10.3. Histolojik Grade	28
2.5.10.4. Miyometrial İnvazyon	28
2.5.10.5. Alt Uterin Segment Tutulumu	28
2.5.10.6. İsthmus-Serviks Tutulumu	29
2.5.10.7. Adneksiyel Tutulum	29
2.5.10.8. Lenfovasküler Saha İnvazyonu	29
2.5.10.9. Lenf Nodu Metastazı	30
2.5.10.10. Periton Sitolojisi	31
2.5.10.11. Tümör Boyutu	31
2.5.10.12. DNA Ploidisi	31
2.5.10.13. Moleküler Faktörler	32
2.5.10.14. Hormon Reseptör Durumu	32
2.5.11. Endometrium Kanseriinde Risk Sınıflaması.....	32
2.5.12. Endometrium Kanseriinde Tedavi	33
2.5.12.1. Cerrahi Tedavi	33
2.5.12.1.1. Evre 1 Endometrium Kanseriinde Cerrahi Tedavi	34
2.5.12.1.2. Evre 2 Endometrium Kanseriinde Cerrahi Tedavi	34
2.5.12.1.3. Evre 3 Endometrium Kanseriinde Cerrahi Tedavi	35
2.5.12.1.4. Evre 4 Endometrium Kanseriinde Cerrahi Tedavi	35
2.5.12.2. Adjuvan Tedavi	36
2.5.13. Endometrium Kanseriinde Takip.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Örneklem Tanımı	37
3.2. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1: A:Kadında ikinci ayın sonunda genital duktus B:Overlerin inişinden sonra genital duktus

Şekil 2: Uterus ve vajinanın şematik olarak gelişimi

Şekil 3: Uterus Anatomisi

Şekil 4: Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) verilerine göre 2021 yılında tahmini endometrium kanseri (EK) vakası ve EK'ya bağlı ölüm sayısı

Şekil 5: SEER verilerine göre 2014-2018 yılları arasında tanı almış EK'li hastaların yaşa göre dağılımı

Şekil 6: Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığı verilerine göre endometrium kanserinin tanı anında evrelere göre dağılımı

Şekil 7. Çalışmaya katılan hastaların ana materyal patoloji sonuçlarının dağılımı

Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların ana materyal histolojik grade sonuçları

Şekil 9. Hastaların evrelendirme sonuçları

TABLÖLAR

Tablo 1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

Tablo 3: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması Karşılaştırılması

Tablo 4: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları

Tablo 5: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserinin Dağılımı

Tablo 6: Endometrium Kanseri Tıp 1-2 Ayırıcı Özellikler

Tablo 7: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Endometrium Kanseri Sınıflandırması

Tablo 8: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemine göre endometrium kanseri histolojik grade sınıflandırması

Tablo 9: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemine göre endometrium kanseri nükleer grade sınıflandırması

Tablo 10: Endometrium kanserinin yüzdesel olarak histopatolojik dağılımı

Tablo 11: Endometrium Kanseri FIGO-2009 Evrelemesi

Tablo 12: Endometrium kanserinde prognostik faktörler

Tablo 13: Endometrium Kanseri Yaş ve 5 Yıllık Sağkalım Arasındaki İlişki

Tablo 14: LVSİ ile Lenf Nodu Metastazı ve Sağ Kalım İlişkisi

Tablo 15: Jinekolojik onkoloji grubuna göre endometrium kanserinde risk sınıflandırması

Tablo 16: Çalışmaya katılan hastaların yaş, parite, menopoz durumu ve ameliyat tipi

Tablo 17: Çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş özellikleri

Tablo 18: Çalışmaya katılan hastaların preoperatif ve intraoperatif özellikleri

Tablo 19: Kontrol ve çalışma grubuna ait klinik ve klinikopatolojik sonuçları

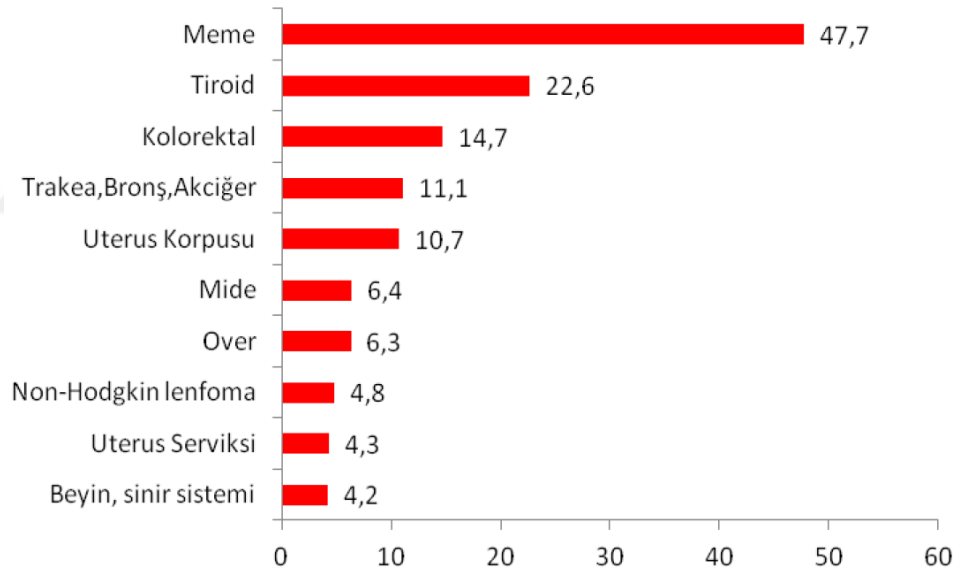
Tablo 20: Kontrol ve çalışma grubuna ait klinik ve klinikopatolojik özellikler

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG:	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu
EBRT:	Eksternal beam radyoterapi
ËİN:	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EK:	Endometrium Kanseri
ER:	Östrojen reseptörü
ESGO:	Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
E2C2:	Endometrial kanser epidemiyolojisi konsorsiyumu
FIGO:	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GOG:	Jinekolojik onkoloji grubu
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
LNR:	Pozitif lenf nodu oranının toplam lenf noduna oranı
LVAH:	Laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi
LVSİ:	Lenfovasküler Saha İnvazyonu
OKS:	Oral kontraseptif
OS:	Genel sağkalım
PFS:	Progresyonsuz sağkalım
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
TLH:	Total laparoskopik histerektomi
TAH + BSO:	Total abdominal histerektomi + Bilateral salpingooferektomi
TAH + BSO + PPLND:	Total abdominal histerektomi + Bilateral salpingooferektomi + Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu
TAH + BSO + PLND:	Total abdominal histerektomi + Bilateral salpingooferektomi + Pelvik lenf nodu diseksiyonu
TLH + BSO + PPLND:	Total laparoskopik histerektomi + Bilateral salpingooferektomi + Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu
TLH + BSO + PLND:	Total laparoskopik histerektomi + Bilateral salpingooferektomi + Pelvik lenf nodu diseksiyonu
TV-USG:	Transvajinal ultrasonografi
WHO:	Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir [1]. Kadınlarda meme, akciğer ve kolon-rektum kanseri sonrası en sık görülen 4.kanserdir [1]. 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yeni 61.880 vaka görülmüş olup 12.160 vaka endometrium kanserine bağlı ölümle sonuçlanmıştır [1]. Toplamda görülen 285.210 kanser nedenli ölümün yüzde 4'lük kısmı endometrium kanseri nedenlidir [1]. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra görülen en sık 2. jinekolojik kanserdir [2]. 2017 Türkiye kanser istatistik verilerine göre endometrium kanseri kadınlarda görülen en sık 5. kanserdir [3]. Jinekolojik kanserler arasında ise en sık görülen kanserdir [3].



Tablo 1. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)(Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) [3]

Anormal uterin kanama endometrium kanserinin en sık bulgusudur [4]. Hastalar genelde bu bulguyla kısa süreyle hekime başvurmaktadırlar [4]. Endometrium kanserleri genellikle prognozun olumlu olduğu erken evre de tespit edilirler [4]. Cerrahi ve adjuvan tedavi alan erken evre hastalarda 5 yıllık sağ kalım %80-90'dır [5]. Uzak metastaz varlığında 5 yıllık sağkalım ise %25'in altındadır [6].

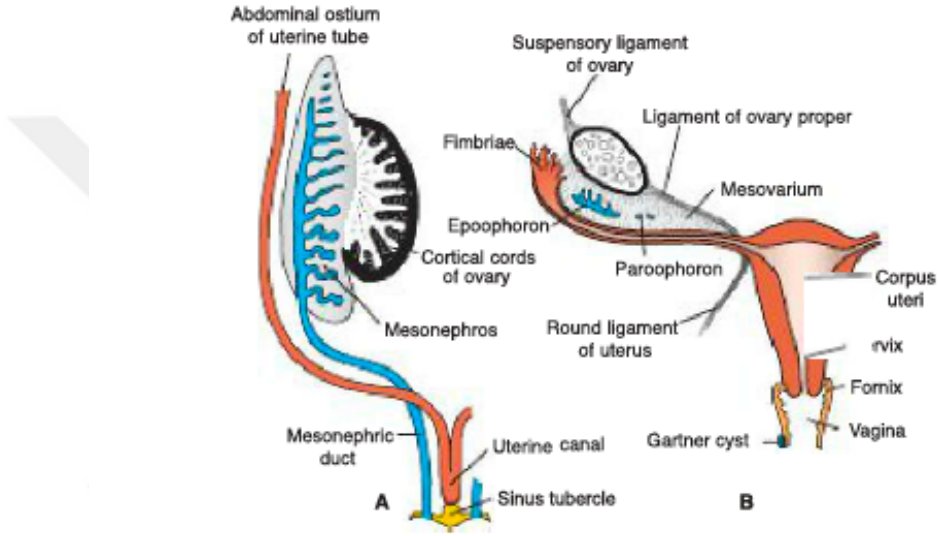
Cerraha özellikle de evreleme yönünde yol gösterecek olan ve hastalığın cerrahi sonrasındaki yönetiminde bize fikir verecek olan en önemli prognostik faktörler; histolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, pozitif peritoneal sitoloji, lenfovasküler saha invazyonu (LVSİ) ve lenf nodu metastazıdır [7]. LVSİ'nin genel tanımı; invaziv tümör sınırının dışında endotelyal hücrelerle kaplı bir boşlukta tümör hücrelerinin varlığıdır ancak LVSİ'nin kesin tanımı ve kapsamının etkisi tartışılmaktadır [8]. Yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazlarıyla yüksek ilişkisi nedeniyle kötü prognoz için bağımsız bir prognostik belirteç olarak gösterilmektedir [9]. Erken evre endometrium kanserlerinde LVSİ pozitifliği yaklaşık %15 olarak görülmektedir [10]. LVSİ, myometrial invazyon derinliği ve tümör evresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır [10]. LVSİ bulunan endometrium kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %64,5, LVSİ bulunmayan hastalarda ise bu oran %83 olarak bulunmuştur [11]. LVSİ olan endometrium kanserli hastalarda lenfadenektomi ve adjuvan tedaviye rağmen nüksüz sağkalım ve genel sağkalım oranları düşüktür [12]. Son yıllarda endometrium kanserinde LVSİ ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda lenfovasküler saha invazyonu bağımsız bir olumsuz prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir [8-13].

Çalışmamızda endometrium kanserinde LVSİ ile ilgili faktörler ve lenfovasküler saha invazyonunun miyometrial invazyon, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi incelenmiş olup, lenfovasküler saha invazyonunun endometrium kanseri için yeni bir prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

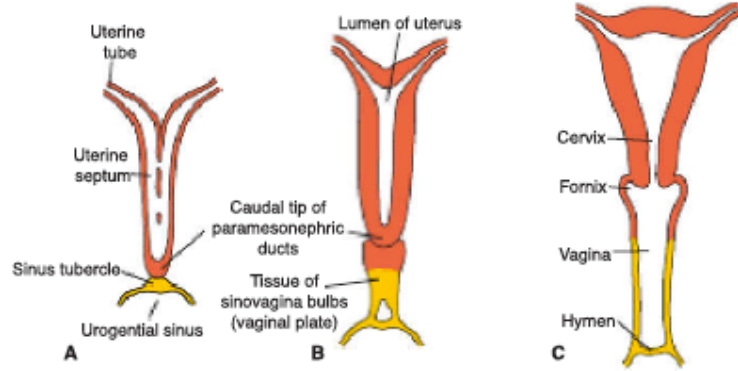
2.1. Embriyoloji

Dişilerde antimülleryen hormon yokluğunda mülleryen kanallar değişime uğramamaktadır [14]. Mülleryen kanallar kaudale doğru mezonefrik kanallar ile büyümektedir [14]. Büyüme sırasında iki kanal sistemi uterusun broad ligamentini oluşturarak peritoneal katlantılarla kapalı hale gelmektedir [14].



Şekil 1. A:Kadında ikinci ayın sonunda genital duktus B:Overlerin inişinden sonra genital duktus [15]

Mülleryen kanallar 10.gebelik haftasına kadar orta hatta birbirlerine yaklaşıp ürogenital sinüse ulaşmadan birleşmektedirler [14]. Tek lümenli uterovajinal kanal oluşmaktadır [14]. 12.haftaya kadar korpus ve serviks farklılaşmaktadır ve uterus duvarı da kalınlaşmaktadır [14]. Uterusun üst kısmında endometriumu oluşturacak bir septum mevcuttur [14]. Sonrasında 20.haftaya kadar bu septum gerilemektedir [14].



Şekil 2. Uterus ve vajinanın şematik olarak gelişimi A: 9 haftalık uterus B: Gebeliğin 3.ayının sonunda C: Yenidoğanda uterus ve vajen [15]

2.2. Histoloji

Uterusun üç tabakası bulunmaktadır [14].

- 1) Endometrium: Endometrial kaviteyi kaplayan kolumnar epitel ve özelleşmiş stromadan oluşmuş yapıdır [16]. Adet siklusuna ve hormonal faktörelere bağlı olarak endometriumun kalınlığı değişkenlik göstermektedir [16].
- 2) Miyometrium: Düz kaslardan oluşmaktadır. Uterusun en kalın tabakasıdır [16].
- 3) Seroza: Visseral peritontur. Uterusun ön ve arka, serviksi ise arka yüzeyinden kaplamaktadır [16].

Endometriumun fonksiyonel olarak ise iki tabakası vardır [14]. Bunlar bazal ve fonksiyonel tabakalardır [14]. Bazal tabaka menstrüel siklus boyunca değişiklik göstermezken kanama sonrası endometrium tabakasının yenilenmesi için önemlidir [14]. Fonksiyonel tabaka da 2 tabakadan oluşmaktadır [14]. Stratum kompaktum tabakası üstte yer alırken yüzeysel ve incedir [14]. Stratum spongiosum ise çok miktarda gevşek stroma ve interstisyel doku içerisine yerleştirilmiş endometrial bezler bulunmaktadır [14].

2.3. Anatomi

Uterus mesanenin arkasında rektumun önünde yer alan içi boş fibromusküler bir organdır [17]. Kas tabakası çok gelişmiş, kalın duvarlı, içi boş ve armut şekilli bir

organdır [18]. Uterusun sağ ve sol üst bölümlerine tuba uterinalar açılırken aşağıda vajina ile bağlantılıdır [18]. Yetişkin bir kadında uterus yaklaşık 7 santimetre (cm) uzunluk ve 5 cm. genişliğindedir [17]. Yaklaşık 40-45 gram ağırlığındadır [18]. Uterusun şekil ve ağırlığı yaşa, doğurganlık durumuna ve hormonal durumlara göre değişmektedir [18].

Uterus anatomik olarak fundus, corpus, isthmus ve serviks olmak üzere 4 kısımdan oluşmaktadır [19]. Tuba uterinaların arasında üstte kubbe şeklinde kalan bölümdür [19]. Uterusun en geniş kısmı fundus uteridir [19]. Corpus uterusun en geniş 2/3'lük kısmını oluşturmaktadır [19]. Uterusun üst kısmını corpus uteri alt kısmını ise serviks uteri oluşturmaktadır [19]. Serviks uteri isthmus ile vajina arasındaki bölümdür [19]. Yaklaşık 2 cm. uzunluğundadır [19]. İsthmik seviyeden daha yuvarlak ve dardır [19]. İsthmus ise corpus uteri ve serviks uteri arasında kalmaktadır [19]. Corpus uterinin vezikal ve intestinal olmak üzere 2 yüzü bulunur [19]. Vezikal yüz mesane ile komşudur ve periton mesanenin üst yüzüne atlayarak bu 2 organ arasında excavation vesicouterina adlı çıkmazı meydana getirmektedir [19]. Facies intestinalisi örten periton ise vajinanın arka üst yüzünü örttüğten sonra rektuma atlamaktadır [19]. Bu nedenle excavation rectouterina (douglas çıkmazı) isimli periton çıkmazını oluşturmaktadır [19].

Uterusun mesane, rektum ve pelvik yan duvarlar arasına uzanan ligamentler bulunmaktadır [19]. Bu ligamentler uterusun pelviste desteğini ve tutunmasını sağlamaktadır [19]. Bu ligamentler; ligamentum latum uteri, ligamentum teres uteri, uterosakral ligament, kardinal ligament, ligamentum ovarii suspensorium ve puboservikal ligamenttir [14, 18, 20].

1) Ligamentum latum uteri: Uterusun yan kenarları ile pelvis yan duvarları arasında iki yapraklı periton parçasıdır. Bu ligamentin üst kısmında tuba uterinalar bulunur. Ligamentum latum uteride bulunan yapılar parametrium, uterin arter, tuba uterina, ligamentum teres uteri, ovaryum, ureter ve ligamentum ovarii propriumdur [14, 18, 20].

2) Ligamentum teres uteri: Tuba uterinin uterusu tutunduğu bölgenin hemen altından başlar ve broad ligamentin iki yaprağı arasında seyretmektedir. Labium majusun üst kısmında mons pubiste bulunan bağ doksuna karışarak sonlanır. Sampson arterini içermektedir [14, 18, 20].

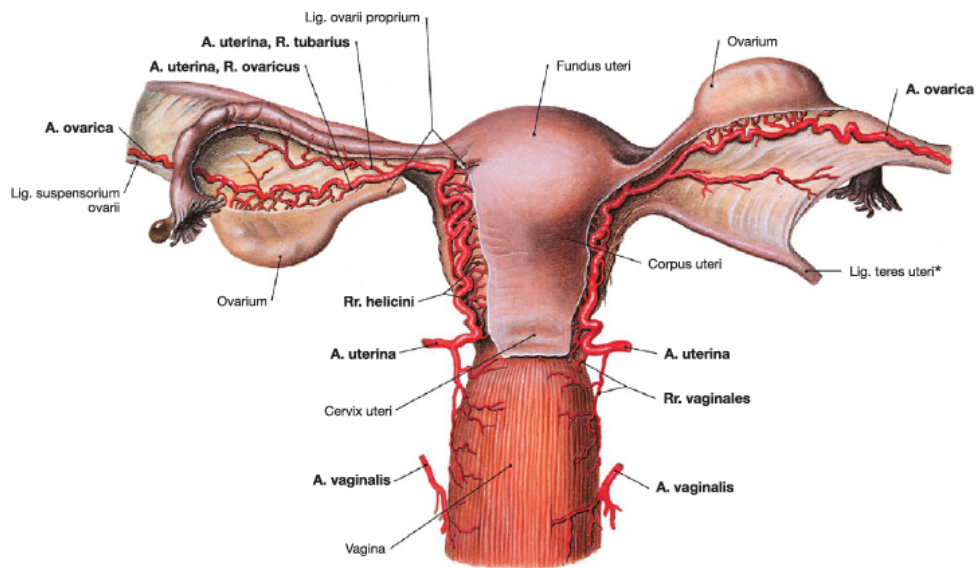
3) Ligamentum uterosakralis: Serviksten rektumun yan kısımlarına uzanmaktadır. Daha sonra sakrumun ön yüzüne tutunmaktadır. Bu tutunmadan sonra rektouterin boşluğun yan kısımlarını oluşturmaktadır [14, 18, 20].

4) Ligamentum kardinale: Perivasküler bağ dokusundan oluşmaktadır. Hipogastrik arterin yakınından başlar ve posterolateral pelvik duvarlara bağlanarak uterus ve vajeni besleyen damarlı çevrelemektedir [14, 18, 20].

5) Ligamentum ovarii suspensorium: Ovaryan arteri içerir. Uterusun üst arka yan duvarından başlayarak overde sonlanmaktadır [14, 18, 20].

