



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF DÖNEMDE BAKILAN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE DERİ ALTI YAĞ DOKUSU KALINLIĞI VE
İÇ ORGAN YAĞ DOKUSU ALANI ÖLÇÜMLERİNİN POSTOPERATİF
MORBİDİTE VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FETHULLAH TANRIKULU

DÜZCE-2024



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF DÖNEMDE BAKILAN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE DERİ ALTI YAĞ DOKUSU KALINLIĞI VE
İÇ ORGAN YAĞ DOKUSU ALANI ÖLÇÜMLERİNİN POSTOPERATİF
MORBİDİTE VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FETHULLAH TANRIKULU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ ENGİN YURTÇU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. SELÇUK ERKİLİNÇ

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

DÜZCE-2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, iyi bir hekim olmamda desteğini esirgemeyen, iş ahlakında bize örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fikret Gökhan GÖYNÜMER'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden bugüne kadar yetişmemde en büyük katkısı olan, tüm bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, etik ve bilimsel bir bakış açısı ve hekimlik sanatını kazanmamı sağlayan iyi bir cerrah olmama katkı sağlayan Sayın Hocalarım Doç. Dr. Ali Yavuzcan ve Doç. Dr. Alper BAŞBUĞ'a,

Uzmanlık tezimin fikir aşamasında bana yol gösteren, yoğun çaba harcayan, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle her zaman yanımda olan ve destekleyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana iyi bir hekim olmamı sağlayan tez danışmanım sevgili abim ve hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Engin YURTÇU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini, güvenini hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, yaptığım her şeyde arkamda duran, iyi bir hekimin aynı zamanda iyi bir insan olması gerektiğini öğreten sevgili ablam ve hocam Dr. Öğretim Üyesi Betül KEYİF'e,

Ayrı yerde çalışsak da tez yazmamda bana destek olan her daim yardımlarını esirgemeyen yardımcı tez danışmanım ve değerli abim Doç. Dr. Selçuk ERKİLİNÇ'a,

Tez hastalarımın radyolojik verilerinde bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ali ÖZEL'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bugüne kadar her zaman yanımda olan, beraber yorulup beraber güldüğümüz şimdi uzman olan kıdemlilerime ve asistanlığı devam eden arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince polikliniklerde, doğumhanede ve serviste çalışma fırsatı bulduğum tüm ebe, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Ameliyathanede ilk günden beri kendimi geliştirmem için elinden geleni yapan her zaman bana destek olan başta Temel TOKLU olmak üzere tüm ameliyathane hemşireleri ve personellerine,

Pratisyen hekim kalmamı istemeyip uzmanlık sınavına girmeme vesile olan, hayatımın tatlı ve acı günlerinde hep yanımda olan, aldığım her kararda arkamda duran ve beni destekleyen, manevi desteklerini benden esirgemeyen, bana babalık duygusunu tattıran iki dünya güzeli evlat veren sevgili eşim Bahar TANRIKULU'ya

Bana ilk babalık duygusunun ne olduğu hissettiren hayatımın neşe kaynağı canım kızım Arya'ya

Şu an bebek olan ve bu haliyle bile akşam işten gelmemi dört gözle bekleyen canım kızım Eliz'e

İyi bir insan olmayı öğreten ve bugüne gelmemde büyük emeği olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve geniş aileme sonsuz teşekkürleri sunuyorum...