6) Ligamentum puboservikale: Serviksin üst kısmının ön yüzünden pubisin arka yüzüne uzanmaktadır [14, 18, 20].

Uterusun kan dolaşımı internal iliak arterin dalı olan uterin arter ve ovaryan arterin uterin yada medyan dalından olmaktadır [14]. Uterin arter internal iliak arterden tek başına çıkabileceği gibi internal yada vajinal arterle beraber ortak çıkış yapabilir [14, 18]. Uterin arter istmik seviye de üretere yaklaşarak çaprazlamaktadır [14, 18]. Bu çaprazlama sırasında üretere bir dal vermektedir [14, 18]. Uterin ven arteri takip ederek internal iliak vene dökülmektedir [14, 18]. Uterusun lenfatik drenajı birincil olarak obturator, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır [14, 18]. İkincil olarak uterus korpusun bazı lenfatik kanalları paraaortik kanallara dökülmektedir [14, 18]. Uterusun innervasyonu ise sempatik sinir lifleri T12-L1 bölümünde, parasempatik sinir lifleri S2-S4 bölümünden gelmektedir [14, 18].



Şekil 3. Uterus Anatomisi[21]

2.4. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, endometrial bezlerin proliferasyonunda bez-stroma oranındaki artışa bağlı olarak biyolojik ve morfolojik olarak farklılaşmaktadır [22]. Endometrium kanseri batı dünyasında en sık görülen jinekolojik malignite olup, endometrial hiperplazi de en sık görülen öncülüdür [22]. Endometrial hiperplazi insidansının endometrium kanseri insidansından yaklaşık olarak 3 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir [22]. En sık görülen semptomu anormal uterin kanamadır [23]. Atipi varlığında endometrium kanserine yol açabileceği gibi yapabileceği klinik semptomlar olan menoraji, menometroraji gibi durumlarla hastalığın yatarak yada ayaktan tedavisini gerektirmektedir [22]. Risk faktörleri; progesteron tarafından karşılanmamış östrojen, artmış vücut kitle indeksi, polikistik over sendromu ve premenopozal dönemdeki anovulasyonu olanlar, östrojen salgılayan tümörler ve uzun dönem tamoksifen kullanımıdır [22, 23]. Endometrial hiperplazi 1994 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 4 grupta sınıflandırılmaktaydı [24]. Sitoloji, atipi konusunda anlaşmazlıklar olması, aynı preparatların farklı patologlar tarafından incelendiğinde düşük veya yüksek dereceli sonuçlar ortaya konmasından dolayı 2014 yılında WHO tarafından 2 grup olarak tekrardan sınıflandırıldı[24].

Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması(2014)

- 1 Atipisiz hiperplazi
- 2 Atipili hiperplazi

Tablo 2. WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması[24]

Atipisiz hiperplazi <%5 oranında endometrial kansere ilerlemekte olup yüksek oranda da remisyon sağladığı görülmektedir [25]. Amerikan obstetri ve jinekoloji topluluğu (ACOG) tarafından ise endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sisteminin kullanılması önerilmektedir [26]. WHO sınıflamasına karşılık gelen EİN sınıflaması şu şekildedir;

WHO(2014)	EİN
1 Atipisiz hiperplazi	Benign endometrial hiperplazi
2 Atipili hiperplazi	Endometrial intraepitelyal hiperplazi

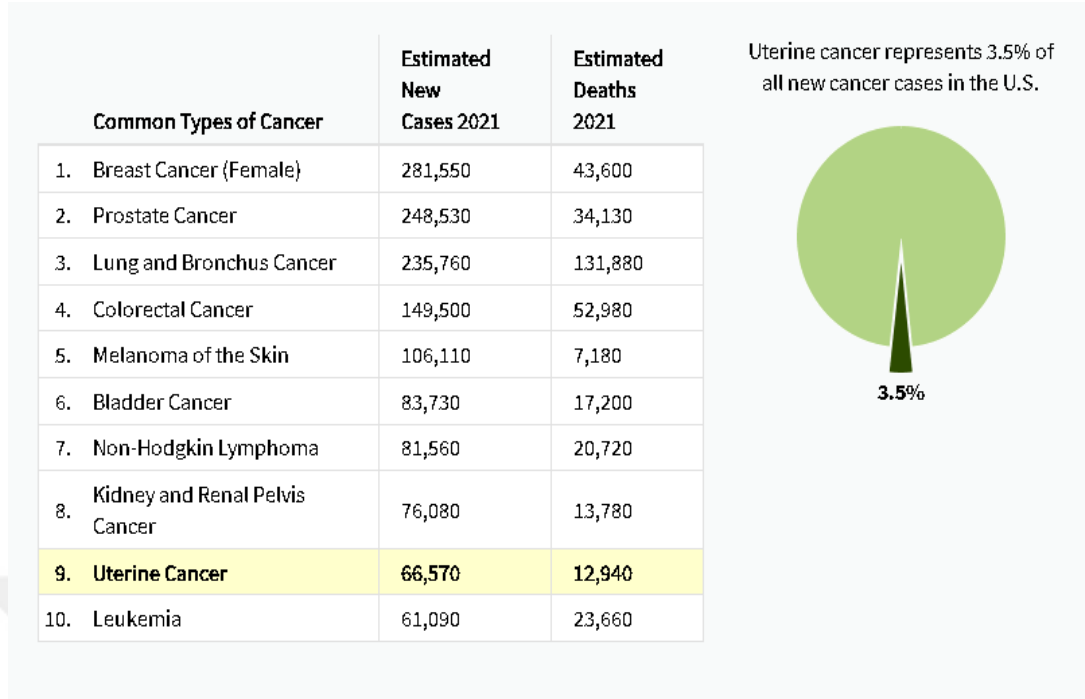
Tablo 3. ACOG ve WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması Karşılaştırılması[24, 26]

Yapılan bir çalışmada atipili hiperplazi alan hastaların tanıdan sonraki ilk 12 hafta içerisinde yapılan ameliyatlarında %43 oranında endometrial karsinom tanısı aldığı gösterilmiştir [27]. Endometrial hiperplazinin tedavisi fertilite isteğine ve atipi olup olmamasına bağlıdır [14]. Atipisiz endometrial hiperplazi de progestin tedavisi önerilmektedir [14]. Tedaviye rağmen hiperplazi regresyonu olmayan durumlarda yeniden histerektomi düşünülmelidir [14]. Atipi varlığında ise en iyi tedavi histerektomidir [14]. Başlıca istisna fertilite korunmasını isteyen hastalardır [14]. Yüksek doz progestin tedavisi fertilite korunmasını isteyen kadınlarda en iyi seçenektir [14].

2.5. Endometrium Kanseri

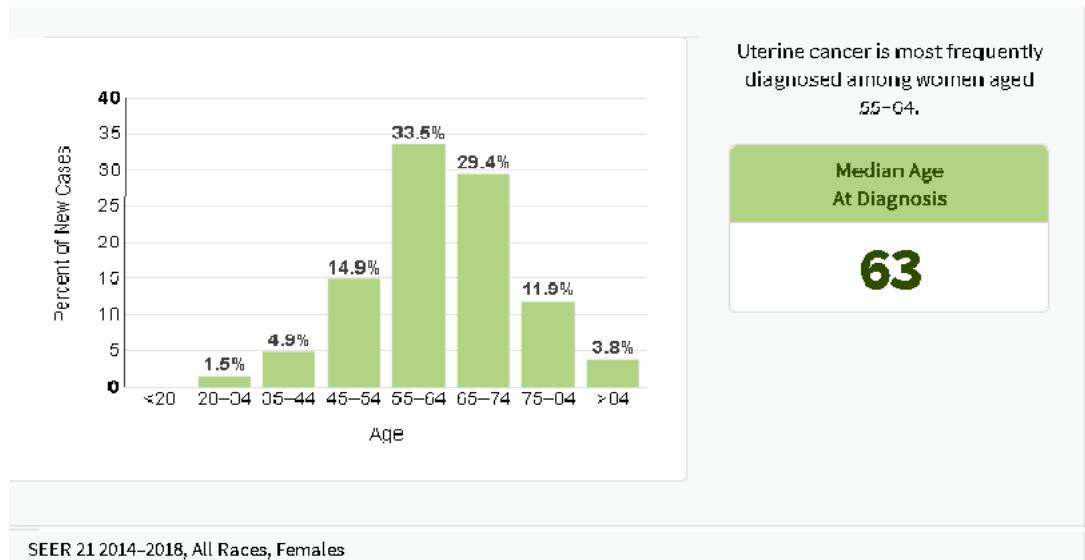
2.5.1. Endometrium Kanseri Epidemiyoloji

Endometrium kanseri dünyada görülen 6. en sık kanserdir [28]. Gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik malignitedir [28]. Daha az gelişmiş ülkelerde serviks kanserinden sonra görülen 2. en sık jinekolojik malignitedir [2]. Tüm dünyada her sene yaklaşık 290.000 yeni endometrium kanseri vakası ortaya çıktığı tahmin edilmektedir [28]. ABD’de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) verilerine göre 2018 yılında her 100.000 kadın için endometrium kanseri oranı 27.9 olup 5 yıllık sağkalım ise %82.5’dir [29]. 2021 yılında ABD’de yaklaşık 66750 yeni vaka olması öngörülmektedir [29]. Bu vakalar arasından yaklaşık 12940 hastanın mortal seyretmesi öngörülmektedir [29]. Endometrium kanseri ABD’de ki tüm kanser vakalarının %3.5’u oluşturmaktadır [29].



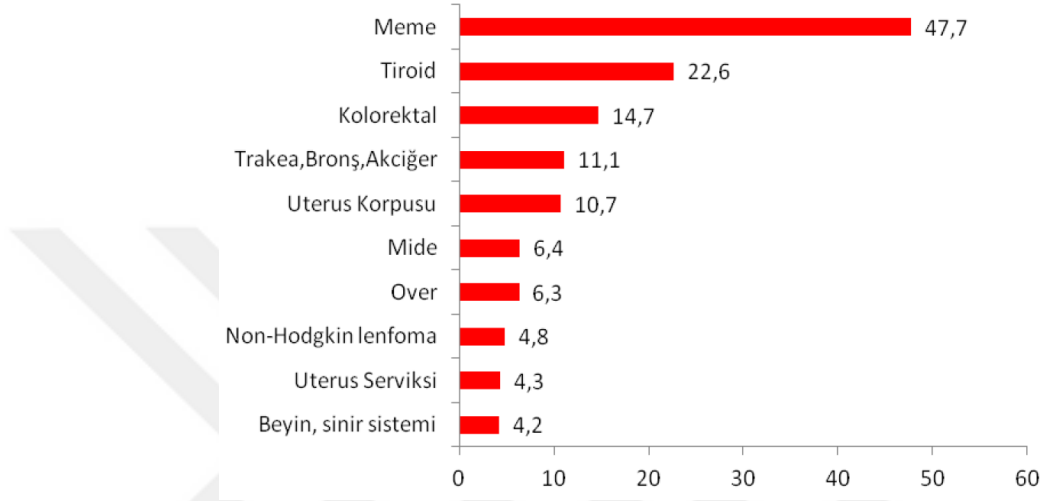
Şekil 4. SEER verilerine göre 2021 yılında tahmini EK vakası ve EK'ya bağlı ölüm sayısı [29]

Endometrium kanseri en sık 55-64 yaşları arasında görülürken en sık tanı alma yaşı 63'dür [29].



Şekil 5. SEER verilerine göre 2014-2018 yılları arasında tanı almış EK'li hastaların yaşa göre dağılımı [29]

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ise endometrium kanserinin ülkemizdeki insidansı 100.000’de 9.8’dir [3]. Türkiye’de yıllık yeni tanı konan vaka sayısı 5500 iken hastalıktan kaybedilenlerin sayısı 1000 civarındadır [3]. Endometrium kanseri kadınlarda görülen en sık 5. kanserdir [3]. Jinekolojik kanserler arasında ise en sık görülen kanser türüdür [3].

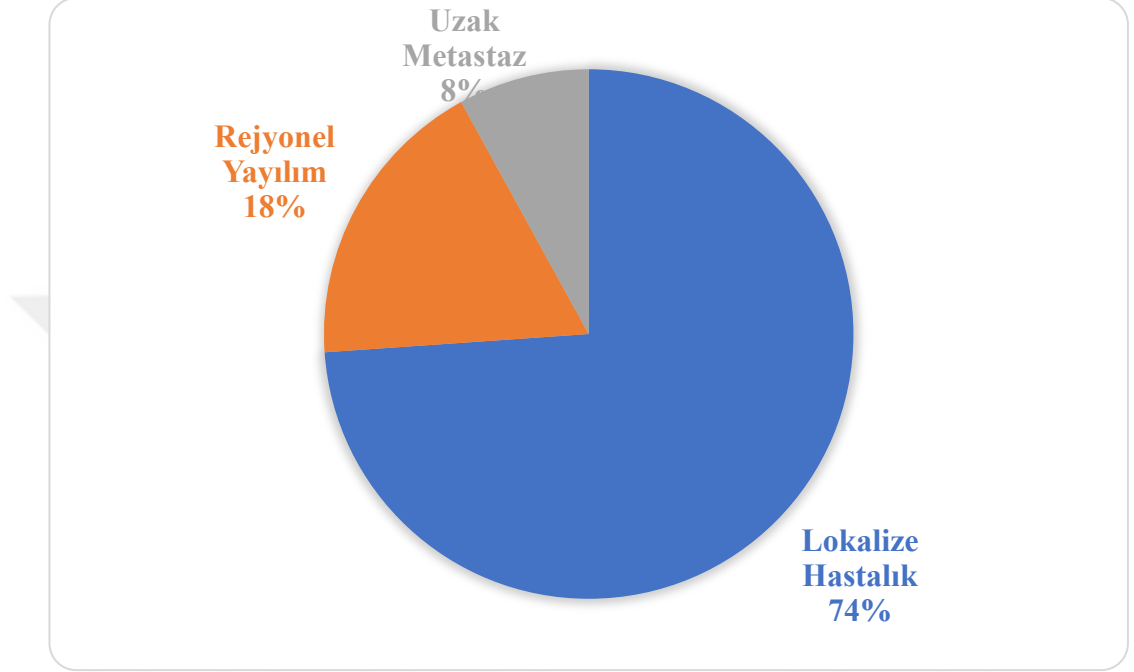


Tablo 4. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) [3]

	Türkiye	Dünya	Batı Asya	Orta ve ABD Doğu Avrupa	
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Kolorektal	Uterus Korpusu	Kolorektal
4	Akciğer	Uterus Serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus Korpusu
5	Uterus Korpusu	Tiroit	Uterus Korpusu	Uterus Serviksi	Deri Melanomu

Tablo 5. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserın Dağılımı [3]

Hastalar en fazla 60-69 yaş aralığında tanı alır [3]. Tanı anında hastaların %73.9'unda hastalık lokalize, %18.1'nde reilyonel yayılım mevcut olup uzak metastaz ise sadece %8 hastada vardır [3].



Şekil 6. Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığı verilerine göre endometrium kanserinin tanı anında evrelere göre dağılımı

Endometrium kanserinin yaklaşık %75-80'ni oluşturan en sık görülen tipi endometrioid tip endometrial karsinom karşılanmamış östrojene maruz kalmış daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir [27]. Obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon diğer risk faktörleridir [27]. Semptomların erken dönemde ortaya çıkmasından ötürü tip 1 endometrial karsinomlar iyi prognozludurlar [30]. Tip 2 endometrium kanseri ise vakaların yaklaşık %20-25'ni oluşturmaktadır [27]. Tip 2 kanserler yüksek dereceli ve erken evrede bile hem agresif seyreder hem de tekrarlama olasılığı yüksektir [30, 31].

2.5.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

En önemli prognostik faktörler tümör evresi, histolojik derecesi ve miyometrial invazyon derinliğidir [5]. Ek faktörler ise yaş, histolojik tipi, peritoneal sıvı, LVSI, progesteron reseptör pozitifliği, menopoz durumu ve uterusun boyutudur [5].

2.5.2.1. Östrojen Maruziyeti

2.5.2.1.1. Karşılanmamış Östrojen Hormon Tedavisi

Östrojen tedavisi postmenopozal kadınlarda menopoz semptomlarını azaltmak için kullanılıyordu [32]. Östrojen tedavisi sonrası kadınlarda menopoz yaşını geciktirmesi ve endometrial kanser riskinde beş kat artması sonucu bu tedavi yöntemi artık kullanılmamaktadır [32]. Woodruff ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 1 yıl boyunca östrojen verilen grupta yüzde 20 oranında endometrial hiperplazi geliştiği ortaya çıkmıştır [33]. Östrojen tedavisinin tek başına kullanımı endometrial kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir [34]. Doherty ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 5 yıldan fazla östrojen artı sıralı progesteron tedavisi kullananlarında endometrial kanser geliştirme riskinin 2 kat arttığı kombine östrojen progesteron tedavisi alanların ise endometrial kanser riskinde azalma olduğunu göstermişlerdir [35]. Karşılanmamış östrojenin oluşturduğu endometrial kanser riskinin 10 yıldan fazla devam ettiği düşünülmektedir [36].

2.5.2.1.2. Tamoksifen

Tamoksifen kadının menopoz durumu ve dokudaki strojen konsatrasyonuna göre hem agonist hemde antagonist etki yapabilen östrojen reseptör modülatörüdür [37]. Postmenopozal kadında vajinal epitel, endometrium ve miyometrium üzerine agonistik etkisi vardır [37]. 5 yıl kullanımında endometrial kanser riskinde 2-3 kat artış gözlenmektedir [37]. Premenopozal kadınlarda ise antogonistik etki göstermektedir [37]. Tamoksifen kullanımı endometrial proliferasyon, endometrial hiperplazi, endometrial polip oluşumu, invaziv karsinom ve uterin sarkoma neden

olabilmektedir [38]. Premenopozal dönemde tamoksifen kullanımında kanser vakası bildirilmemiştir [38]. ACOG tarafından tamoksifen kullanan hastalara ekstra tarama önerilmemektedir [38]. Rutin muayenelerine devam etmeleri ve ilaç konusunda iyi bilgilendirilmeleri önerilmektedir [38].

2.5.2.1.3. Endojen Östrojenler

Endojen östrojen yüksekliğinde endometrium kanseri görülme riski de artmaktadır [39]. Endojen östrojeni arttıran durumlar; obezite, östrojen salgılayan over tümörleri, kronik anovulasyondur [39].

2.5.2.2. Obezite

Artmış vücut kitle indeksi endometrial kanser riskini arttırmaktadır [40]. Obez kadınlardaki adipoz dokuda bulunan androjenler östrona çevrilmesi sonucunda vücuttaki östron miktarı artmaktadır [41]. Artmış östron miktarına bağlı olarak endometrium stimülasyonu sonucunda obezite de endometrial kanser riski artmaktadır [41]. ABD’de endometrial kanserlerin %57’sinin aşırı kilolu veya obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [42]. AICR tarafından yapılan 26 çalışmada artan her 5 birimlik vücut kitle indeksi için endometrial kanser riskinde %50 artış tespit edilmiştir [42]. Obeziteye bağlı oluşan endometrial kanserler genellikle tip 1 endometrioid karsinomlardır [42]. Yapılan bir çalışma da vücut kitle indeksinde her 2kg/m²’lik artış için tip 1 endometrium kanserinde ki risk artışı 1.20’ken tip 2 endometrium kanseri için risk artışı 1.12 olduğunu gösterilmiştir [43].

2.5.2.3. Kronik Anovulasyon

Östrojenle uyarılan endometriumun düzenlenmesi ve farklılaşması progesteronlar tarafından yönetilmektedir [44]. Yetersiz progesteron nedeniyle uyarılmayan endometrium sonucunda kronik anovulasyon oluşur ve kronik östrojen üretimi sürekli hale gelmektedir [44]. Sürekli östrojen üretimi ile proliferasyon devamlı hale gelir [44]. Östrojenin de artmış olması endometrial kanser için risk oluşturmaktadır [44]. Menopoz geçişi ve polikistik over sendromu gibi

karşılanmamış östrojenin arttığı durumlarda endometrial kanser gelişme riski artmaktadır [45].