Dr. Fethullah Tanrikulu 2024, DÜZCE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBİRYOLOJİ	3
2.2. HİSTOLOJİ	4
2.3. ANATOMİ	5
2.4. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ	7
2.5. ENDOMETRİUM KANSERİ	9
2.5.1. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi	9
2.5.2. Endometrium Kanserini İçin Risk Faktörleri	13
2.5.2.1. Östrojen Maruziyeti Durumu	13
2.5.2.2. Obezite	14
2.5.2.3. Kronik Anovulasyon	14
2.5.2.4. Erken Menarş ve Geç Menopoz Durumu	15
2.5.2.5. Nulliparite Durumu	15
2.5.2.6. Diyabetes Mellitus Durumu	15
2.5.2.7. Genetik Faktörler	16
2.5.2.8. Irk	17
2.5.3. Koruyucu Faktörler	17
2.5.3.1. Sigara İçilmesi	17
2.5.3.2. Oral Kontraseptif Kullanımı	17
2.5.4. Patogenezi	17
2.5.5. Tarama	18
2.5.6. Tanı	19
2.5.6.1. Pelvik Muayene	19
2.5.6.2. Papanicolau Testi	20
2.5.6.3. Endometrial Örnekleme	20
2.5.6.4. Ultrasonografi	20
2.5.6.5. Laboratuvar Testler	21
2.5.6.6. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.5.7. Endometrium Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırılması	22
2.5.7.1. Endometrioid Karsinom	22
2.5.7.2. Müsinöz Karsinom	24
2.5.7.3. Seröz Karsinom	24
2.5.7.4. Berrak Hücreli Karsinom	24
2.5.7.5. Squamöz Hücreli Karsinom	25
2.5.7.6. Transizyonel Hücreli Karsinom	25
2.5.7.7. Mikst Hücreli Karsinom	25
2.5.7.8. Andiferansiye Karsinom	25
2.5.8. Endometrium Kanserinde Evreleme	26
2.5.9. Endometrium Kanserini Yayılmı	26
2.5.10. Endometrium Kanserinin Prognostik Faktörleri	28

2.5.10.1. Yaş	28
2.5.10.2. Histolojik Tip	29
2.5.10.3. Histolojik Grade	29
2.5.10.4. Myometrial İnvazyon	29
2.5.10.5. Alt Uterin Segment Tutulumu	30
2.5.10.6. İsthmus-Serviks Tutulumu	30
2.5.10.7. Adneksiyel Tutulum	30
2.5.10.8. Lenfovasküler Saha İnvazyonu	30
2.5.10.9. Lenf Nodu Metastazı	31
2.5.10.10. Periton Sitolojisi	32
2.5.10.11. Tümör Boyutu	32
2.5.10.12. DNA Ploidisi	33
2.5.10.13. Moleküler Faktörler	33
2.5.10.14. Hormon Reseptör Durumu	33
2.5.11. Endometrium Kanseri Risk Sınıflaması	34
2.5.12. Endometrium Kanseri Tedavi	35
2.5.12.1. Cerrahi Tedavi	35
2.5.12.2. Adjuvan Tedavi	37
2.5.13. Endometrium Kanseri Takibi	38
2.5.14. Bilgisayarlı Tomografi Tarihçesi ve Çalışma Prensipleri	38
2.5.14.1. Bilgisayarlı Tomografi Gelişimi	39
2.5.15. Yağ Dokusu Fizyolojisi	42
2.5.15.1. Lipid metabolizması	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. HASTA ÇALIŞMA GRUBU	44
3.2. YÖNTEM	45
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR	69