2.5.2.4. Erken Menarş ve Geç Menopoz

Erken menarş ve geç menopoz nedeniyle menstrüel siklus sayısının artmasından ötürü karşılanmamış östrojene maruziyetin artması nedeniyle endometrium, over ve meme kanserinde risk artışı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [32]. Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada menarş yaşının 12 ve daha küçük olan grubun 17 ve daha yüksek olan gruba göre %45 oranında endometrium kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir [46]. Aynı çalışmada geç menopoza giren kadınların da endometrium kanseri açısından daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir [46].

2.5.2.5. Nulliparite

Gebelik yüksek progesterin seviyeleriyle karakterize olduğundan ve gebelik olmaması durumunda östrojene maruziyet artacağından nulliparite de endometrial kanser riski artmaktadır [47]. Endometrial kanser epidemiyolojisi konsorsiyumundaki(E2C2) bulunan yaklaşık 50000 kadın ile yapılan çalışmada her ek gebeliğin endometrial kanser riskinde daha fazla azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir [48].

2.5.2.6. Diyabet

Diyabet hastası olan insanlarda kanser riskinin sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmektedir [49]. Tip 2 diyabet kolon, pankreas, endometrium ve meme kanseri riskini yükseltirken tip 1 diyabet ise mide, pankreas ve endometrium kanser riskini yükseltmektedir [49]. Diyabetin endometrium kanserini arttırdığı konusunda hakim olan kuram; düşük progesteron düzeyleri ile birlikte yüksek seviyede olan östrojen hormonun etkisine bağlı endometrium kanser riskinin artmasıdır [49]. Diyabet mellitusu olan kadınlarda

endometrium kanseri gelişme riskinin sağlıklı popülasyona göre 2 kat fazla olduğu görülmüştür [49].

2.5.2.7. Genetik Faktörler

Endometrium kanserinde patogeneze bakıldığında çoğu vakanın sporadik olduğu görülmektedir [50]. Öte yandan herediter endometrium kanseri iki hastalıkla ilişkilendirilmiştir [50]. Bunlar Lynch sendromu ve Cowden sendromudur [50].

Cowden Sendromu: Otozomal dominant geçişi olan çoklu hamartomlar ve yüksek oranda meme, tiroid, böbrek ve endometrium kanser riskiyle ilişkilidir [50]. Cowden sendromlarının yaklaşık %80'nde PTEN gen mutasyonu raporlanmıştır [50]. Tan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada klasik Cowden sendromu vakalarında 3042 hastada yaklaşık %25'lik bir PTEN gen pozitifliği olduğunu açıklamışlardır [51]. Endometrium kanseri son çalışmalar sonucunda Cowden sendromunun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir [50]. Yapılan çalışmalarda PTEN gen mutasyonu olan Cowden sendromlu hastalarda yaşam boyu yaklaşık %28 ihtimalle endometrium kanseri gelişme riski bulunmaktadır [52].

Lynch Sendromu: Kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser adıyla da bilinmektedir [53]. PMS2, MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerinde yanlış eşleşme sonucu bir germline mutasyonu vardır [53]. Lynch sendromunda başta kolorektal kanser olmak üzere endometrium, over, mide, böbrek, pankreas, beyin ve deri kanserleri olmak üzere birçok kanser türü daha fazla gözükmemektedir [54]. Lynch sendromu endometrium kanseri vakalarının yalnızca %6'sından sorumludur [54]. Lynch sendromuna sahip kadınlarda ek sık ekstrakolonik belirtisi endometrium kanseridir [14]. Endometrium kanserinin Lynch sendromlu kadınlarda görülme olasılığı hayat boyu %40 ile %60 arasındadır [53]. Dunlop ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada Lynch sendromuna sahip kadınlarında hayat boyu endometrium kanseri riskinin kolorektal kanser riskinden yaklaşık %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir [55]. Lynch sendromunda endometrium kanseri gelişme yaş aralığı normal popülasyona oranla daha erkendir ve en sık premenopozal dönemde görülmektedir [54].

BRCA 1 başta olmak üzere BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcılarında endometrial kanser riskinde artmış risk mevcuttur [56].

Birinci derece akrabalarda endometrial kanser olan kadınların endometrium kanserine yakalanma ihtimalinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir [57]. Ancak aile öyküsü endometrium kanseri için tam bir risk faktörü değildir [57].

2.5.2.8. Irk

SEER programından 1992 ile 2008 yılları arasından alınan verilere göre siyah kadınlar için %23 daha düşük endometrium kanser riski olduğu bildirilmiştir [58]. Beyaz kadınlarda en sık alt tip ise endometrioid karsinom olduğu ortaya çıkmıştır [58]. Siyahi kadınlarda ise endometrium kanserinin tip 1 dışı olan türlerinin görülme insidansı beyaz kadınlara oranla daha yüksek çıkmıştır [58].

2.5.3. Koruyucu Faktörler

2.5.3.1. Sigara

Yapılan çalışmalar sigara içiminin pankreas, serviks ve mesane kanserleri de dahil olmak üzere solunum yolları dışında ki kanserlerinde risklerini arttırmış olmasına rağmen sigara içiminin endometrial kanser riskini azaltıcı etkisi mevcuttur [59]. Sigaranın endometrium kanseri riskini azaltmasında antiöstrojenik etkisinden dolayı vücuttaki düşük östrojen düzeyine bağlı olarak endometrium kanserinde koruyucu olduğu düşünülmektedir [59].

2.5.3.2. Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontrasepsiyon (OKS) kullanımı ABD’de en yaygın olarak kullanılan doğum kontrol yöntemidir [60]. OKS yönteminin önemli yan etkileri mevcuttur [60]. Başlıca venöz tromboembolik hastalık, inme ve miyokard enfarktüsüdür [60]. Meme ve serviks kanserinin riskini de arttırırken endometrium, kolorektal ve over kanserlerinde koruyucu etkisi vardır [60]. Uzun süreli OKS kullanımının %34 endometrium kanser riskini azalttığı gösterilmiştir [61]. OKS kullanımı sonrası riskteki azalma yaklaşık 20 sene devam etmektedir [60].

2.5.4. Patogenez

Endometrium kanseri histolojik olarak 2 ayrı patogenez modeliyle karakterizedir [14]. Tip 1 düşük dereceli ve östrojenle ilişkili endometrioid karsinomlardır ve genellikle endometrial hiperplazi zemininden gelişmektedir [30, 62]. Tüm endometrial kanserlerinin yaklaşık %80'i de endometrioid tiptedir [30]. Tip 2 ise endometrioid olmayan, genellikle seröz ve berrak hücreli karsinomlardır [62]. Tip 2 endometrium kanseri genellikle postmenopozal kadınlarda gözüktür ve öncü lezyonları yoktur [62]. Karşılanmamış östrojenler ile ilişkileri bulunmamaktadır [62].

PTEN mutasyon yada delesyonu tip 1 endometrium kanserinde görülen en sık anormalliklerdendir [63]. Ayrıca tip 1 endometrium kanserinde β -katenin ve K-ras mutasyonları da izlenmektedir [64]. P53 aşırı ekspresyonu, ki-67 ekspresyonu ve TP53 mutasyonları tip 2 endometrium kanserinde görülmektedir [65]. P16 pozitifliği de seröz karsinomların yaklaşık %82'sinde görülmektedir [64].

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Yaş	45-55	55 ve sonrası
İrk	Beyaz	Siyah
Karşılanmamış Östrojen	Var	Yok
Menopoz Durumu	Premenopozal	Postmenopozal
Hiperplazi Varlığı	Var	Yok
Grade	Genellikle 1	3
Miyometrial İnvazyon Varlığı	Yok	Var
Histolojik Tip	Endometrioid	Seröz-Berrak Hücreli
ER/PR Varlığı	Var	Yok
Ki-67 Varlığı	Yok	Var
Mutasyonlar	PTEN, K-ras, β -katenin	p53, Ki-67, P16
Prognoz	Stabil	Agresif

Tablo 6. Endometrium Kanserinde Tip 1-2 Ayırıcı Özellikler

2.5.5. Tarama

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde en sık 2. jinekolojik kanserdir [1]. Yıllar içerisinde endometrium kanser insidansının artacağı tahmin edilmektedir [29]. Buna rağmen şuan için endometrium kanseri için ikna edici herhangi bir tarama programı bulunmamaktadır [66]. Endometrium kanserinden korunmada en büyük etki postmenopozal kanama hakkında kadınların bilgilendirilmesiyle elde edilebileceği düşünülmektedir [67]. Sadece Lynch sendromu riski olan kadınlar haricinde asemptomatik olan kadınlarda taranmasını destekleyen hiçbir kanıt bulunmamaktadır [68].

2.5.6. Tanı

Anormal uterin kanama endometrium kanserinin en sık semptomudur [30]. Postmenopozal kadınlarda vajinal kanama genellikle atrofik endometrium zemininden gelişmektedir [69]. Postmenopozal kanamaların yaklaşık %14'ü endometrium kanseri nedenlidir [69]. Aynı zamanda postmenopozal kanama endometrium karsinomu olan postmenopozal kadınların %90'nda görülmektedir [69]. Premenopozal kadınlarda uzamış menstrüasyon yada ara kanama öyküsü mevcutsa endometrium kanseri açısından yüksek şüphayle devam ederek bu şekilde semptom veren diğer benign hastalıklarda değerlendirilmelidir [14].

Endometrium kanseri tanısı koymadan önce hastadan öykü, fizik muayene ve endometrial örnekleme yapılarak tam bir değerlendirmeye sahip olmak gerekmektedir [7]. Cerrahi hastanın durumu, kanserin histolojisi ve derecesine göre belirlenmektedir [7]. Metastazdan şüpheleniliyorsa tümör markerları ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir [7].

Endometrium kanserinde tanı iyi alınmış bir öykü, pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsi ile konmaktadır [30]. Endometrium kanseri histolojik bir tanı olduğundan mutlaka endometrial biyopsi yapılmalıdır [30].

2.5.6.1. Pelvik Muayene

Muayeneye dış genital organlardan başlanmalı, spekulum muayenesi sonrası bimanuel muayene ile sonlandırılmalıdır. Erken evre de spekulum muayenesiyle bir patoloji görülemeyebilir fakat bazı hastalar şikayetleri uzun süreler devam etmesine rağmen sağlık kuruluşuna başvurmamaktadır. Bu hastalarda ilerlemiş hastalıkta uterus büyüyüp pelvik bası ve ağrıya neden olabileceğinden tanı koymaya yardımcı olacaktır. Evre 1 endometrial kanserde bimanuel muayene de %4 palpasyon mevcutken evre 2’de şüpheli palpasyon oranı %42 olduğu bildirilmiştir [70].

2.5.6.2. Papanicolau Testi

Serviko-vajinal sitoloji(pap smear testi) serviks kanseri tarama yöntemidir [71]. Gelişmiş ülkelerde serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde azalma organize şekilde yapılan pap smear testi ile olmuştur [71]. Buna karşın pap smear testi endometrium kanserini tespit edememektedir [72]. Serviks ve uterusun anatomik bütünlüğü nedeniyle pap smear testinde endometriuma ait patolojik hücreler görülmesi halinde endometrium kanseri düşünülmelidir [72]. Geldenhuys ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada histolojik olarak endometrial adenokarsinom tanısı almış hastaların %22’sinde pap smear sonuçlarında pozitif bulgular olduğu görülmüştür [73].

2.5.6.3. Endometrial Örnekleme

Endometrial biyopsi poliklinik şartlarında anestezi gerektirmeden yapılabilen bir yöntemdir. Endometrium kanserinin tanısı histolojik bir tanı olduğundan tanı için pipelle biyopsi tercih edilmelidir [30]. Pipelle ile yapılan biyopsinin yapılan meta analizler sonucunda duyarlılığı %81-99 ve özgüllüğü yaklaşık olarak %99 olarak gösterilmiştir [30]. Endometrial biyopsi sonucu endometrial karsinom gelen hastaların sonrasında histerektomi materyalleri de incelenmiş ve yaklaşık %90 oranında tanı da korelasyon olduğu görülmüştür [74]. Aynı çalışmada preoperatif patoloji tanısı endometrioid karsinom evre 1 olan hastaların postoperatif histerektomi

materyallerinde evre 2 ve fazlası saptanma oranı çok düşük olduğu gösterilmiştir [74].

2.5.6.4. Transvajinal Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) kolay ulaşılabilirliği, maliyetinin düşük olması ve yüksek duyarlılığı nedeniyle endometrium kanserinde tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir [68]. TV-USG ile endometrial kalınlık ölçölmektedir [68]. ACOG’a göre postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın 4 mm. ve daha az olması gerekmektedir [68]. Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık için net bir fikir birliği olmamakla birlikte 10 mm. ve daha az olması gerektiği öne sürölmüştür [68]. Normal endometrial kalınlığa rağmen devam eden kanama varlığında tüm hastalardan endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir [68].

2.5.6.5. Laboratuvar Testleri

Endometrium kanserinin değerlendirilmesi için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır [68]. CA-125 düzeyinin ölçümü endometrium kanserinin adneksiyel tutulumu için öngörüş olması açısından istenebilir (74). Yapılan çalışma CA-125 düzeyinde yüksekliğin adneksiyel tutulumu öngörme de %85 duyarlılık %84’de özgülüğü olduğunu ortaya koymuştur [75]. Aynı zamanda CA-125 postop takipte kullanılmaktadır [14].

2.5.6.6. Görüntüleme Yöntemleri

Endometrium kanserinde preoperatif gerekli olan tek görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir [14]. Kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri cerrahi hazırlığa yöneliktir [14].

MR yumuşak dokuyu en iyi gösteren görüntüleme yöntemi olduğundan preoperatif olarak tercih edilmektedir [76]. Pelvik kitlelerin gösterilmesinde ve evrelendirmede kullanılmaktadır [76]. MR miyometrial invazyonu, servikal stromal invazyonu, adneksiyel bölgeye yada parametrial tutulumu göstermede ve lenf nodu tutulumunu göstermede kullanılmaktadır [76].

Bilgisayarlı tomografi endometrial karsinomun ilk tanısında kullanılmamaktadır [76]. Bilgisayarlı tomografi miyometrial invazyonu ve servikal stromal invazyonu değerlendirme de düşük sensivite ve spesifiteye sahiptir [76]. Ancak ekstrauterin yayılımı, lenfadenopatiyi ve pelvis harici metastatik hastalığı değerlendirme de faydalıdır [76].

2.5.7. Endometrium Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması

Endometrium kanserinin sınıflandırması WHO tarafından 2003 yılında düzenlenmiştir [14]. Bu düzenleme tablo 7’de gösterilmiştir.

1 Endometrioid Adenokarsinom

- Skuamöz farklılaşmalı tip
- Villoglandüler tip
- Sekretuar tip
- Silyalı tip

2 Müsinöz Karsinom

3 Seröz Karsinom

4 Berrak Hücreli Karsinom

5 Squamöz Hücreli Karsinom

6 Transizyonel Hücreli Karsinom

7 Mikst Hücreli Karsinom

8 Andiferansiye Karsinom

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre Endometrium Kanseri Sınıflandırması [14]

2.5.7.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomların yaklaşık %80’i endometrioid tiptedir [77]. Endometrioid karsinom genellikle premenopozal kadınlarda görülmektedir [78]. Genellikle karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplaziyle ilişkilidirler [78]. Endometrioid karsinomlar genel olarak düşük derecelidirler [77]. Karakteristik olarak normal endometriuma benzeyen glandlar içermektedir [78]. Glandüler bileşen azalıp solid kümeler ile yer değiştirdiğinde tümör yüksek derece olarak

sınıflandırılmaktadır [78]. Derecelendirme için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun 2003 yılında yayınladığı 3 basamaklı olan sistem kullanılmaktadır [14]. Endometrium kanserinde derecelendirme histoloji ve nükleer özelliklere göre yapılmaktadır [14]. Histolojik grade solid alanların değerlendirilmesine göre yapılmaktadır [14]. Grade 1 tümörler genellikle iyi prognoza sahiptir [14]. Grade 2 tümörler orta seviye de bir prognoza sahipken grade 3 tümörler genellikle kötü prognoza sahip olup miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı ihtimali de artmaktadır [14].

Grade 1	Solid patern %5'in altındadır.
Grade 2	Solid patern %6 ile %50 arasındadır.
Grade 3	Solid patern %50'nin üzerindedir.

Tablo 8. FIGO sistemine göre endometrium kanseri histolojik grade sınıflandırması [14]

Nükleer derecelendirme de FIGO sistemine göre yapılmaktadır [79]. Nükleer değerlendirme ise nükleer boyut ve şekile göre yapılmaktadır [79]. Nükleer atipi varlığı dereceyi 1 basamak yükseltmektedir [79].

Grade 1	Nükleer şekil ve boyutta minimal varyasyon vardır.Nükleus yok yada göze çarpmamaktadır.
Grade 2	Nükleer şekil ve boyutta orta derecede varyasyon vardır.Belirgin nükleus mevcuttur.
Grade 3	Nükleer şekil ve boyutta belirgin varyasyon mevcuttur.Nükleuslar çok belirgindir.

Tablo 9. FIGO sistemine göre endometrium kanseri nükleer grade sınıflandırması [79]

Endometrioid karsinomun karakteristik görüntüsüne rağmen değişik şekiller göstermektedir [78]. Bunlar squamöz farklılaşmalı, villoglandüler, sekretuar ve silya hücreli varyantlardır [78]. Bu varyantlarda tümörlerin davranışları klasik endometrioid adenokarsinomun davranışı gibidir [78]. Seröz ve berrak hücreli

karsinom birçok kesim tarafından yüksek dereceli tümör olarak kabul edilmektedir [80].

2.5.7.2. Müsinöz Karsinom

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır [81]. Tümör en az %50 müsinöz farklılaşma içermektedir [81]. Tümörün geri kalanı endometrioid morfoloji göstermektedir [81]. Bu tipin hemen hemen hepsi iyi prognozlu ve düşük derecelidir [81]. Endoservikal epitel alt uterin segmentle birleştiği için bu tümörde primer servikal adenokarsinom ayrımı yapmak güç olabilmektedir [81]. Bu ayrımı yapmak için immün boyama yada MRG yardımcı olabilir [81]. Xiong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada müsinöz adenokarsinomda yüksek oranda K-ras mutasyonu olduğu görülmüştür [82].

2.5.7.3. Seröz Karsinom

Endometrial karsinomların yaklaşık %5'ni oluşturmaktadır [83]. Endometrioid karsinomun aksine oldukça agresif seyreden ve atrofik endometrium zemininden kaynaklanan tip 2 endometrial kanserdir [14, 83]. Seröz adenokarsinom erken evrelerde bile yüksek rekürrens ve mortalite ile karakterizedir [84]. Miyometrial invazyon yokluğundan yada minimal invazyon varlığında bile lenfovasküler invazyon yapma ve peritoneal yapılara metastaz yapma eğilimindedir [85]. Klinik olarak da ovaryan karsinoma benzemektedir [84]. Seröz karsinomun tipik olarak belirgin nükleer atipi gösteren kompleks papiller büyüme şekli olduğundan uterin papiller seröz karsinom olarak da isimlendirilmektedir [14]. Hastaların yaklaşık %30'nda psammoma cisimcikeri gözükmemektedir [14]. Seröz adenokarsinomda p53 mutasyonu ve HER-2/neu gen amplifikasyonu sıklıkla izlenmektedir [85]. p53 mutasyonu vakaların %90'nda mutasyona uğramış şekilde izlenmektedir [85].

2.5.7.4. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır [86]. Berrak hücreli karsinom sıklıkla ekstrapelvik bölgelerde daha sık relaps göstermektedir [87]. Kötü prognoz ile karakterizedir [87].

2.5.7.5. Squamöz Hücreli Karsinom

Squamöz hücreli adenokarsinom tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır [88]. Goodman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada squamöz hücreli adenokarsinomlarının neredeyse tamamı postmenopozal izlenmiş olup en sık görülen semptomun postmenopozal kanama olduğu izlenmiştir [89]. Pyometra ve nulliparite ise diğer predispozan faktörler olarak izlenmektedir [89]. Squamöz hücreli karsinom tanısının endometriuma ait olduğunu göstermek için servikal squamöz hücreyle bağlantısının olmaması gerekmektedir [90].

2.5.7.6. Transizyonel Hücreli Karsinom

Transizyonel hücreli karsinom endometrial kanserler içerisinde en nadir görülen alt tiplerden biridir [91]. Literatürde sadece birkaç vaka bildirilmektedir [91].

2.5.7.7. Mikst Hücreli Karsinom

Yüksek ve düşük dereceli karsinomların bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır [92]. Minör bileşen tüm bileşenin en az %10'nu temsil etmesi gerekmektedir [92]. Tip 2 karsinom %25'den fazla olması durumunda kötü prognozla ilişkilidir [92].

2.5.7.8. Andiferansiye Karsinom

Histolojik olarak hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen nadir görülen endometrial kanser alt tipidir [93]. Tümöral hücreler nükleer atipi içeren pleomorfik hücreler içermektedir [93]. Prognozu kötüdür [93].

Histolojik Tip	Yüzdesel Dağılım(%)
1 Endometrioid Adenokarsinom	%80
2 Müsinöz Karsinom	%10'dan küçük
3 Seröz Karsinom	%5'den küçük
4 Berrak Hücreli Karsinom	%5'den küçük
5 Squamöz Hücreli Karsinom	%1'den küçük
6 Transizyonel Hücreli Karsinom	%1'den küçük
7 Mikst Hücreli Karsinom	%1'den küçük
8 Andiferansiye Karsinom	%1'den küçük

Tablo 10. Endometrium kanserinin yüzdesel olarak histopatolojik dağılımı

2.5.8. Endometrium Kanseri Evreleme

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilmektedir. FIGO evrelemesi yıllardır uygulanmakta ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını sağlamaktadır [94]. Evreleme 2009 yılında FIGO tarafından belirlenen cerrahi evreleme sistemine göre yapılmaktadır [95]. Endometrium kanserinde evreleme cerrahisi prosedürü total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) ± Pelvik ve/veya Paraaortik lenfadenektomi (LN) standart olarak kabul görmektedir [96]. Peritoneal sitoloji artık cerrahi evrelemeden çıkartılmıştır fakat malign peritoneal sitoloji negatif prognostik faktör olduğundan alınması önerilmektedir [97].

2.5.9. Endometrium Kanseri Yayılım

Endometrial kanser lokal, lenfatik, hematojen ve intraperitoneal dökülme olmak üzere 4 farklı şekilde yayılım göstermektedir [98]. En sık yayılım lokal yayılım şeklinde olmaktadır [98]. Endometrial kanser lokal yayılım ile serviks, vajen, parametrium ve adnekslere olmaktadır [98]. Lenfatik yayılım ise pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır [98]. Hematojen yayılım hastalığın ilerleyen döneminde görülmektedir [99]. En sık akciğer olmak üzere karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze yayılım yapmaktadır [99]. İntraperitoneal dökülme tubal yol ile intraabdominel ve peritoneal sahaya olmaktadır [99].

EVRE ÖZELLİK

1	Tümör uterus korpusuna sınırlı
1A	Miyometriyal invazyon yok ya da ½'den az
1B	Miyometriyal invazyon ½'den fazla
2	Tümör servikal stromayı invaze eder ancak uterus dışına yayılım yoktur
3	Lokal veya bölgesel yayılım
3A	Uterin seroza ve/veya adnekslere yayılım
3B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
3C	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu
3C1	Pelvik lenf nodu tutulumu
3C2	Pelvik lenf nodu tutulumu ile beraber veya tek başına paraaortik lenf nodu tutulumu
4	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası invazyonu ve/veya uzak metastaz
4A	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası invazyonu
4B	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

Tablo 11. Endometrium Kanserin FIGO-2009 Evrelemesi

2.5.10. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın cerrahi evrelemesidir [98]. Evre 1 EK'nde 5 yıllık sağkalım %80-90, evre 2 için ise %70-80'dir [100]. Evreleme ile birlikte EK'da prognozu etkileyen diğer faktörler tablo 12'de gösterilmiştir.

1	Yaş
2	Histolojik Tip
3	Histolojik Grade
4	Miyometrial İnvazyon
5	Alt Uterin Segment Tutulumu
6	İsthmus-serviks Tutulumu
7	Adneksiyel Tutulum
8	Lenfovasküler Saha İnvazyonu
9	Lenf Nodu Metastazı
10	Periton Sitolojisi
11	Tümör Boyutu
12	DNA Ploidisi
13	Moleküler Faktörler
14	Hormon Reseptör Durumu
15	Evre

Tablo 12. Endometrium kanserinde prognostik faktörler [99]

2.5.10.1. Yaş

Yaşlı kadınlar genç kadınlara göre daha kötü prognoza sahip olup daha düşük 5 yıllık sağkalıma sahiptirler [101]. 40 yaş altı kadınlarda tip 1 endometrial kanserin daha sık olduğundan sağkalımın genç kadınlarda daha iyi olduğu gösterilmektedir [101]. 40 yaş üstü kadınlarda seröz karsinom riski artmaktadır [101]. Zaino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ve 5 yıllık sağkalım arasındaki ilişki şu şekilde bulunmuştur [102].

Yaş	Sağkalım Oranı
≤50	96.3
51-60	87.3
61-70	78
71-80	70.7
≥80	53.6

Tablo 13. Endometrium Kanserinde Yaş ve 5 Yıllık Sağkalım Arasındaki İlişki[102]

2.5.10.2. Histolojik Tip

Tip 1 endometrium kanseri endometrial kanserlerin yaklaşık %80'ni oluşturmaktadır [30]. Tip 2 endometrial kanserler ise endometrioid olmayan, genellikle seröz ve berrak hücreli karsinomlardır [62]. Tip 2 endometrial kanserler yüksek nüks ve metastaz riski taşımaktadırlar [62].

2.5.10.3. Histolojik Grade

Histolojik grade endometrium kanserinde prognozun önemli bir göstergesidir [14]. Histolojik grade solid alanların değerlendirilmesine göre yapılmaktadır [14]. Grade 1 tümörler genellikle iyi prognoza sahiptir [14]. Grade 2 tümörler orta seviye de bir prognoza sahipken grade 3 tümörler genellikle kötü prognoza sahip olup miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı ihtimali de artmıştır [14]. Grade 1 ve 2 endometrioid adenokarsinomlar tip 1 endometrial kanserlere dahil edilirken tip 2 endometrial kanserler ise grade 3 endometrioid adenokarsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve yüksek gradeli östrojen bağımlı olmayan kanser tipleridir[103].

2.5.10.4. Miyometrial İnvazyon

Miyometrial invazyon derinliğinin artmasıyla lenfovasküler saha invazyon riski de artmaktadır [104]. Miyometrial invazyon arttıkça da ekstrauterin tutulum ve rekürrens artmakta olup prognoz olumsuz etkilenmektedir [104].

2.5.10.5. Alt Uterin Segment Tutulumu

Alt uterin segment cerrahi evrelemenin bir parçası olmamakla birlikte sağkalım açısından bir risk faktörü olduğuna dair net veriler bulunmamaktadır [105]. Endometrioid tip tümörü olan hastalarda alt uterin segment ile nodal tutulum arasında ilişki olduğu gösterilmektedir [105]. Nodal tutulumla ilişkisi olduğundan alt uterin segment tutulumu olmasının düşük riskli grupta sağkalım açısından negatif etkileri bulunmaktadır [105].

2.5.10.6. İsthmus-Serviks Tutulumu

Uterin isthmus ve serviks tutulumu lenf nodu metastazı ve nüks riskini arttırır ve ekstrauterin yayılım ile ilişkilidir [106]. Servikal stromal invazyon olması pelvik lenf nodu olmak üzere lenfatik yayılım ve rekürrensin öngörücüsüdür [106]. Disaia ve arkadaşlarının evre 1 endometrium kanseri olan hastalarda yaptıkları çalışmada fundusta tümör varlığında nüks oranı %13 görülmüşken alt uterin segment ve servikal gizli tümör varlığında nüks oranı %44 olduğu görülmüştür [106]. Servikal tutulumu olan hastalar yüksek gradeli olup derin invazyon yapan tümöre sahip olma meyilinde olduklarında nüks riskinde artışa sahiptirler [102].

2.5.10.7. Adneksiyel Tutulum

Adneksiyel tutulum gösteren endometrial tümörler nüks açısından yüksek risk sahibidirler [98]. Adneksiyel tutulum varlığında nüks oranı %14'den %38'e yükselmektedir [98]. Genellikle miyometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji ve uzak metastazla ilişkilidirler [98]. Adneksiyel tutulum diğer prognostik faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [98].

2.5.10.8. Lenfovasküler Saha İnvazyonu

Lenfovasküler saha invazyonu ana tümörün dışında endotel kaplı yüzeylerde tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır [107]. LVSİ bağımsız önemli bir prognostik faktördür [108]. Yapılan çalışmalarda erken evre endometrium kanserinde lenfovasküler alan invazyonu %15 olarak izlenmiştir [10]. Grade, miyometrial invazyon arttıkça LVSİ artar [10]. LVSİ evre 1 endometrium kanserinde %2, evre 3 tümörde ise %42 sıklıkla görülür [10]. Yüzeyel miyometrial invazyonda %5, derin myometrial invayonda ise %70 sıklıkta LVSİ görülür [10]. Lenfovasküler saha invazyonu lenfatik tümör metastazıyla doğrudan ilişkilidir [107]. Bu lenf nodu metastaz riski nedeniyle uzak ve paraaortik lenf nodu rekürrenslerde yüksek nüks oranı nedeniyle adjuvan tedaviler bu nüksleri önlemek için hedeflenmektedir [107]. O'Brien ve arkadaşlarının evre 1A iyi diferansiye endometrial kanserli hastalarda

yapmış olduğu çalışmada LVSİ'nun daha yüksek ölüm riskiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [109]. Hanson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise LVSİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'a yakinken LVSİ pozitif olan hastalarda 5 yıllık sağkalımın %64 olduğu görülmüştür [10].

LVSİ ile Lenf Nodu Metastazı İlişkisi					LVSİ ile Sağkalım İlişkisi
LVSİ	Pelvik	Paraaortik	Pelvik + Paraaortik	%	%
Yok	1/63	-	-	1,6	98,9
Hafif	1/13	-	-	7,7	88,6
Ağır	13/27	5/27	2/27	48	55,4

Tablo 14. LVSİ ile Lenf Nodu Metastazı ve Sağ Kalım İlişkisi [110]

2.5.10.9. Lenf Nodu Metastazı

Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür [111]. Klinik olarak evre 1 olan hastaların %10'nda pelvik ve %6'sında paraaortik lenf nodu metastazı olduğu izlenmektedir [102]. Pelvik lenf nodu tutulumu olmadan paraaortik lenf tutulumu çok nadir olup pelvik lenf nodu tutulumu varlığında paraaortik lenf nodu tutulum ihtimali %60'dır [98]. Lenf nodu negatif hastalarda 5 yıllık sağkalım %90'a yakinken lenf nodu pozitif olan hastalarda %54'dür [98]. Zaino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada lenf nodu tutulumu yokluğunda nüks oranı yaklaşık %11 olduğu, pozitif varlığında ise %56 olduğu bildirilmektedir [102]. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) prognozu belirlemede en önemli faktörün paraaortik lenf nodu metastazı varlığı olduğunu bildirmektedir [98].

2.5.10.10. Periton Sitolojisi

Periton sitolojisi 2009 yılında FIGO tarafından cerrahi evreleme sisteminden çıkarılmış olmasına rağmen cerrahın takdirine bağlı olarak alınmaya devam edilmektedir [112]. 50 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede periton sitolojisinin pozitiflik oranını %11 olarak bildirilmektedir [113]. Pozitif peritoneal sitolojinde ekstrauterin hastalık insidansı ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir [113]. Düşük risk grubunda olan hastalarda pozitif peritoneal sitoloji varlığı %4 görülürken yüksek risk grubu hastalarda nüks oranı %32 olduğu bildirilmektedir [113]. Pozitif peritoneal sitoloji bağımsız bir prognostik faktör olmamakla birlikte pozitifliğinde diğer kötü prognostik faktörlerin gücünü arttırmaktadır [112].

2.5.10.11. Tümör Boyutu

Endometrial kanserde tümör boyutu bağımsız bir faktördür [114]. Schink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada evre 1 endometrial kanser vakalarında tümör boyutu <2 cm. olduğunda lenf nodu metastazı riski %4, >2 cm. olduğunda risk %15 ve uterin kaviteyi tamamen doldurduğunda lenf nodu metastazı riski %35 olduğu görülmüştür [114]. 5 yıllık sağkalım tümör boyutu <2 cm. olduğunda %98, >2cm olduğunda %84 ve uterin kaviteyi tamamen doldurduysa %64 olarak bildirilmektedir [114].

2.5.10.12. DNA Ploidisi

Dna plöidisi endometrial kanserde bağımsız bir risk faktörüdür [115]. Düşük riskli kabul edilen evre 1 endometrium kanserli hastalar arasında yüksek riskli hastaları belirleyebilmektedir [115]. 217 hasta ile yaptıkları çalışmada rekürres oranı diploid tümörler için %2.7 iken anöploidi tümörler için %21.2 olarak bildirilmektedir [115]. Plöidi nüksüz 5 yıllık sağkalım oranı %96 olarak bildirilmiş, anöploidi tümörlü hastalar için bu oran %75 olarak bildirilmektedir [115].

2.5.10.13. Moleküler Faktörler

Endometrium kanseri diğer epitelyal maligniteler gibi onkojenler, tümör baskılayıcı genlerde veya DNA onarımında yer alan genetik değişikliklerin birikmesinden kaynaklanmaktadır [116]. Tip 1 ve 2 endometrium kanserinde yer alan moleküler anormallikler birbirinden farklıdır [116]. Tip 1 endometrial kanserlerinin %25-30'nda mikrostallet instabilite, %37-61 arasında PTEN mutasyonları, %10-30 arasında k-RAS mutasyonları %25-38 arasında ise β -katenin mutasyonları bulunmaktadır [116]. Tip 2 endometrial kanserler ise 2 farklı yol izleyerek gelişebilmektedirler [116]. Bunlardan birincisi de novo, p53 mutasyonlarıyken diğer yol ise hücrel heterozogitesinin kaybıdır [116].

2.5.10.14. Hormon Reseptör Durumu

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %70'i klinik olarak daha iyi seyreden endokrin tedaviye daha iyi yanıt veren östrojen ve progesteron eksprese eden tümörlerdir [117]. Endometrium kanserinde östrojen reseptör (ER) ve progesterone reseptör (PR) pozitifliği daha uzun sağkalımla ilişkilidir [118]. ER kaybının kötü prognoz belirtisi olduğu bildirilmektedir [118]. Endometrium kanseri metastazı varlığında bile reseptör pozitifliği prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir [118].

2.5.11. Endometrium Kanserinde Risk Sınıflaması

Hastalığın sürekliliğini ve nüksünü önlemek, hasta yönetimine katkı sunmak amacıyla GOG tarafından belirlenmiştir [119]. İlk sınıflandırma eski bir klinikopatolojik bir çalışmadan sonra belirlenmiştir(GOG-33) [119]. Grade 3-4 olan, LVSİ olan, 1/3'den fazla miyometrial invazyonu olan, servikal veya adneksiyel tutulumu olan ve ileri yaş olan hastalar yüksek riskli grup olarak belirlenmiştir [119]. Daha sonraki GOG-99 çalışmasında risk sınıflaması revize edilmiştir [119]. Hastalar düşük, yüksek-orta ve yüksek olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır [119]. Yüksek-orta riskli grup; 70 yaş üzeri artı 1 risk faktörü, 50 yaş üzeri artı 2 risk faktörü veya herhangi bir yaşta 3 risk faktörü bulunması şeklinde tanımlanmıştır [119]. Risk

faktörleri artan yaş, grade 2-3 tümör, LVSI bulunması ve 1/3'den daha fazla miyometrial invazyon varlığıdır [119]. Geriye kalan tüm hastalarda düşük risk olarak sınıflandırılırlar [119].

Risk Grubu	Özellikler
1 Düşük Risk	Evre 1A Grade 1-2 Uterusa sınırlı hastalık
2 Orta Risk	Okült servikal invazyon MI>%30 LVSI pozitif Grade 2-3
3 Yüksek-Orta Risk	>70 yaş + 1 risk faktörü 50-69 yaş + 2 risk faktörü Herhangi bir yaşta 3 risk faktörü
4 Yüksek Risk	Servikal yada adneksiyel tutulum Evre 3-4 hastalık Papiller seröz veya berrak hücreli karsinom

Tablo 15. Jinekolojik onkoloji grubuna göre endometrium kanserinde risk sınıflandırması[119]

2.5.12. Endometrium Kanserinde Tedavi

2.5.12.1. Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinin tedavisi cerrahidir [31]. Endometrium kanserinin cerrahisinde genellikle medyan insizyon tercih edilmektedir [31]. Önerilen standart prosedür histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir [31]. Karnın açılması ile periton yıkamalarının alınıp batın içerisi içeriğinin dikkatlice incelenmesini içermektedir [31]. Peritoneal sitoloji eskiden evrelemenin bir parçası olsada son FIGO evrelemesinde prosedürden çıkarılmıştır [112]. Buna rağmen peritoneal sitoloji alınıp alınmaması cerrahin takdirine bağlıdır [112]. Peritoneal sitolojinin pozitif olması prognostik öneme sahip olması nedeniyle alınması önerilmektedir [120]. Peritoneal

çıkamaz, adneksler, omentum ve karaciğer dikkatle incelenmeli ve palpe edilmelidir [31]. Son çalışmalarda laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi (LVAH) veya total laparoskopik histerektomi (TLH) arasında major komplikasyon olarak belirli bir fark bildirilmemektedir [31]. Aynı zamanda laparoskopik cerrahi işlemler daha az hastanede kalış süresi, daha az aljezi, daha az majör cerrahi risk ve daha hızlı iyileşme ile ilişkilidir [31]. Laparoskopik cerrahinin yüksek riskli endometrial kanserde de güvenli olduğu bildirilmektedir [121]. Erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri tartışmalıdır fakat lenfadenektomi FIGO evrelemesi nedeniyle zorunlu kılınmaktadır [31, 122]. Endometrium kanserinde grade 1 ve 2 endometrioid karsinom olumlu prognoza sahip olup erken dönemde tanı almaktadır [120]. Seröz ve berrak hücreli kanserler başta olmak üzere tip 2 endometrium kanseri agresif seyirli ve kötü prognozludur [120]. Bundan dolayı hastaların nüks ihtimalleri tartışılarak kemoterapi yada radyoterapi eklenmektedir [120]. Yüksek riskli endometrium kanseri tedavisinde tek başına histerektomi kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir [120].

2.5.12.1.1. Evre 1 Endometrium Kanseri Cerrahi Tedavi

Evre 1 endometrium kanseri hastalarının büyük bölümü erken dönemde tanı almaktadırlar. Çoğunlukla da belirti vajinal kanamadır [123]. Evre 1 endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri tartışmalı olsa da birçok otorite tarafından hastalığın prognozunu belirleme ve adjuvan tedavi açısından tam bir cerrahi evreleme önemli olduğundan özellikle orta yüksek riskli hastalarda lenfadenektomi yapılması önerilmektedir [120]. 2010 yılında yayınlanan pelvik lenfadenektomi ile pelvik paraaortik lenfadenektomi karşılaştıran prospektif çalışmada pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılan hastalarda genel sağkalımın daha anlamlı olduğu bildirilmektedir [124]. Yapılan bu çalışma yüksek riskli hastaların agresif cerrahiden fayda görebileceğini bildirmektedir [124].

2.5.12.1.2. Evre 2 Endometrium Kanseri Cerrahi Tedavi

Geleneksel yaklaşım histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik lenfadenektomi ± paraaortik lenf nodu diseksiyonundan oluşmaktadır [120]. Bu hasta

grubunda servikal tutulum önemli bir risk faktörüdür. Bu hasta grubunda adjuvan tedavi açısından dikkate alınmalıdır [125]. Evre 2 endometrium kanserli hastalarda adjuvan eksternal radyoterapi ve vajinal brakiterapi artmış hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [126].

2.5.12.1.3. Evre 3 Endometrium Kanseri Cerrahi Tedavi

Evre 3 yeni tanı koyulan hastaların %10-15'ini oluştururken endometrium kanserine bağlı ölümlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır [124]. Cerrahi hastanın durumuna göre planlanmakta olup yüksek genel sağkalım ile ilişkili sitoredüktif cerrahi içermektedir [120]. Önerilen tedavi peritoneal yıkama sıvısı alınması + histerektomi + bilateral salpingooferektomi + pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentum biyopsisidir [120]. Evre 3 endometrium kanserli hastalarda adjuvan tedavinin endike olduğu bildirilmektedir [127]. Cerrahi rezeksiyonu tam olarak yapılamamış olan evre 3 hastalarda ise kemoterapi ile birlikte pelvik radyasyon önerilmektedir [127].