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1-1 Kadın Nüfusunda En Sık Görülen 10 Kanserin Kadın Yaşına Göre Standart Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünyadaki Standart İnsan Nüfusu 100000 Kişide).....	1
Şekil 2-1 A: Kadında 60 Gün Sonunda Genital Ductus Görüntüsü B: Overler İndikten Sonra Genital Ductus Görüntüsü	3
Şekil 2-2 Uterus ve Vajinanın Sırayla Gelişimi A: Dokuz Haftalık Uterusun Şekli B: On İki Hafta Sonundaki Uterus Şekli C: Doğum Sonrası Bebeğe Uterus Ve Vajen.....	4
Şekil 2-3 Uterusun Anatomisi	7
Şekil 2-4 SEER Verilerine Göre 2021 Yılında Tahmini Endometrium Kanseri Vakası Sayısı ve Endometrium Kanseriine Bağlı Ölüm Sayısı Gösterilmektedir	10
Şekil 2-5 SEER Verilerine Göre 2014-2018 Yılları Arasında Tanı Almış Endometrium Kanseri Hastaların Yaşa Göre Dağılımı Gösterilmektedir.....	11
Şekil 2-6 Kadın Nüfusunda En Sık Görülen 10 Kanserin Kadın Yaşına Göre Standart Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünyadaki Standart İnsan Nüfusu 100000 kişide).....	11
Şekil 2-7 Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığı Verilerine Göre Endometrium Kanseri Vakalarının Tanı Anında Endometrium Kanseriinin Hangi Evresinde Olduğunun Dağılımı Gösterilmektedir.....	12
Şekil 2-8 X-ışınlarının tüpte hasta üzerinden geçip dedektöre ulaşması.....	39
Şekil 2-9. Görüntünün Huousfield ünitesi değerlerine çevrilmesi	39
Şekil 2-10 Birinci jenerasyon cihazların çalışma şekli.....	40
Şekil 2-11 İkinci jenerasyon cihazların çalışma şekli	40
Şekil 2-12 Üçüncü jenerasyon cihazların çalışma şekli	41
Şekil 2-13 Dördüncü jenerasyon cihazların çalışma şekli.....	41

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2-1 Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması.....	8
Tablo 2-2 Amerika Obsetri ve Jinekoloji Topluluğu ile Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması Karşılaştırılması	8
Tablo 2-3 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Yılı Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Dağılımı	11
Tablo 2-4 Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikler	18
Tablo 2-5 Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Yapılan Endometrium Kanseri Sınıflaması.....	22
Tablo 2-6 Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyonun sistemine göre endometrium kanserinin histolojik grade olarak sınıflandırması	23
Tablo 2-7 Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyon sistemine göre endometrium kanserinin nükleer grade sınıflaması.....	23
Tablo 2-8 Endometrium kanseri tiplerinin histopatolojik dağılımı ve yüzdelik dağılımı.....	25
Tablo 2-9 Endometrium Kanserinin Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu 2009 Evrelemesi	27
Tablo 2-10 Endometrium kanserinde prognozu etkileyen prognostik faktörler	28
Tablo 2-11 Endometrium Kanseri Hastalarının Yaşı ve Beş Yıllık Sağkalım İlişkisi...	29
Tablo 2-12 Lenfovasküler Saha İnvazyonu (LVSI) ile Lenf Nodu Metastazı ve Sağkalım İlişkisi	31
Tablo 2-13 Endometrium Kanseri Olan Hastalardaki Risk Sınıflaması Jinekoloji Onkoloji Grubu'na Göre Sınıflandırması.....	34
Tablo 4-1 Hasta bulguları ve bilgisayarlı tomografi parametre bulguları.....	48
Tablo 4-2 Hastaların patoloji sonuçları.....	50
Tablo 4-3 İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar	51
Tablo 4-4 Hastaların BMI ve BT bulgularının patoloji sonucu grade1 ve grade2-3 olan hastaların grade göre karşılaştırılması	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG: Amerikan Obsetri ve Jinekoloji Topluluğu
BMI: Vücut Kitle İndeksi
BRCA1: Breast Cancer 1
BRCA2: Breast Cancer 2
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125: Kanser Antigen 125 Proteini
CI: Confidence Interval
EBRT: Eksternal Beam Radyoterapi
ESGO: Avrupa Jinekoloji Onkoloji Derneği
FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi
GOG: Jinekoloji Onkoloji Grubu
HER-2/neu: Human Epidermal Reseptör 2
HR: Hazard Ratio
HU: Huounsfield Ünitesi
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
Kİ-67: Etiketleme İndeksi
K-RAS: Kirsten Rat Sarkoma Virüs
LSVİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu
MLH1: MutL Homolog 1
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH2: MutS Homolog 2
MSH6: MutS Homolog 6
PMS2: Protein Mismatch Repair System Component Homolog 2
PORTEC: Endometrial Karsinom İçin Ameliyat Sonrası Radyasyon Tedavisi
PTEN: Protein Tirozin Fosfataz ve Tensinhomoloğu
P16: Vücuttaki Normal Hücreler Tarafından Üretilen Bir Protein
TP53 (P53): Tümör Protein 53
SAT: Subcutaneous Adipose Tissue
SFA: Subcutaneous Fat Area
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Programı