2.5.12.1.4. Evre 4 Endometrium Kanseri Cerrahi Tedavi

Evre 4 endometrium kanserinde optimal tedavi sitoredüktif cerrahidir [124]. Total sitoredüktif cerrahi yüksek sağkalım ile ilişkiliyken suboptimal sitoredüktif cerrahi de morbidite yüksektir [128]. Evre 4 endometrium kanserli 67 hasta ile yapılan bir çalışmada; 50 hastanın tüm makroskopik tümörü çıkarılmış olup 17 hastada optimal sitoredüksiyon sağlanamamıştır [129]. Optimal sitoredüksiyon sonrası 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları %82.2 ve %65.6 olarak bildirilmişken optimal sitoredüksiyonun sağlanamadığı 17 hastada 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları %50.8 ve %40.6 olarak bildirilmektedir [129]. Optimal cerrahi sitoredüksiyon sağlanabiliyorsa sağkalımı arttırmaktadır [129]. Adjuvan tedavi veya birincil tedavi olarak radyoterapi, kemoterapi ve brakiterapi kullanılmaktadır [130].

2.5.12.2. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi miyometrial invazyonu %50'den fazla olan, histolojik grade, yaş ve LVSl gibi rekürrens risk faktörlerine bağlı oluşturulan gruplara verilmektedir [119]. Endometrial kanserde en sık verilen adjuvan tedavi radyoterapidir [119].

Düşük riskli ve erken evre endometrium kanserinde sağkalım üzerine etkisi görülmediğinden bu gruba verilmemektedir [5]. Orta riskli hasta grubunda vajinal nüks sık görülmektedir [119]. PORTEC 2 çalışmasına göre vajinal brakiterapinin eksternal beam radyoterapi (EBRT)'ye göre vajinal rekürrensi azaltmada daha etkili olduğu bildirilmektedir [131]. Aynı zamanda yan etki olarak brakiterapinin EBRT'ye üstünlüğü bulunmaktadır [131]. Halen devam etmekte olan PORTEC-4a çalışması klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin 48 kombinasyonunun kullanımı ile adjuvan vajinal brakiterapi uygulayarak veya gözlem yaparak EBRT'yi sadece yüksek risk faktörleri olan kişilere uygulamaktadır [132]. Cerrahi evrelemede lenf nodu negatif hastalık varlığında EBRT gereksinimi azalmaktadır [133]. Evre 3 endometrial kanseri olan kadınlar için adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu rekürrenssiz sağkalımı en üst düzeye çıkarmak için en etkili yöntem olduğu bildirilmektedir [133]. EBRT vajinal rekürrensi azaltmada etkili olsada genel sağkalım üzerine yararı olmadığı öne sürülmektedir [132]. Yüksek risk grubunda ise hem nüks hem uzak metastaz riski yüksek olduğundan bu gruba rutin olarak EBRT uygulanmaktadır [134]. EBRT'ye eklenen kemoterapi de genel sağkalım üzerine olumlu etki etmektedir [134].

Günümüzde kemoterapi de 3 ilacın etkisi gösterilmektedir [135]. Bunlar doksorubisin, sisplatin ve paklitakseldir [135]. İleri evre endometrium kanserinde bu üçlü ajanın kullanıldığı kemoterapi seçilecek şekilde adjuvan tedavi olması gerektiği bildirilmektedir [135].

2.5.13. Endometrium Kanseriinde Takip

Endometrium kanserinde nükslerin %70-95'ı birincil tedaviden sonraki ilk 3 yıl içerisinde gerçekleşmektedir [136]. Bu nedenle hastalar ilk 2 yıl 3 ayda 1, 2-5 yıl arasında 6 ayda 1 ve 5 yıldan sonra yıllık kontrollerine çağrılmaktadırlar [136].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem Tanımı

Bu tez çalışmasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde opere edilen endometrium kanseri tanımlı hastaların medikal kayıtları Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinden 05.07.2021 tarihinde alınan 2021-164 numaralı etik kurul onayı ile retrospektif olarak incelenmiştir.

Kliniğimizde 2015-2021 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle ameliyat olan 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Lenfovasküler invazyonu olmayan 29 hasta kontrol grubu ve LVSI olan 15 hasta çalışma grubu olarak belirlendi ve çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakılma kriteri yazılı onamı kabul etmeme olarak belirlendi.

Hastaların tümüne birincil olarak total histerektomi + bilateral salpingooferektomi + omentektomi ve $\pm$ Pelvik ve/veya Paraaortik lenfadenektomi uygulanmıştır. Adjuvan tedavi endikasyonları post operatif patoloji sonuçları ile konseyde görüşülerek ilgili branşlara konsülte edilmiştir.

Hastaların hem dosya hem otomasyon üzerinden kayıtlarına erişilmiştir. Olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri belirlenmiştir. Yaş, ameliyat tipi, gravida, parite, menopoiz durumu, malignite öyküsü, ailede malignite öyküsü, sistemik hastalık, ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, başvuru şikayeti, preop endometrial örnekleme sonucu, yapılan ameliyatlara, patolojik tanısı, cerrahi evreleri ve patoloji sonuçları incelenerek kaydedilmiştir. Hastaların patolojik sonuçlarından grade, uterus boyutu, tümör boyutu, miyometrial invazyon durumu, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulumu, LVSI durumu ve çıkarılan pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu sayısı analiz edilmiştir. Bu çalışmada endometrium kanserinde LVSI ile ilgili faktörler ve LVSI'nin miyometrial invazyon, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum ve lenf nodu metastazı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Hastalar çalışma grubu ile kontrol grubu olmak üzere demografik özellikler ve klinikopatolojik özellikler olarak univaryan ve multivaryan analizler yapılarak karşılaştırılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Independent samples t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson chi-square, Fisher's exact ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler dağılım şeklinde bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca, çeyreklikler ve minimum-maksimum değerler ile, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş 44 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait tüm bilgiler hasta dosyaları ve hastanedeki tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek elde edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $62,43 \pm 10,92$ (min-max 38-90) olarak tespit edilmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤ 49 yaş grubunda 4 hasta (9,1), 50-64 yaş grubunda 18 hasta (%40,9) ve ≥ 65 yaş grubunda 22 hasta (%50) olarak bulunmuştur. Gravida sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, medyan 3 gravidadır; parite sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, medyan 2,5 paritedir.

Yaş, ortalama$\pm$SS (min-maks)	62,43$\pm$10,92 (38-90)	
Yaş grup, n (%)		
≤ 49	4	9,1
50-64	18	40,9
≥ 65	22	50,0
Gravida, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	3 (1-4) [0-9]	
Parite, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	2,5 (1-3,8) [0-9]	
Ameliyat Tipi, n (%)		
Laparotomi	35	79,5
Laparoskopi	9	20,5
Menopoz Durumu, n (%)		
Postmenopozal	35	79,5
Premenopozal	9	20,5

Tablo 16. Çalışmaya katılan hastaların yaş, parite, menopoz durumu ve ameliyat tipi

Hastaların 35'ine (%79,5) laparotomi ile operasyon yapılmış, 9 hastaya (%20,5) ise laparoskopik operasyon yapılmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastaların 35'i (%79,5) postmenopozal kadın hasta olmak üzere 9 hastada premenopozaldır.

Çalışmaya dahil edilen 44 hastadan 36'nda (%81,8)'nde malignite öyküsü bulunmazken 8 hastada (%18,2) malignite öyküsü mevcuttur. Bu 8 hasta içerisinde 6 hastanın (%75) meme kanseri öyküsü mevcuttur. Diğer 2 hastada sırasıyla mesane kanseri (%12,5) ve meme ile beraber tiroid kanseri (12,5) öyküsüne sahiptir.

Hastaların 36'sında (%81,8) ailesinde malign hastalık izlenmemiş olup 8 hastanın (%18,2) ailesinde malignite öyküsü mevcuttur. Ailede görülen en sık malign hastalık 3 hastada (%37,5) akciğer kanseri olmak üzere 2 hastada (%25) meme kanseri ve 1'er aile de (%12,5) sırasıyla endometrium, kolon ve karaciğer kanseri izlenmiştir.

Hastaların 37'nde (%84,1) sistemik hastalık öyküsü mevcut olup 7'nde (%15,9) sistemik hastalık izlenmedi. Sistemik hastalığı olan 37 hastanın 18'nde (%48,6) tek bir sistemik hastalık olup 19 hastada (%51,4) birden fazla sistemik hastalık bulunuyordu. Hastalar da ilaç kullanımı sistemik hastalığı olanlar doğrultusunda 37 hastada (%84,1) mevcutken 7 hastada (%15,9) ilaç kullanımı yoktu. 37 ilaç kullanımı olan hastanın 18'nde (%48,9) tekil ilaç kullanımı varken 19 hastada (%51,4) çoğul ilaç kullanımı vardı.

Hastaların 27'nde (%61,4) geçirilmiş pelvik operasyonu olmayıp 17 hastada (%38,6) geçirilmiş pelvik cerrahisi mevcuttu. Geçirilmiş pelvik cerrahi operasyonu olan 17 hastadan 5'nde (%29,4) sezaryen, 3'nde(%17,6) kolesistektomi, 2'ser hastada (%11,8) appendektomi ve myomektomi, 1'er hastada (%5,9) sırasıyla ooferektomi, Tur-mesane tümörü rezeksiyonu, umbilikal herni, appendektomi ve tüp ligasyon operasyonları vardı.

MaligniteÖyküsü, n (%)

Yok	36	81,8
Var	8	18,2

Malignite Tipi (n=8), n (%)

Meme Kanseri	6	75,0
Mesane Kanseri	1	12,5
Meme+Tiroid kanseri	1	12,5

Aile Malignite Öyküsü, n (%)

Yok	36	81,8
Var	8	18,2

Ailedeki Malign Hastalık (n=8), n (%)

Endometrium Kanseri	1	12,5
Akciğer Kanseri	3	37,5
Kolon Kanseri	1	12,5
Karaciğer Kanseri	1	12,5
Meme Kanseri	2	25,0

Sistemik Hastalık, n (%)

Yok	7	15,9
Var	37	84,1

Sistemik Hastalık sayısı (n=37), n (%)		
Tekil	18	48,6
Çoklu	19	51,4
İlaç Kullanımı, n (%)		
Yok	7	15,9
Var	37	84,1
İlaç sayısı (n=37), n (%)		
Tekil	18	48,6
Çoklu	19	51,4
Geçirilmiş Pelvik Cerrahi, n (%)		
Yok	27	61,4
Var	17	38,6
Geçirilmiş Pelvik Cerrahi Operasyon Adı (n=17), n (%)		
Sezaryen	5	29,4
Myomektomi	2	11,8
Ooforektomi	1	5,9
Appendektomi	2	11,8
Kolesistektomi	3	17,6
Tur-MT	1	5,9
Umbilikal herni	1	5,9
Appendektomi	1	5,9
Tüp ligasyon	1	5,9

Tablo 17. Çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş özellikleri

Çalışmaya dahil edilmiş olan 44 hastanın başvuru şikayetleri 31'nde (%70,5) postmenopozal kanama, 8'nde (%18,2) anormal uterin kanama, 3'nde (%6,8) tamoxifen kullanımına bağlı poliklinik kontrolünde endometrial hiperplazi, 1'nde (%2,3) pelvik kitle ve 1 hastada da (%2,3) poliklinik kontrolü sırasında endometrial hiperplaziydi.

Preoperatif endometrial örnekleme sonucu 32 hastada (%72,7) endometrioid karsinom, 4 hastada (%9,1) atipili endometrial hiperplazi, 2'nde (%4,5) high grade adenokarsinom ve 1'er hastada (%2,3) sırasıyla endometrioid karsinom/endometrial intraepitelyal neoplazi ayrımı yapılamamış, andiferansiye komponentli endometrial karsinom, seröz endometrial karsinom, yaygın eozinofilik sınırsız metaplazi, endometrial polip ve az diferansiye endometrioid karsinom olarak saptanmıştır.

Hastaların 30'na (%68,2) TAH+BSO+PPLND+OMENTEKTOMİ, 7 hastaya (%15,9) TAH+BSO+PLND+OMENTEKTOMİ, 6 hastaya (%13,6) TLH+BSO+PLND+OMENTEKTOMİ ve 1 hastaya (%2,3) TLH+BSO+PPLND+OMENTEKTOMİ operasyonu yapıldı. 5 hastaya (%11,4)

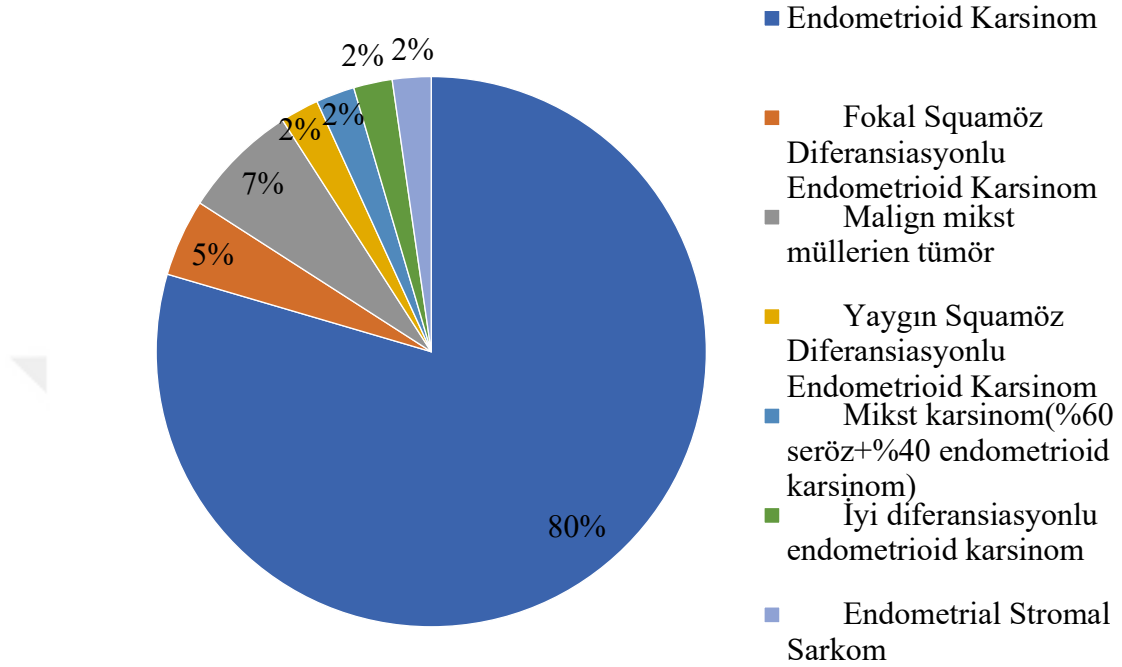
intraoperatif ek ameliyat yapılmıştır. Bu ameliyatlar 4 hastada (%80) appendektomi ve 1 hastada (%20) sigmoid kolon rezeksiyonuydu.

Çalışmaya dahil olan 44 hastanın 37'sine (%84,1) frozen yapılmamış olup 7 hastaya (%15,9) frozen çalışılmıştır. Çalışılan 7 frozen sonucunda 6 hastada (%85,7) sonuç endometrioid karsinom gelmiş, 1 hastada da (%14,3) kesin tanı koyulamamıştır.

Başvuru Şikayeti, n (%)		
Postmenopozal Kanama	31	70,5
Anormal Uterin Kanama	8	18,2
Pelvik Kitle	1	2,3
Tamoxifen kullanımı nedeniyle kontrol de Endometrial Hiperplazi)	3	6,8
Kontrol sırasında endometrial hiperplazi	1	2,3
Preop Endometrial Örnekleme sonucu, n (%)		
Endometrioid Karsinom	32	72,7
Endometrioid Karsinom/Endometrial İntraepitelyal Neoplazi ayrımı yok	1	2,3
Atipili Endometrial Hiperplazi	4	9,1
Andiferansiye komponentli endometrial karsinom	1	2,3
High grade adenokarsinom	2	4,5
Seröz endometrial karsinom	1	2,3
Yaygın eozinofilik sinsityal metaplazi	1	2,3
Endometrial polip	1	2,3
Az diferansiye endometrioid karsinom	1	2,3
Yapılan Ameliyat, n (%)		
TAH+BSO+PPLND+OMENTEKTOMİ	30	68,2
TAH+BSO+PLND+OMENTEKTOMİ	7	15,9
TLH+BSO+PPLND+OMENTEKTOMİ	1	2,3
TLH+BSO+PLND+OMENTEKTOMİ	6	13,6
Ek Ameliyat Var Mı, n (%)		
Yok	39	88,6
Var	5	11,4
Yapılan Ek Ameliyat (n=5), n (%)		
Segmenter sigmoid kolon rezeksiyonu	1	20,0
Appendektomi	4	80,0
Frozen Yapıldı mı, n (%)		
Yapılmadı	37	84,1
Yapıldı	7	15,9
Frozen Sonucu (n=7), n (%)		
Endometrioid Karsinom	6	85,7
Kesin tanı koyulamadı	1	14,3

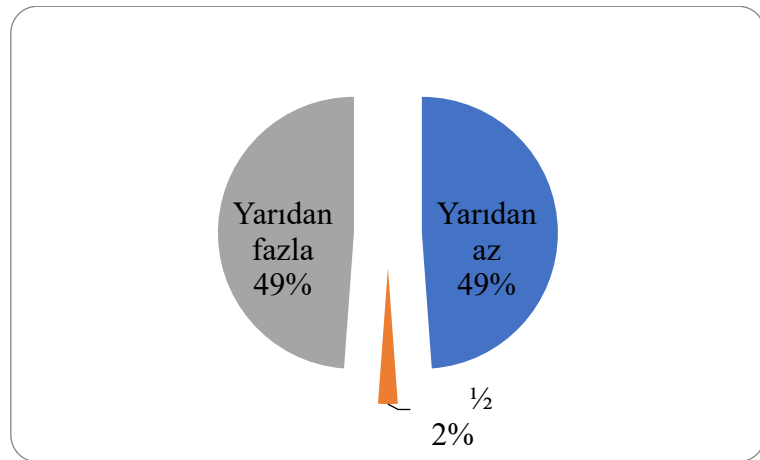
Tablo 18. Çalışmaya katılan hastaların preoperatif ve intraoperatif özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların ana materyal patoloji sonuçlarının 35'nde (%79,5) endometrioid karsinom, geri kalan hastalarda da diğer endometrium kanseri tipleri izlenmiştir. Hastaların kanser tipleri dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir;



Şekil 7. Çalışmaya katılan hastaların ana materyal patoloji sonuçlarının dağılımı

Hastaların ana materyal histolojik grade ve tümöral gradeleri aynı izlendi. Bunlar 44 hastanın 12'nde (%27,3) grade 1, 21'nde (%47,7) grade 2 ve 11 hastada (%25) grade 3 bulunmuştur.