TFA: Total Fat Area

Total-Ma: total Muscle Area

Total-MFA: Total Muscl Fat Area

VFA: Visceral Fat Area

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF DÖNEMDE BAKILAN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE DERİ ALTI YAĞ DOKUSU KALINLIĞI VE İÇ ORGAN YAĞ DOKUSU ALANI ÖLÇÜMLERİNİN POSTOPERATİF MORBİDİTE VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Endometrium kanserli hastalarda operasyon öncesi değerlendirilen bilgisayarlı tomografide hastaların deri altı yağ dokusu kalınlığı, abdominal toplam yağ dokusu alanı, derialtı yağ dokusu alanı, hastaların visseral yağ dokusu alanı, cilt altı toplam kas alanı ve cilt altı toplam kaslı yağ dokusu alanı değerlerinin endometrium kanserli hastalarda operasyon sonrası dönemde morbidite ve sağkalım ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanıp bu değerlerin endometrium kanserinde kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tez çalışmamız çift merkezli olup endometrium kanseri tanılı hastalar alınmıştır, bu iki merkezde operasyonu yapılan ve sonrasında medikal tedavisi devam eden hastalar çalışmaya alınmıştır. Kliniklerimizde 01.05.2017-01.05.2023 tarihleri arasında iki merkezimizde endometrium kanseri nedeni ile ameliyatları yapılan 200 hasta çalışmaya dahil edilip 48 hasta çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun olmayıp çalışma dışı bırakılmıştır, çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun 152 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara endometrium kanseri nedeniyle total histerektomi + bilateral salpingooferektomi + pelvik lenfadenektomi ± paraaortik lenfadenektomi ± omentektomi operasyonu yapılmıştır. Hastaların yaşı, gravida ve parite durumu, menopoz durumu, kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, ilaç kullanım durumu, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, vücut kitle indeksi, operasyon öncesi batin cerrahisini olup olmadığı, hastanın hastaneye başvuru nedeni, hastaların ameliyat öncesi endometrial örnekleme sonucu, hastalara yapılan ameliyatlar, hastaların patoloji tanısı, endometrium kanserinin cerrahi evreleri ve hastaların patoloji sonuçları incelenip değerlendirilmiştir. Hastaların operasyon süresi, operasyon sonrası hastanede

kalma süresi, operasyonda komplikasyon gelişip gelişmediği, operasyon sonrasında komplikasyon gelişip gelişmediği, operasyon sonrası hastaların morbidite durumu ve sağkalımı değerlendirilmiştir. Hastaların patolojik sonuçlarında tümörün gradesi, uterus çapı, tümör çapı, tümörün myometrial invazyon durumu, tümörün lenfovasküler invazyonu, tümör cerrahi sınır tutulumunun varlığı, batin yıkama sıvısında tümöral hücre varlığı, pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu, ana materyal cerrahi evresi incelenmiştir.

Çalışmamız iki merkezli olduğundan her iki merkezdeki çekimler Toshiba Activion 16 ve Simens Somatom go Top bilgisayarlı tomografi cihazlarından çekim yapılmıştır.

Hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) kilogram cinsinden vücut ağırlıklarının metre cinsinden boylarının metrekaresine bölünerek (kg/m^2) hesaplamaları yapıldı.

Deri altı yağ dokusu kalınlığı (SAT) bilgisayarlı tomografide sakral 1 vertebra'nın (S1) üst sınırından ve rektus abdominis kasının ortasından aksiyel düzlemdeki kesi görüntülenmesi yapıldıktan sonra SAT değeri mm olarak ölçülüp deri altı yağ dokusu kalınlığı hesaplandı.