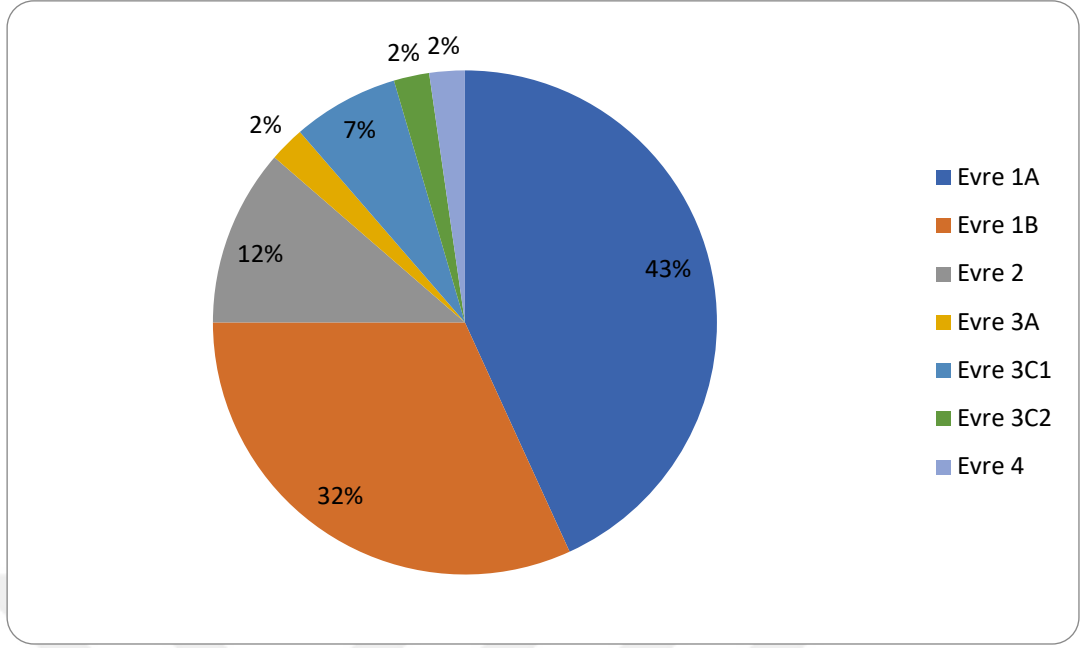
Şekil 8. Çalışmaya katılan hastaların ana materyal histolojik grade sonuçları

Hastaların uterus çapları $9,85\pm 3,51$ (min-maks 6,5-29) olarak bulundu. Hastaların tümör çapları ise $4,08\pm 1,77$ (min-maks 1-8) tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 43'nde (%97,7) miyometrial invazyon saptanmıştır. Yalnızca 1 hastada (%2,3) miyometrial invazyon izlenmemiştir. Hastaların 16'nda (%36,4) alt uterin segmentte tutulum saptanmıştır. 28 hastada (%63,6) ise servikal tutulum yoktu. Servikal tutulum ise 6 hastada (%13,6) varken 38 hastada (%86,4) servikal tutulum izlenmemiştir.

LVSİ 15 hastada(%34,1) saptanırken 29 hastada (%65,9) LVSİ saptanmamıştır. Hastalardan çıkarılan sağ pelvik lenf nodu sayısı 10 (min-maks 1-33) ve sol pelvik lenf nodu sayısı 9,5 (min-maks 1-29) olarak bulunmuştur. Sağ pelvik lenf nodu diseksiyonuna bağlı 5 hastada (%11,4), sol pelvik lenf nodu diseksiyonuna bağlı 4 hastada (%9,1) lenf nodu tutulumu izlenmiştir Sağ pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların 3'nde(%60) 1 lenf nodu tutulu, 1'nde (%20) 3 ve 1'nde de (%20) 4 lenf nodu tutulumu bulunmuştur. Sol pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların 2'nde (%50) 3 lenf nodu tutulu, 1'nde (%25) 2 lenf nodu tutulu ve 1'nde de (%25) 1 lenf nodu tutulumu bulunmuştur. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 29 hastadan alınan lenf nodu sayısı 6 (min-maks 1-25) saptandı. 29 hastanın 21'nden (%72,4) 5 ve fazla lenf nodu toplanmıştır. Paraaortik lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 1 (%2,3) bulunmuştur.

Ana materyal batın yıkama sıvısı 44 hastanın 29'nda (65,9) benign sitoloji, 4'nde (%9,1) malign sitoloji, 1'nde (%2,3) şüpheli sitoloji, 1'nde (%2,3) muhtemelen benign olan şüpheli sitoloji ve 9 hastada (%20,5) batın için yıkama sıvısı alınmadığı saptanmıştır. Endometrium kanseri nedeniyle ameliyat olan 44 hastadan 19'nde (%43) evre 1A saptanırken diğer evreler şu şekilde izlenmiştir;



Şekil 9. Hastaların evrelendirme sonuçları

Çalışmaya katılan 44 hastanın prognozları değerlendirildiğinde 34 hasta da (%77,3) regresyon saptanırken, 6 hastada (%13,6) endometrium kanseri nedeniyle exitus, 1'er hastada (%2,3) sırasıyla cuff metastazı, batin ön duvarı metastazı, diğer nedenlerle exitus ve akciğer metastazı saptanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 44 hastadan LVSI olan 15 hasta ile çalışma grubu ve LVSI olmayan 29 hasta da kontrol grubu kabul edilmiştir. LVSI olan hastaların yaş ortalaması $62,97 \pm 11,55$ (min-maks 44-90), LVSI olmayan hastaların yaş ortalaması $61,40 \pm 9,88$ (min-maks 38-73) bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,657$ ve $p<0,05$).

Her iki grup arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0,773$, $p=0,930$ ve $p<0,05$).

Her iki grupta menopoz durumu, malignite öyküsü, malignite tipi, ailede malignite öyküsü ve tipi, sistemik hastalık varlığı, başvuru şikayeti, preoperatif endometrial örnekleme sonuçları, ana materyal patoloji sonuçları karşılaştırılmış ve kontrol grubu ile çalışma grubu arasında bu özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (İstatistikler sırasıyla ($p=0,957$, $p=0,925$, $p=0,999$, $p=0,822$, $p=0,571$, $p=0,675$, $p=0,414$, $p=0,846$, $p=0,083$, $p=0,328$ ve $p<0,05$) Kontrol ve çalışma grubuna ait istatistiksel veriler tablo 18'de sunulmuştur.

Lenfovasküler İnvazyon	Kontrol (n=29)	Çalışma (n=15)	p
Yaş, ortalama±SS (min-maks)	62,97±11,55 (44-90)	61,40±9,88 (38-73)	0,657
Yaş_grup, n (%)			
≤49	3 (10,3)	1 (6,7)	0,904
50-64	12 (41,4)	6 (40,0)	
≥65	14 (48,3)	8 (53,3)	
Gravida, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	3 (1-4) [0-8]	3 (1-4) [0-9]	0,773
Parite, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	2 (1-4) [0-6]	3 (0-3) [0-9]	0,930
Menopoz Durumu, n (%)			
Postmenopozal	23 (79,3)	12 (80,0)	0,957
Premenopozal	6 (20,7)	3 (20,0)	
MaligniteÖyküsü, n (%)			
Yok	25 (86,2)	11 (73,3)	0,925
Var	4 (13,8)	4 (26,7)	
Malignite Tipi (n=4 vs 4), n (%)			
Meme Kanseri	3 (75,0)	3 (75,0)	0,999
Mesane Kanseri	1 (25,0)	0 (0,0)	
Meme+Tiroid kanseri	0 (0,0)	1 (25,0)	
Aile Malignite Öyküsü, n (%)			
Yok	24 (82,8)	12 (80,0)	0,822
Var	5 (17,2)	3 (20,0)	
Ailedeki Malign Hastalık (n=5 vs 3), n (%)			
Endometrium Kanseri	0 (0,0)	1 (33,3)	0,571
Akciğer Kanseri	2 (40,0)	1 (33,3)	
Kolon Kanseri	1 (20,0)	0 (0,0)	
Larinks+Karaciğer Kanseri	0 (0,0)	1 (33,3)	
Meme Kanseri	2 (40,0)	0 (0,0)	
Sistemik Hastalık, n (%)			
Yok	4 (13,8)	3 (20,0)	0,675
Var	25 (86,2)	12 (80,0)	
Sistemik Hastalık sayısı (n=25 vs 12), n (%)			0,414
Tekil	11 (44,0)	7 (58,3)	
Çoklu	14 (56,0)	5 (41,7)	
Başvuru Şikayeti, n (%)			
Postmenopozal Kanama	21 (72,4)	10 (66,7)	0,846
Anormal Uterin Kanama	5 (17,2)	3 (20,0)	
Pelvik Kitle	0 (0,0)	1 (6,7)	
Tamoxifen kullanımı nedeniyle kontrol de Endometrial Hiperplazi)	2 (6,9)	1 (6,7)	
Kontrol sırasında endometrial hiperplazi	1 (3,4)	0 (0,0)	

Preop sonuc, n (%)	Endometrial	Örnekleme		
Endometrioid Karsinom		24 (82,8)	8 (53,3)	0,083
Endometrioid Karsinom/Endometrial		0 (0,0)	1 (6,7)	
Intraepitelyal Neoplazi aynı yok				
Atipili Endometrial Hiperplazi		3 (10,3)	1 (6,7)	
Andiferansiye komponentli		0 (0,0)	1 (6,7)	
endometrial karsinom				
High grade adenokarsinom		0 (0,0)	2 (13,3)	
Seröz endometrial karsinom		0 (0,0)	1 (6,7)	
Yaygın eozinofilik sinsityal		0 (0,0)	1 (6,7)	
metaplazi				
Endometrial polip		1 (3,4)	0 (0,0)	
Az diferansiye endometrioid		1 (3,4)	0 (0,0)	
karsinom				
Ana Materyal Patoloji Sonucu, n (%)				
Endometrioid Karsinom		25 (86,2)	10 (66,7)	0,328
Fokal Squamöz Diferansiasyonlu		1 (3,4)	1 (6,7)	
Endometrioid Karsinom				
Malign mikst müllerien tümör		1 (3,4)	2 (13,3)	
Yaygın Squamöz Diferansiasyonlu		0 (0,0)	1 (6,7)	
Endometrioid Karsinom				
Mikst karsinom(%60 seröz+%40		1 (3,4)	0 (0,0)	
endometrioid karsinom)				
İyi diferansiasyonlu endometrioid		1 (3,4)	0 (0,0)	
karsinom				
Endometrial Stromal Sarkom		0 (0,0)	1 (6,7)	

Tablo 19. Kontrol ve çalışma grubuna ait klinik ve klinikopatolojik sonuçları
(*P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

Her iki gruba ana materyal tümöral grade açısından bakıldığında LVSİ olan çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla oranda grade 3 tümöre sahip olduğu tespit edilmiştir (p=0,001 ve p<0,05).

LVSİ pozitif olan çalışma grubunda istatistiksel olarak kontrol grubuna göre ana materyal nükleer grade açısından daha fazla grade 3 tümöre sahip olduğu bulunmuştur (p=0,001 ve p<0,05).

Uterus çapı ve tümör çapı açısından her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla uterus çapı için p=0,388, tümör çapı=0,174 ve p<0,05).

Miyometrial invazyon varlığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış (p=0,999 ve p<0,05) olmasına rağmen

miyometrial invazyon varlığında LVSİ olan çalışma grubunda miyometrial invazyon derinliğinin anlamlı olarak ½'den daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p=0,001 ve p<0,05). Çalışma grubunda bulunan 15 hastanın 13'nde (%86,7) miyometrial invazyon derinliği ½'den fazla bulunurken kontrol grubunda bulunan 29 hastanın 19'nda (%67,9) miyometrial invazyon derinliği ½'den az izlenmiştir.

Alt uterin segment ve servikal tutulum için her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (sırasıyla p=0,111, p=0,647 ve p<0,05).

Her iki grup sağ pelvik lenf nodu tutulumu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda 15 hastanın 5'nde (%33,3) tutulum tespit edilirken kontrol grubunda tutulum izlenmemiştir. Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacka şekilde tutulum daha fazla izlenmiştir (p=0,003 ve p<0,05). Yine her iki grup sol pelvik lenf nodu tutulumu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda 4 hasta da (%26,7) lenf nodu tutulumu tespit edilirken kontrol grubunda lenf nodu tutulumu izlenmemiş olduğundan her iki grup arasında sol pelvik lenf nodu tutulumu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,001 ve p<0,05).

Çalışmaya katılan 44 hasta arasında 29 hastaya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup kontrol grubunda paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 18 hastadan medyan 5,5 (min-maks 1-25), çalışma grubunda paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 11 hastadan medyan 7 (min-maks 1-18) lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Her iki grup paraaortik lenf nodu tutulumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,341 ve p=0,05).

Ana materyal batın yıkama sıvısında tümör varlığı açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,176 ve p<0,05).

Kontrol grubunda ana materyal cerrahi evrelendirmesi 16 hastada (%55,2) evre 1A tespit edilmiştir. Çalışma grubunda ise 3 hastada (%20) evre 3C1 tespit edilmiştir. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında LVSİ pozitif olan çalışma grubunda ana materyal cerrahi evrelendirme açısından daha ileri evreye sahip olduğu tespit edilmiştir (p=0,009 ve p<0,05).

Her iki grup son olarak prognoz açısından karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,299 ve p<0,00).

Lenfovasküler İnvazyon	Kontrol (n=29)	Çalışma (n=15)	p
Ana Materyal Tümör Grade, n (%)			
1	12 (41,4)	0 (0,0)	0,001
2	14 (48,3)	7 (46,7)	
3	3 (10,3)	8 (53,3)	
Ana Materyal Histoloji Grade, n (%)			
1	12 (41,4)	0 (0,0)	0,001
2	14 (48,3)	7 (46,7)	
3	3 (10,3)	8 (53,3)	
Uterus Çapı (cm_max), ortalama±SS (min-maks)	9,52±4,09 (6,5-29)	10,49±1,94 (7,7-15)	0,388
Tümör Çapı (cm_max), ortalama±SS (min-maks)	3,81±1,72 (1-7)	4,59±1,83 (2-8)	0,174
Myometrial İnvazyon Varlığı, n (%)			
Yok	1 (3,4)	0 (0,0)	0,999
Var	28 (96,6)	15 (100)	
Myometriuma İnvazyon Derinliği (n=28 vs 15), n (%)			
Yarıdan az	19 (67,9)	2 (13,3)	0,001
½	1 (3,6)	0 (0,0)	
Yarıdan fazla	8 (28,6)	13 (86,7)	
Alt Uterin Segment Tutulumu, n (%)			
Yok	21 (72,4)	7 (46,7)	0,111
Var	8 (27,6)	8 (53,3)	
Servikal Tutulum, n (%)			
Yok	26 (89,7)	12 (80,0)	0,647
Var	3 (10,3)	3 (20,0)	
Çıkarılan Sağ LN Sayısı, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	10 (6-16) [1-33]	10 (4-18) [1-28]	0,931
Sağ LN sayısı_grup, n (%)			
<10	14 (48,3)	7 (46,7)	0,919
≥10	15 (51,7)	8 (53,3)	
Çıkarılan Sol LN Sayısı, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	10 (5-13,5) [1-29]	9 (3-17) [1-28]	0,980
Sol LN sayısı_grup, n (%)			
<10	14 (48,3)	8 (53,3)	0,750
≥10	15 (51,7)	7 (46,7)	
Sağ PLN Tutulumu varyok, n (%)			
Yok	29 (100)	10 (66,7)	0,003
Var	0 (0,0)	5 (33,3)	
Sağ PLN Tutulum sayısı (n=0 vs 5), n (%)			-
1	0 (0,0)	3 (60,0)	
3	0 (0,0)	1 (20,0)	
4	0 (0,0)	1 (20,0)	

Sol PLN Tutulumu varyok, n (%)			
Yok	29 (100)	11 (73,3)	0,001
Var	0 (0,0)	4 (26,7)	
Sol PLN Tutulum sayısı (n=0 vs 4), n (%)			-
1	0 (0,0)	1 (25,0)	
2	0 (0,0)	1 (25,0)	
3	0 (0,0)	2 (50,0)	
Paraaortik Lenf Nodu Sayısı, ortanca (ç1-ç3) [min-maks]	5,5 (3,8-9,3) [1-25]	7 (6-12) [1-18]	0,148
Paraaortik Lenf Nodu Sayısı_grup (n=18 vs 11), n (%)			
<5	7 (38,9)	1 (9,1)	0,110
≥5	11 (61,1)	10 (90,9)	
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu var yok, n (%)			
Yok	29 (100)	14 (93,3)	0,341
Var	0 (0,0)	1 (6,7)	
Ana Materyal Batın Yıkama Sıvında Tümör Varlığı, n (%)			
Benign sitoloji	21 (72,4)	8 (53,3)	0,176
Malign sitoloji	1 (3,4)	3 (20,0)	
Şüpheli Sitoloji	0 (0,0)	1 (6,7)	
Muhtemelen benign olan şüpheli Sitoloji	1 (3,4)	0 (0,0)	
Periton sitolojisi yok	6 (20,7)	3 (20,0)	
Ana Materyal Cerrahi Tümör Evresi, n (%)			0,009
Evre1A	17 (58,6)	2 (13,3)	
Evre1B	7 (24,1)	7 (46,7)	
Evre2	3 (10,3)	2 (13,3)	
Evre3A	1 (3,4)	0 (0,0)	
Evre3C1	0 (0,0)	3 (20,0)	
Evre3C2	0 (0,0)	1 (6,7)	
Evre4	1 (3,4)	0 (0,0)	
Prognoz, n (%)			
Regrese	24 (82,8)	10 (66,7)	0,299
Cuff metastazı	1 (3,4)	0 (0,0)	
Batın ön duvarı metastazı	0 (0,0)	1 (6,7)	
Exitus	3 (10,3)	3 (20,0)	
Diğer nedenlerle exitus	1 (3,4)	0 (0,0)	
Akciğer metastaz	0 (0,0)	1 (6,7)	

Tablo 20. Kontrol ve çalışma grubuna ait klinik ve klinikopatolojik özellikler (*P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.)

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserlerdir. Endometrium kanserinin cerrahi evrelemesi için histerektomi, bilateral salpingo ooferektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Ayrıca ameliyat piyesinin histopatolojik olarak incelenmesi ile hücresel ve doku seviyesindeki gradeleme, lenfovasküler invazyon gibi belirteçler ile hastalığın evresi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunmaktadır [30]. Aynı zamanda endometrium kanserinde prognozu etkileyen klinikopatolojik faktörler günümüzde hala tartışılmaya devam etmektedir. Son dönemde de yapılan çalışmalarla birlikte yaş, reseptör durumu, tip 2 endometrium kanseri, kötü histolojik diferensiasyon, miyometrial invazyon, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, LVSİ, lenf nodu tutulumu kanserin tekrarlamasını öngörmeye başlıca prognostik faktörlerdir [98].

Endometrium kanseri ile ilgili yapılan güncel bir çalışmada yaş ortalaması 57,02 olarak bulunmuştur [137]. Postmenapozal endometrium kanseri hastalarının incelendiği Hag-Yahia ve arkadaşlarının 2021 yılındaki yaptıkları çalışmada da 67,5 olarak ortalama yaş bulmuşlardır [138]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın yaş ortalaması $62,43 \pm 10,92$ (min-max 38-90) olarak tespit edilmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde ≤ 49 yaş grubunda 4 hasta (9,1), 50-64 yaş grubunda 18 hasta (%40.9) ve ≥ 65 yaş grubunda 22 hasta (%50) olarak bulunmuştur. LVSİ'nin endometrium kanserinde prognoz üzerine etkilerini incelendiği Veade AE ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da LVSİ bulunmayan hastaların ortalama yaşı 63,2, LVSİ pozitif olan hastaların ise 64,8 bulunmuştur [139]. Çalışmamızın sonuçlarına göre LVSİ pozitif olan hastaların yaş ortalaması $62,97 \pm 11,55$ (min-maks 44-90), LVSİ olmayan hastaların yaş ortalaması $61,40 \pm 9,88$ (min-maks 38-73) bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,657$ ve $p<0,05$). Stålberg ve arkadaşları LVSİ pozitif olup uygun lenfadenektomi yapılan hastalarının yaş ortalamasını 67 olarak bulmuştur [8].

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir parite ile nulliparite arasında endometrial kanser riski arasında ters orantı olduğu gösterilmiştir [140]. Bu çalışma

da her bir hamileliğin endometrial kanser riskini azalttığı gösterilmiştir [140]. Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da gebeliğin endometrium kanseri açısından koruyucu olduğu bildirilmektedir [46]. Bizim çalışmamız da ise hastaların gravida sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, medyan 3 gravidadır; parite sayıları 0 ile 9 arasında değişmekte olup, medyan 2,5 paritedir. Çalışmamıza dahil edilen her iki grup arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p=0,773$, $p=0,930$ ve $p<0,05$).

Hauspy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da laparoskopik ve laparotomi ile opere edilen endometrial kanserli hastaları karşılaştırmıştır [141]. Laparoskopik cerrahi laparotomi ile benzer lenf nodu sayıları verirken iyileştirilmiş kısa vadeli yaşam kalitesi ve kozmetik ile hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir [141]. Hauspy ve arkadaşları endometrium kanser cerrahisinde mümkün olduğunca minimal invaziv cerrahiye önermektedirler [141]. Rabinovich yaptığı literatür taraması sonucunda makalesinde minimal invaziv cerrahide disseke edilmiş lenf nodu sayısı, genel ve hastalıksız sağkalım açısından laparotomi ile aynı sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir [142]. GOG'un endometrium kanserinde klinik evre I'den IIA'ya kadar olan 1696 kadına laparoskopik ve 920 kadına da laparotomik operasyonun gerçekleştirildiği LAP2 randomize çalışmasında laparoskopi grubunda daha az hastaya pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi uygulanmış olmasına (%8'e karşı %4) rağmen her iki grup arasında çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından fark görülmemiştir [143]. İleri evre hastalığı tespit etme oranında da her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (evre IIIA, IIIC veya IVB; yüzde 17 ve 17) [143]. Kendi çalışmamızda ise hastaların 35'ine (%79,5) laparotomi ile operasyon yapılmış, 9 hastaya (%20,5) ise laparoskopik operasyon yapılmıştır. Hastaların 30'na (%68,2) TAH + BSO + Pelvikparaaortik lenf nodu diseksiyonu (PPLND) + OMENTEKTOMİ, 7 hastaya (%15,9) TAH + BSO + Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) + OMENTEKTOMİ, 6 hastaya (%13,6) TLH + BSO + PLND + OMENTEKTOMİ ve 1 hastaya (%2,3) TLH + BSO + PPLND + OMENTEKTOMİ operasyonu yapılmıştır.

Endometrium kanserinin menopozal durum ile ilişkisini inceleyen bir derlemede postmenopozal kadınlarda hormon ilişkili kanserlerin riskinde artış tespit edilmiştir [144]. Yapılan birçok çalışmada postmenopozal kadınlarda endometrium

kanseri gelişme riskinin dolaşımdaki östrojen ve androjen seviyelerinin yüksek ayrıca da seks hormon bağlayıcı globulin seviyelerinin düşüklüğüyle korele olduğu gösterilmiştir [145]. Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların ise 35'i (%79,5) postmenopozal kadın hastadan oluşmaktadır. Çalışma da bulunan kontrol ile çalışma grupları arasında postmenopozal ve premenopozal kadınlar arasında LVSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Schindler ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 1019 postmenopozal kanamalı hastanın %48'nde bir malignite bulunmuştur [146]. En sık görülen malignite %22,37'yle serviks kanseri, 2. en sık malignite ise %21,09 oranla endometrial kanser olarak bildirilmiştir [146]. Endometrium kanseri tanısı konmuş hastaların %12'nde de ileri evre hastalık tespit edilmiştir [146]. Postmenopozal kanama endometrium kanserli hastalarının çoğunda ilk başvuru semptomudur [147]. Clarke ve arkadaşlarının 6358 EK'lı hasta ve 34432 postmenopozal hastanın dahil olduğu 129 çalışmayı dahil ederek yaptığı derlemede tümör evrelerinden bağımsız olarak postmenopozal kanama prevalansı %91 olarak bildirilmiştir [148]. Wong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise EK olan kadınlarda %53 vajinal kanama şikayeti bulunurken endometrium kanseri olmayan kadınlarda ise bu oran %32 olduğu bildirilmiştir [147]. Yaptığımız çalışmada ise 44 hastanın 38'i kanama şikayetiyle başvurmuştur. Bu hastaların 31'nde (%70,5) postmenopozal kanama, 8'nde (%18,2) anormal uterin kanama izlenmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde endometrium kanseri nedeniyle opere ettiğimiz hastalar yüksek oranda postmenopozal kanama şikayetiyle başvurmuştur.

Endometrioid adenokarsinom endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ni oluşturmaktadır [30]. Malik ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada toplam 149 hastanın %92'sini tip 1 tümöre sahip hastalar oluştururken tip 2 tümörler %8'ni oluşturmaktadır [137]. Yaptığımız çalışma da preoperatif örnekleme sonucu hastaların %72,7'nde patoloji sonucu endometrioid karsinom olarak tespit edilmiştir. Stålberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tip 1 EK oranı %81 olarak bildirilmektedir [149]. Çalışmamızda hastaların %15,9'na frozen çalışılmış olup; frozen sonucu % 85,7 oranında endometrioid karsinom olarak tespit edilmiştir. Literatürde ki endometrium kanser tiplemesine ve çalışmamızda ki tiplemeye bakıldığında zaman çalışmamızın EK tipi açısından benzer sonuçlar bulunmaktadır. Ana

materyal patoloji sonuçlarına bakıldığı zaman da çalışmaya dahil olan hastaların %79,5'nde endometrioid karsinom olduğu tespit edilmiştir.

Endometrium kanserinde histolojik ve nükleer grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır [14]. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86, grade 3 tümörlerde bu oran %64 olarak bildirilmektedir [102]. Yan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 98 EK'li hastanın 8'nde (%8,1) Grade 1, 59'nda (%60,2) Grade 2, 31'nde (%31,6) Grade 3 olduğu belirtilmiştir [150]. Ayhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 288 hastanın dağılımı nükleer grade 1 olan hasta grubu 90 vaka (%31), 2 olanlar 125 vaka (%44) ve 3 olanlar ise 73 vaka (%25) olarak bildirilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla benzer oranlar bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 12'nde (%27,3) grade 1, 21'nde (%47,7) grade 2 ve 11 hastada (%25) grade 3 bulunmuştur.

Morrow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise evre I ve II EK'da rekürrens gelişimini öngören en güçlü prognostik faktörün grade 3 histoloji varlığı olduğunu bildirmişlerdir [98]. Boronow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 grade 1 olgularda % 81 iken, evre 1 grade 3 olgularda % 50 bulunmuştur [152]. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 12'nde (%27,3) grade 1, 21'nde (%47,7) grade 2 ve 11 hastada (%25) grade 3 bulunmuştur. Her iki gruba ana materyal tümöral grade açısından bakıldığında LVSİ pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oranda grade 3 histolojiye sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p<0,05$). Yokoyama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada histolojik grade'i 1 ve yüzeysel miyometrial invazyon olan hastalarda lenf nodu tutulumu %3, derin myometrial invazyonu olan ve grade 3 endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu %34 görülmektedir [153]. Berchuk ve arkadaşları ise 354 vakalık bir seride bu vakalar içerisindeki rekürrens gösteren 44 hastanın yüksek histolojik grade sahibi olması nedeniyle yüksek histolojik grade'in sağkalımı azalttığını belirtmişlerdir [154]. Çalışmamızda LVSİ pozitif olan çalışma grubunda histolojik grade'in kontrol grubuna göre daha yüksek grade olması ve istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle LVSİ'nin prognoz ve rekürrensle ilişkisi olduğunu destekleyen çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p<0,05$).

Miyometriyal invazyon endometrium kanserinde evreyi yükselten ve aynı zamanda lenf nodu metastazı ile birlikte olduğunda sağkalımı düşüren prognostik faktördür. Creutzberg ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada erken evre hastalarda yüksek risk grubunu 60 yaş üzeri, %50'den fazla myometrial invazyon ve grade 3 histoloji varlığı olarak tanımlamışlardır [155]. Karalok ve arkadaşlarının 2017 yılında 368 EK'lı hasta ile yaptıkları çalışmada; 14 hastada (%3,8) miyometriyal invazyonun saptanmamış, 168 hastada (%45,7) 1/2'den az olduğu, 186 hastada (%50,5) ise 1/2'den fazla olduğu saptanmıştır [156]. Yaptığımız çalışmada 44 hastanın 43'nde (%97,7) miyometrial invazyon saptandı. Yalnızca 1 hastada (%2,3) miyometrial invazyon saptanmadı. Ayrıca miyometrial invazyon bakımından kontrol ve çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış ($p=0,999$ ve $p<0,05$) olmasına rağmen miyometrial invazyon varlığında LVSI pozitif olan çalışma grubunda miyometrial invazyon derinliğinin anlamlı olarak 1/2'den daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p<0,05$). Çalışma grubunda bulunan 15 hastanın 13'nde (%86,7) miyometrial invazyon derinliği 1/2'den fazla bulunurken kontrol grubunda bulunan 29 hastanın 19'nda (%67,9) miyometrial invazyon derinliği 1/2'den az izlenmiştir. Gadduci ve arkadaşları ise 133 tekrarlayan endometrium kanserli vakanın 24'nde EK'nın başlangıç evresi, miyometrial invazyon ve grade ile sağkalım arasında ilişki bulamamışlardır [157]. Kang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 397 hastanın verilerini retrospektif olarak tarayarak derin miyometrial invazyonun, LVSI'nin, ca 125 seviyesinin ve tip 2 endometrium kanserinin paraaortik lenf nodu metastazı için prediktif faktör olduklarını bildirmişlerdir [158]. Dane ve arkadaşları 122 hasta ile yapmış oldukları çalışmada endometrium kanserinde miyometrial invazyon ile prognostik faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada miyometrial invazyon derinliğinin en önemli prognostik faktör olduğunu ve pelvik lenf nodu metastazı, servikal tutulum ve LVSI ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmiştir [159]. De Gois ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5 yıl boyunca nüks olmayan ve olan hastaları iki gruba ayırarak histolojik grade, miyometrial invazyon ve LVSI'nin prognostik değerlerini karşılaştırmışlardır. Nüks pozitif olan grupta LVSI'nin daha sık olduğunu ve daha kötü prognoz için güvenilir bir parameter olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada LVSI'ye her zaman miyometrial invazyonun eşlik ettiğini bildirmişlerdir

[160]. Yapmış olduğumuz çalışmada da LVSİ pozitif olan grupta %97,7 oranında miyometrial invazyon bulunmuştur. Literatüre bakıldığı zaman LVSİ pozitifliği negatif bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda da LVSİ pozitif olan çalışma grubunda miyometriyal invazyonun artışı istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Schink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada evre 1 EK vakalarında tümör boyutu <2 cm. olduğunda lenf nodu metastazı riski %4, >2 cm. olduğunda risk %15 ve uterin kaviteyi tamamen doldurduğunda lenf nodu metastazı riski %35 olduğu görülmüştür [114]. Beş yıllık sağkalım tümör boyutu <2 cm. olduğunda %98, >2cm olduğunda %84 ve uterin kaviteyi tamamen doldurduysa %64 olarak bildirilmektedir [114]. Bu çalışmanın sonucunda tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda hastaların tümör çapları ise medyan 4,08±1,77(min-maks 1-8) tespit edildi. Tümör çapı açısından her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,174 ve p<0,005). Schink ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise tümör boyutunun 2 cm'den küçük olduğunda lenf nodu metastaz oranı %5,7, 2 cm'den büyük yada endometriumu doldurduğunda lenf nodu metastaz oranı %40 olarak bildirilmiştir [161]. Guo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör çapının artmasının lenf nodu metastazı ve rekürrens riskini kademeli olarak arttığını göstermişlerdir [162]. 4,25 cm'lik bir tümör çapının lenf nodu metastazı ve rekürrens için kesme prognostik değer olduğunu göstermişlerdir [162]. Diğer bir çalışmada Schwab ve arkadaşları ise 345 endometrium kanser hastasını dahil ettikleri bir seride tümör boyutunun ekstrauterin hastalıkla ilişkisi olduğunu fakat ekstrauterin hastalık ve rekürrensi öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olmadığını belirtmişlerdir [163]. Çakır ve arkadaşlarının 550 hasta ile yaptıkları bir çalışmada medyan tümör aralığını 35 milimetre olduğunu bildirmişlerdir [164]. Hastaların medya tümör boyutu <35 milimetre olanların 5 yıllık sağkalımı %94, >35 milimetre olanların ise %89 olarak belirtilmiştir [164]. Laufer ve arkadaşları 2004 ve 2012 yılları arasında retrospektif olarak 180 erken evre endometrium kanserli hastayı değerlendirdikleri çalışmada 60 hastanın tümör çapının >2 cm. olduğunu bildirmişlerdir [165]. Yaptıkları çalışmada LVSİ ile tümör boyutu arasında bağımsız bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [165]. Boyraz ve arkadaşlarının

yapmış olduğu çalışmada tümör boyutu 2 cm'den büyük 124 (%64,9) hastanın 12'sinde (%9,7) lenf nodu metastazı saptanırken tümör boyutu 2 cm'in altında olan 67 hastada lenf nodu metastazı saptanmamıştır [166]. Yaptıkları tek değişkenli analizde LVSİ ve tümör boyutunun lenf nodu metastazı için iki bağımsız faktör olduğunu desteklediklerini bildirmişlerdir [166]. Yaptığımız çalışmada LVSİ pozitif olan grupta $4,59 \pm 1,83$ cm. ve min-max değerleri 2-8 cm. arasında bulunmuştur. LVSİ negatif olan grupta ise tümör çapı $3,81 \pm 1,72$ cm ve min-max değeri 1-7 cm. olarak bulunmuştur. Yapmış olduğumuz çalışmada LVSİ pozitif olan ve olmayan gruplar arasında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,174$ $p<0,05$) LVSİ ile tümör çapı arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konması için kapsamlı yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Cheewakriangkrai ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın analizinde EK'de histolojik grade ve LVSİ'in rekürrens gelişimini öngörmede bağımsız prognostik faktörler olduğu bildirmişlerdir (28). Fotopoulou ve arkadaşları ise orta risk ve üzerindeki risk grubu EK'lı hastaları dahil ettikleri seride LVSİ ve histolojik grade'in lenf nodu metastazını belirleyen prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir [167]. Hachisuga ve arkadaşları ise 303 vaka ile yaptıkları çalışmada şiddetli (multifokal veya diffüz) ve orta (fokal) derece LVSİ pozitif olan vakalar ile olmayan vakalar arasında sağkalım açısından bir fark saptayamamıştır [168]. Yaptığımız çalışmada LVSİ 15 hastada (%34,1) pozitif saptanırken 29 hastada (%65,9) LVSİ saptanmadı. Hastalardan çıkarılan sağ pelvik lenf nodu sayısı 10 (min-maks 1-33) ve sol pelvik lenf nodu sayısı 9,5 (min-maks 1-29) olarak bulundu. Sağ pelvik lenf nodu diseksiyonuna bağlı 5 hastada (%11,4) lenf nodu tutulumu izlendi. Sol pelvik lenf nodu diseksiyonuna bağlı 4 hastada (%9,1) lenf nodu tutulumu izlendi. Sağ pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların 3'ünde(%60) 1 lenf nodu tutulu, 1'nde (%20) 3 ve 1'nde de (%20) 4 lenf nodu tutulumu bulundu. Sol pelvik lenf nodu tutulumu olan hastaların 2'nde (%50) 3 lenf nodu tutulu, 1'nde (%25) 2 lenf nodu tutulu ve 1'nde de (%25) 1 lenf nodu tutulumu bulundu. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 29 hastadan alınan lenf nodu sayısı 6 (min-maks 1-25) saptandı. 29 hastanın 21'nden (%72,4) 5 ve fazla lenf nodu toplandı. Paraaortik lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 1 (%2,3) bulundu. Ayhan ve arkadaşlarının 6 jinekolojik onkoloji merkezinde

toplam 207 evre 3C endometrioid kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaların pozitif lenf nodlarının toplam lenf nodlarına oranına (LNR) bakılmıştır [169]. LNR ≤ 0.15 ve LNR > 0.15 olduğu durumlarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) sırasıyla %76,1 ve %58,5 bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım (OS) ise %87'den %62,3'e düşmeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir [169].

Neal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tam cerrahi evreleme sonucunda lenf nodu tutulumu negatif saptanan 234 hastanın 24 tanesinde LVSİ pozitif olarak bulunmuştur [170]. 2016 yılında yayınlanan bu çalışmada LVSİ'nin evre, grade ve myometrial invazyona göre daha zayıf bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir [170]. Çalışmamızdaki LVSİ pozitif olan 15 hastanın 10'nda (%66,7) sağ pelvik lenf nodu tutulumu, 11'nde (%73,3) sol pelvik lenf nodu tutulumu izlenmemiştir. Cohn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada cerrahi evreleme yapılmayan hastalarda lenfadenektomi veya adjuvan tedavi kararı için LVSİ pozitifliği bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir [171]. Yaptığımız çalışmada her iki grup sağ pelvik lenf nodu tutulumu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda 15 hastanın 5'nde (%33,3) tutulum tespit edilirken kontrol grubunda tutulum izlenmemiştir ve her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,003$ ve $p<0,05$). Yine her iki grup sol pelvik lenf nodu tutulumu açısından karşılaştırıldığında çalışma grubunda 4 hasta da (%26,7) LN tutulumu tespit edilirken kontrol grubunda LN tutulumu izlenmemiş olduğundan her iki grup arasında sol PLN tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$ ve $p<0,05$).

Kontrollü randomize bir çalışmada erken evre EK olan ve tamamına yakını tip 1 EK olan vakaları dahil ettikleri bir çalışmada LVSİ'nin EK'nde ki prognostik önemi LVSİ negatife vakalarda paraaortik lenf nodu metastazı insidansının %0,5 olarak gösterilmiştir [172]. Yaptığımız çalışma da kontrol grubunda paraaortik lenf tutulumu görülmezken çalışma grubunda 1 hasta da (%6,7) paraaortik tutulum izlenmiştir. Her iki grup arasında paraaortik tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır ($p=0,341$ ve $p<0,05$). Başka bir çalışmada sadece tip 1 EK histolojik tipi içeren LVSİ negatif grupta paraaortik lenf nodu metastazı %31,6 görülmüş olup LVSİ pozitif grupta ise %68,4 olduğu bildirilmiştir [173]. Aynı seride LVSİ olan vakaların yaklaşık %15'nde paraaortik lenf nodu metastaz

bulunurken; LVSİ olmayan vaka grubunda paraaortik lenf nodu metastazı %1,1 olarak bulunmuştur [173]. Çalışmamızda kontrol grubunda tutulum olmaması literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuç vermektedir.

Keys ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada Tip 1 EK hastalarının büyük bölümünde cerrahi morbiditeyi minimuma indirmek için pelvik lenf nodu metastazı, miyometrial invazyonun %50'den fazla ve LVSİ pozitifliği haricinde paraaortik lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabileceğini bildirilmiştir [119]. Sarı ve arkadaşları ise 641 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında LVSİ pozitifliği ve pelvik lenf nodu tutulumu varlığının paraaortik lenf nodu tutulumu için prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir [174]. Turan ve arkadaşları da çalışmasında tıpkı sarı ve arkadaşları gibi LVSİ pozitifliği ve pelvik lenf nodu metastazını paraaortik lenf nodu tutulumu için prognostik faktör olarak bildirmişlerdir [175].

Yapmış olduğumuz çalışmada kontrol grubunda ana materyal cerrahi evrelendirmesi 17 hastada (%58,6) evre 1A tespit edildi. Çalışma grubunda ise 3 hastada (%20) evre 3C1 tespit edildi. Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında LVSİ olan çalışma grubunda ana materyal cerrahi evrelendirme açısından daha ileri evreye sahip olduğu tespit edilmiştir ($p=0,009$ ve $p<0,05$). Ayhan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada LVSİ pozitif olan grupta daha ileri evre hastalığın görüldüğü istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir [176]. Stalberg ve arkadaşları da çalışmalarında LVSİ pozitif olan hastaların daha ileri evre ve daha kötü prognoza sahip olduklarını bildirmişleridir [8]. Gerner ve arkadaşlarının çalışmasında da LVSİ pozitif olan hastaların daha ileri evre hastalık, daha yüksek rekürrens oranı ve daha kötü 5 yıllık sağkalıma sahip olduklarını bildirmişlerdir [177]. Çalışmamız literatürde de belirtildiği gibi LVSİ'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Morrow ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada peritoneal sitolojisinde malignite izlenen 53 vakanın yer aldığı grupta nüks oranı %29,1 izlenirken peritoneal sitolojisinde malignite izlenmeye grupta nüks oranı %10,5 olarak izlenmiştir [98]. Zaino ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada pozitif periton yıkaması olan vakaların mortalite riskinin 3 kata kadar artabileceğini bildirmişlerdir [102]. Takeshima ve arkadaşları 534 vaka ile yatıkları çalışmada peritoneal sitolojinin prognoz ile ilişkisi değerlendirmiş olup diğer prognostic

faktörlerin yokluğunda tek başına pozitif peritoneal sitolojinin rekürrens ve sağkalıma etkisi olmadığını bildirmişlerdir [178]. Yaptığımız çalışmada LVSİ pozitif olan ile olmayan iki grup arasında pozitif peritoneal sitoloji açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlar çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının tüm dünyayı saran covid 19 pandemisi nedeniyle hastanemizin pandemi hastanesi olarak tanımlanmasına bağlı operasyonların ertelenmesi ve buna bağlı çalışma grubuna yeterli hasta dahil edilememesidir. Çalışmanın güçlü yönü ise homojen bir çalışma grubunda gerçekleştirilmiş olmasıdır. Literatür ile birlikte ele alındığı zaman sonuçlarımızın bir bölümünün LVSİ'nin prognostik bir faktör olabileceğini göstermektedir. Endometrium kanserinde lenfadenektomi yapılıp yapılmaması tartışması süregelmektedir. Derin miyometrial invazyon ve yüksek tümör grade'i ile beraber olan LVSİ pozitifliği gibi risk faktörlerinin olması durumunda lenfadenektominin rekürrens için faydalı olabileceğini gösteren sonuçlar çalışmamızda mevcuttur. LVSİ'nin evreye rekürrense etkisini belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Endometrium kanserinde lenfovasküler saha tutulumunun prognostik öneminin yeri birçok çalışmada araştırılmış olmasına rağmen kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Çalışmamızın sonucunda lenfovasküler saha invazyonunun histolojik grade, nükleer grade, miyometrial invazyon derinliği, pelvik lenf nodu tutulumu ve daha ileri evre hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu gözlemledik. Bu konuda daha çok vaka sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda daha geniş kapsamlı, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Cancer Facts & Figures 2019. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
2. 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. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
3. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf.
4. Huvila J, Laajala T, Edqvist P, Talve L, Ponten F, Grenman S, et al., editors. Combined ASRGL1 and p53 immunohistochemistry as an independent predictor of survival in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *VIRCHOWS ARCHIV*; 2017: SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.
5. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial☆. *Gynecologic Oncology*. 2003;89(2):201-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00126-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00126-4).
6. Mori Y, Yamawaki K, Ishiguro T, Yoshihara K, Ueda H, Sato A, et al. ALDH-Dependent Glycolytic Activation Mediates Stemness and Paclitaxel Resistance in Patient-Derived Spheroid Models of Uterine Endometrial Cancer. *Stem Cell Reports*. 2019;13(4):730-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.08.015>.
7. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(5):776-83.
8. Ståhlberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kähler P, Flöter-Rådestad A, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer—a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncologica*. 2019;58(11):1628-33.
9. 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. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015;91(3):530-9.
10. Hanson MB, van Nagell Jr JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 1985;55(8):1753-7.
11. Abeler V, Kjørstad K, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 1992;2(1).
12. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280(17):1510-7.
13. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):192-6.
14. Cunningham FG. *Williams Jinekoloji*. 15 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 2015.

15. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
16. Mills SE. Histology for Pathologists. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
17. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology*. 1977;125(2):477-83.
18. Gökmen FG. Sistemik Anatomi 2ed: İzmir Güven Kitabevi; 2008 2008.
19. Yüce G. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 3 ed: Güneş Tıp Kitabevi; 2014.
20. Smith RP. Netter's Obstetrics and Gynecology. 3 ed: Elsevier; 2017.
21. Friedrich Paulsen JW. Sobotta Atlas of Anatomy. 16 ed: Urban & Fischer; 2018.
22. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2020;15(4):e0232231.
23. Obstetricians RCo, Gynaecologists, Endoscopy tBSfG. Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline. RCOG London; 2016.
24. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(5):691.
25. Hashim HA, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):469-78.
26. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019;74(5):676-87.
27. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106(4):812-9.
28. Khazaei Z, Goodarzi E, Sohrabivafa M, Naemi H, Mansori K. Association between the incidence and mortality rates for corpus uteri cancer and human development index (HDI): a global ecological study. *Obstetrics & gynecology science*. 2020;63(2):141-9.
29. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
30. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
31. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;119:S110-S7.
32. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*. 2013.
33. Woodruff JD, Pickar JH, Group MS. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(5):1213-23.
34. Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(7):1724-31.
35. Brunner M, Ostermaier A. Peer influence on managerial honesty: The role of transparency and expectations. *Journal of Business Ethics*. 2019;154(1):127-45.
36. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35.

37. Mourits M, Van Der Zee A, Willemse P, Hollema H, De Vries E. Tamoxifen en gynaecologische bijwerkingen. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2003;147(47):2315-20.
38. Practice CoG, Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion: tamoxifen and endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2001;73:77-9.
39. No PB. Practice Bulletin No 149: Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2015;125(04):1006-26.
40. Lindemann K, Vatten L, Ellström-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. British journal of cancer. 2008;98(9):1582-5.
41. Modesitt SC, van Nagell Jr JR. The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. Obstetrical & gynecological survey. 2005;60(10):683-92.
42. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(35):4225.
43. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? Journal of Clinical Oncology. 2013;31(20):2607.
44. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. Maturitas. 2009;62(4):334-7.
45. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2010;24(1):19-27.
46. Xu W-H, Xiang Y-B, Ruan Z-X, Zheng W, Cheng J-R, Dai Q, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. International Journal of Cancer. 2004;108(4):613-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.11598>.
47. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. bmj. 2019;366.
48. Jordan SJ, Na R, Weiderpass E, Adami H-O, Anderson KE, van den Brandt PA, et al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: A pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. International Journal of Cancer. 2021;148(9):2068-78. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33360>.
49. Vrachnis N, Iavazzo C, Iliodromiti Z, Sifakis S, Alexandrou A, Siristatidis C, et al. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. Archives of gynecology and obstetrics. 2016;293(2):239-46.
50. Mahdi H, Mester JL, Nizialek EA, Ngeow J, Michener C, Eng C. Germline PTEN, SDHB-D, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: An international, multicenter, prospective study. Cancer. 2015;121(5):688-96.
51. Tan M-H, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen J-L, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. The American Journal of Human Genetics. 2011;88(1):42-56.
52. Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clinical Cancer Research. 2012;18(2):400-7.
53. Song T, Kim MK, Lee Y-Y, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, et al. Women with double primary cancers of the colorectum and endometrium: do they have Lynch syndrome? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2016;199:208-12.
54. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. International journal of cancer. 1999;81(2):214-8.

55. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Human molecular genetics*. 1997;6(1):105-10.
56. Matanes E, Volodarsky-Perel A, Eisenberg N, Rottenstreich M, Yasmeeen A, Mitric C, et al. Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(5):947-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.023>.
57. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):89-98.
58. Jamison PM, Noone A-M, Ries LAG, Lee NC, Edwards BK. Trends in Endometrial Cancer Incidence by Race and Histology with a Correction for the Prevalence of Hysterectomy, SEER 1992 to 2008. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013;22(2):233. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0996.
59. Al-Zoughool M, Dossus L, Kaaks R, Clavel-Chapelon F, Tjønneland A, Olsen A, et al. Risk of endometrial cancer in relationship to cigarette smoking: results from the EPIC study. *International journal of cancer*. 2007;121(12):2741-7.
60. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2013;22(11):1931-43.
61. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA oncology*. 2018;4(4):516-21.
62. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatiús S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2017;145(1):200-7.
63. Bian X, Gao J, Luo F, Rui C, Zheng T, Wang D, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene*. 2018;37(3):341-51.
64. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2018;472(6):885-96. doi: 10.1007/s00428-017-2279-8.
65. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecologic oncology*. 2017;144(2):243-9.
66. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *International journal of cancer*. 2019;145(12):3194-206.
67. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2020;65:79-97.
68. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74. Epub 2016/03/16. PubMed PMID: 26977831.
69. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124-e9.
70. Pristauz G, Winter R, Fischerauer E, Haas J, Bjelic-Radisic V, Bader AA, et al. Can routine gynecologic examination contribute to the diagnosis of cervical involvement by primary endometrial cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(5):497-9. Epub 2009/11/11. PubMed PMID: 19899399.

71. Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer cytopathology*. 2020;128(11):792-802.
72. Wang Y, Li L, Douville C, Cohen JD, Yen T-T, Kinde I, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Science translational medicine*. 2018;10(433).
73. Geldenhuys L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *Acta cytologica*. 2007;51(1):47-50.
74. Leitao Jr MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Rabbitt C, Chi DS, et al. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(3):278. e1-. e6.
75. Jiang T, Huang L, Zhang S. Preoperative serum CA125: a useful marker for surgical management of endometrial cancer. *BMC cancer*. 2015;15(1):1-8.
76. Faria S, Devine C, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P, editors. *Imaging and staging of endometrial cancer. Seminars in Ultrasound, CT and MRI*; 2019: Elsevier.
77. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. Issues in the differential diagnosis of uterine low-grade endometrioid carcinoma, including mixed endometrial carcinomas: recommendations from the international society of gynecological pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(1 Suppl 1):S25.
78. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-e78.
79. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading, and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low-risk groups. *Cancer*. 1988;61(3):538-45. Epub 1988/02/01. doi: 10.1002/1097-0142(19880201)61:3<538::aid-cnrc2820610320>3.0.co;2-g. PubMed PMID: 3338021.
80. Conlon N, Leitao Jr MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(12):1583-7.
81. Sung J-Y, Jung YY, Kim H-S. Clinicopathological characteristics and KRAS mutation status of endometrial mucinous metaplasia and carcinoma. *Anticancer research*. 2018;38(5):2779-86.
82. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1231-6.
83. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007;105(3):677-82.
84. Goldberg H, Miller RC, Abdah-Bortnyak R, Steiner M, Yıldız F, Meirovitz A, et al. Outcome after combined modality treatment for uterine papillary serous carcinoma: a study by the Rare Cancer Network (RCN). *Gynecologic oncology*. 2008;108(2):298-305.
85. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2010;22(1).
86. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecologic oncology*. 2020;158(1):3-11.

87. Maggino T, Zola P, Sartori E, Fuso L, Papadakis C, Gadducci A, et al. Clear cell endometrial cancer: a CTF multicentre Italian study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(4):428-31.
88. Farhane FZ, Alami Z, Bouhafa T, Elmazghi A, Hassouni K. Primary squamous cell carcinoma of endometrium: case report and literature review. *The Pan African Medical Journal*. 2018;30.
89. Goodman A, Zuckerberg LR, Rice LW, Fuller AF, Young RH, Scully RE. Squamous cell carcinoma of the endometrium: a report of eight cases and a review of the literature. *Gynecologic oncology*. 1996;61(1):54-60.
90. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC family practice*. 2018;19(1):1-13.
91. Mariño-Enríquez A, González-Rocha T, Burgos E, Stolnicu S, Mendiola M, Nogales FF, et al. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *Human Pathology*. 2008;39(11):1606-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.03.005>.
92. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clinical Oncology*. 2008;20(6):433-47.
93. Onder S, Taskin OC, Sen F, Topuz S, Kucucuk S, Sozen H, et al. High expression of SALL4 and fascin, and loss of E-cadherin expression in undifferentiated/dedifferentiated carcinomas of the endometrium: An immunohistochemical and clinicopathologic study. *Medicine*. 2017;96(10).
94. Petru E, Lück H-J, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;143(2):69-74.
95. Benedet J, Pecorelli S, Ngan H, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:207-312.
96. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;105(2):103-4.
97. Seagle B-LL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(3):329.e1-. e15.
98. 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. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55-65.
99. Endometrial Biopsy: American College of Nurse-Midwives. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(4):502-6. Epub 2017/07/19. doi: 10.1111/jmwh.12652. PubMed PMID: 28719132.
100. Bouche C, Gomes David M, Salleron J, Rauch P, Leufflen L, Buhler J, et al. Evaluation of Pre-Therapeutic Assessment in Endometrial Cancer Staging. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(12). doi: 10.3390/diagnostics10121045. PubMed PMID: 33291658.
101. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's Health*. 2014;10(3):277-88.
102. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996;77(6):1115-21. Epub 1996/03/15. PubMed PMID: 8635132.

103. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer control*. 2009;16(1):46-52.
104. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surgical oncology*. 2016;25(4):370-7.
105. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1419-24.
106. DiSaia P, Creasman W, Boronow R, Blessing J. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1009-15.
107. Dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular space invasion portends poor prognosis in low-risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25(7).
108. Lutz MH, Underwood Jr PB, Kreutner Jr A, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecologic oncology*. 1978;6(1):83-94.
109. O'Brien D, Flannelly G, Mooney E, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(7):991-4.
110. Pecorelli S. 24th Annual FIGO Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer: CRC Press; 2001.
111. Pölcher M, Rottmann M, Brugger S, Mahner S, Dannecker C, Kiechle M, et al. Lymph node dissection in endometrial cancer and clinical outcome: A population-based study in 5546 patients. *Gynecologic oncology*. 2019;154(1):65-71.
112. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(4):258-79.
113. Wethington SL, Medel NIB, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: unraveling a mystery. *Gynecologic oncology*. 2009;115(1):18-25.
114. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2791-4.
115. Song T, Lee J-W, Kim H-J, Kim MK, Choi CH, Kim T-J, et al. Prognostic significance of DNA ploidy in stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2011;122(1):79-82.
116. Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Human pathology*. 2001;32(6):569-77.
117. Ferrandina G, Ranelletti FO, Gallotta V, Martinelli E, Zannoni GF, Gessi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;98(3):383-9.
118. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE. Estrogen and progestin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1988;31(1):65-77.
119. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.

120. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(1).
121. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, Vergote I, Trum H, Lok C, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;65:185-91.
122. Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* (London, England). 2008;373(9658):125-36.
123. Sonoda Y. Surgical treatment for apparent early stage endometrial cancer. *Obstetrics & gynecology science*. 2014;57(1):1-10.
124. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2010;118(1):14-8.
125. Kim J, Schultheiss T, Wong J, Chen Y. Stage I and II Endometrial Adenocarcinoma: Analysis of 2009 FIGO Staging Revision and Impact on Survival by Adjuvant Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012;84(3):S96-S7.
126. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, et al. Oncological outcomes of stage II endometrial cancer: a retrospective analysis of 250 cases. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018;28(1).
127. Vargo JA, Boisen MM, Comerici JT, Kim H, Houser CJ, Sukumvanich P, et al. Neoadjuvant radiotherapy with or without chemotherapy followed by extrafascial hysterectomy for locally advanced endometrial cancer clinically extending to the cervix or parametria. *Gynecologic Oncology*. 2014;135(2):190-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.001.
128. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecologic oncology*. 2004;93(3):653-8.
129. Van Wijk F, Huikeshoven F, Abdulkadir L, Ewing P, Burger C. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(4).
130. Bruzzone M, Miglietta L, Franzoni P, Gadducci A, Boccardo F. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III–IV endometrial cancer patients. *Gynecologic oncology*. 2004;93(2):345-52.
131. Nout R, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Slot a, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; Portec Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2010;375:816-23.
132. Bosse T, Nout R, Stelloo E, Dreef E, Nijman H, Jürgenliemk-Schulz I, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *European journal of cancer*. 2014;50(15):2602-10.
133. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2018;19(3):295-309.
134. Hogberg T, Signorelli M, De Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *European journal of cancer*. 2010;46(13):2422-31.

135. Ma S-X, Zhou T, Huang Y, Yang Y-P, Zhan J-H, Zhang Y-X, et al. The efficacy of first-line chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*. 2018;6(11).
136. Jeppesen MM, Mogensen O, Hansen DG, Bergholdt SH, Jensen PT. How do we follow up patients with endometrial cancer? *Current oncology reports*. 2019;21(7):1-8.
137. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of risk factors and survival of type 1 and type II endometrial cancers. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016;32(4):886.
138. Hag-Yahia N, Gerner O, Eitan R, Raban O, Vaknin Z, Levy T, et al. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(3):444-52.
139. Veade AE, Foote J, Ehrisman J, Broadwater G, Davidson BA, Lee PS, et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma. *World journal of surgical oncology*. 2019;17(1):80.
140. Wu Q-J, Li Y-Y, Tu C, Zhu J, Qian K-Q, Feng T-B, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-17.
141. Hauspy J, Jiménez W, Rosen B, Gotlieb WH, Fung-Kee-Fung M, Plante M. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: a review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(6):570-9.
142. Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer: a comprehensive review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(4):721-7.
143. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5331.
144. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(3):438-48.
145. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig K, Shore R, Kim M, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *British journal of cancer*. 2001;84(7):975-81.
146. Schindler A, Schmidt G. Post-menopausal bleeding: a study of more than 1000 cases. *Maturitas*. 1980;2(4):269-74.
147. Wong AS-W, Cheung CW, Fung LW-Y, Lao TT-H, Mol BWJ, Sahota DS. Development and validation of prediction models for endometrial cancer in postmenopausal bleeding. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;203:220-4.
148. Clarke MA, Long BJ, Morillo ADM, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2018;178(9):1210-22.
149. Stålberg K, Kjølhede P, Bjurberg M, Borgfeldt C, Dahm-Kähler P, Falconer H, et al. Risk factors for lymph node metastases in women with endometrial cancer: A population-based, nation-wide register study—On behalf of the Swedish Gynecological Cancer Group. *International journal of cancer*. 2017;140(12):2693-700.
150. Yan B, Zhao T, Liang X, Niu C, Ding C. Can the apparent diffusion coefficient differentiate the grade of endometrioid adenocarcinoma and the histological subtype of endometrial cancer? *Acta Radiologica*. 2018;59(3):363-70.
151. Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2003;22(1):71-4.

152. Boronow R, Morrow C, Creasman W, Disaia P, Silverberg S, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(6):825-32.
153. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. *Gynecologic oncology*. 1997;64(3):411-7.
154. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1995;59(1):20-4.
155. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
156. Karalok A, Turan T, Basaran D, Turkmen O, Kimyon GC, Tulunay G, et al. Lymph node metastasis in patients with endometrioid endometrial cancer: overtreatment is the main issue. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(4).
157. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani A. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer research*. 2000;20(3B):1977-84.
158. Kang S, Lee J-M, Lee J-K, Kim J-W, Cho C-H, Kim S-M, et al. A Web-based nomogram predicting para-aortic nodal metastasis in incompletely staged patients with endometrial cancer: a Korean Multicenter Study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(3).
159. Dane C, Bakir S. The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma. *African health sciences*. 2019;19(4):3235-41.
160. De Góis N, Martins NV, Abrão F, De Lima G, Alves AC. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Revista paulista de medicina*. 1993;111(3):385-90.
161. Schink JC, Lurain JR, Wallemark C, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(2):216-9.
162. Guo C, Dai Y, Geng J, Li H, Dong Y, Wang Z, et al. Correlation between the primary tumor size of endometrial carcinoma and lymph node metastasis and recurrence. *Zhonghua fu Chan ke za zhi*. 2021;56(4):264-70.
163. Schwab KV, O'Malley DM, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE. Prospective evaluation of prognostic significance of the tumor-free distance from uterine serosa in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):146-9.
164. Cakir C, KILIÇ İÇ, Yüksel D, Karyal YA, ÜREYEN İ, Boyraz G, et al. Does tumor size have prognostic value in patients undergoing lymphadenectomy in endometrioid-type endometrial cancer confined to the uterine corpus? *Turkish journal of medical sciences*. 2019;49(5):1403-10.
165. Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F. Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013;123(2):142-5.
166. Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Basaran D, Cagan M, Ozgul N, et al. Incidence of lymph node metastasis in surgically staged FIGO Ia G1/G2 endometrial cancer with a tumor size of more than 2 cm. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(3).
167. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(2):199-203.

168. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1999;86(10):2090-7.
169. Ayhan A, Ozkan NT, Öz M, Comert GK, Cuyan ZF, Çoban G, et al. Impact of lymph node ratio on survival in stage IIIC endometrioid endometrial cancer: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Journal of gynecologic oncology*. 2018;29(4).
170. Neal SA, Graybill WS, Garrett-Mayer E, McDowell ML, McLean VE, Watson CH, et al. Lymphovascular space invasion in uterine corpus cancer: what is its prognostic significance in the absence of lymph node metastases? *Gynecologic oncology*. 2016;142(2):278-82.
171. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim S-M, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecologic oncology*. 2002;87(3):243-6.
172. Vaizoglu F, Yuce K, Salman MC, Basaran D, Calis P, Ozgul N, et al. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(6):1391-7.
173. Numanoglu C, Corbacioglu Esmer A, Ulker V, Goksedef BC, Han A, Akbayir O, et al. The prediction of para-aortic lymph node metastasis in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34(2):177-81.
174. Sari ME, Yalcin İ, Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*. 2017;22(5):937-44.
175. Turan T, Hizli D, Sarici S, Boran N, Gundogdu B, Karadag B, et al. Is it possible to predict para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(2):274-9.
176. Ayhan A, Şahin H, Sari ME, Yalcin İ, Haberal A, Meydanli MM. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(3).
177. Gerner O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007;33(5):644-7.
178. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecologic oncology*. 2001;82(3):470-3.