Bilgisayarlı tomografide (BT) verileri <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> adresli yazılım programı ile lumbal vertebra 3-4 (L3-L4) civarında göbeği gösteren eksenden görüntü dilimi alınıp total yağ dokusu alanı (TFA), deri altı yağ doku alanı (SFA), visseral yağ doku alanı (VFA), cilt altı toplam kas alanı (Total-MA) ve cilt altı toplam kas yağ alanı (Total-MFA) parametrelerinin alan ölçümleri hesaplanıp TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA parametrelerinin cm^2 olarak alan hesaplaması yapıldı.

Preoperatif dönemde hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmiş ve hastalardan değerlendirilmesi planlanan parametrelerin ölçümleri özel yazılım program ile hesaplanmıştır. Parametrelerin değerlendirilmesinde <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> adresli yazılım programı kullanılmıştır. Çift merkezli sürdürülen çalışmadaki veriler için tek yazılım program kullanılarak hesaplama yapılmıştır.

Bulgular: Hastalarımızın yaş ortalaması 62.37 ± 10.84 (min-max 40-90) olarak tespit edilmiştir. Gravida sayısı 3 ± 1.6 olarak tespit edilmiştir. Parite sayısı 2.6 ± 1.9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tanıları anormal uterin kanama veya postmenopozal kanama sonrası yapılan endometrial biyopsi neticesinde tespit edildi. Hastalara operasyonda total histerektomi (laparatomik veya laparoskopik) + bilateral salpingooferektomi + Pelvik lenfadenektomi ± Paraaortik lenfadenektomi + omentektomi + batin yıkama sıvısı

alınması yapılmıştır. Hasta takip süresi ortalama 9.5 (3-23) yıl olarak tespit edilmiş olup operasyon sonrası ortalama sağkalım oranı %84 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta sağkalım süresi literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların BMI'lerinin artması hastaların endometrium kanserine yakalanma riskini artırdığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda BMI değerinin grade ve evre üzerinde etkili olduğu tespit edilip grade ve evre grupları karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$ ve $p<0.05$). Bizim çalışmamızda operasyon öncesi değerlendirilen BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA parametreleri endometrium kanseri tanılı hastalarımızda grade ve evreye göre ayrı ayrı değerlendirdik. Grade göre olan değerlendirmemizde hastaları grade1 ve grade2-3 şeklinde iki gruba ayırıp değerlendirdik. Evreye göre olan değerlendirmemizde de hastaları evre1 ve evre2-3 şeklinde iki ayrı gruba ayırıp değerlendirdik. Bu parametrelerin hastaların gradesine ve evresine olan prognozunu değerlendirdik. Bu değerlerin sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirip literatür ile uyumluluğunu inceledik. SFA değerini grade ve evreye göre karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p=0.026$ ve $p<0.05$). Grade ve evresi yüksek olan grupta SFA değeri daha yüksek olmaktadır. Hastaların BMI ve operasyon öncesi değerlendirilen BT'deki SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA parametreleri hesaplandı. Bu 7 risk faktörünü belirleyip logistik regresyon ile analizini yaptık. Çalışmamızda adipoz doku dağılımını gösteren parametreler ve BMI ile cerrahi komplikasyonları öngörme arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamızda adipoz doku dağılımını gösteren parametreler ve BMI ile operasyon süresi arasındaki korelasyon değerlendirildi. Bu bulgulara göre, operasyon süresi ile SAT, TFA, SFA, VFA ve Total-MA değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Özellikle TFA, SFA, VFA ve Total-MA değişkenleri ile operasyon süresi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. BMI ile operasyon süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. SAT ile operasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Bu bulgular ışığında cilt altı yağ dokusu kalınlığının operasyon süresini arttıran etkili bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Değerlendirdiğimiz BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total MFA parametrelerinden Total-MA ve Total-MFA ile ilgili incelediğimiz data verileri sınırlı sayıda olup daha sonra yapılacak çalışmalarda bu iki veri ile ilgili daha fazla data verisi olması durumunda bu verilerin morbidite ve sağkalım üzerinde etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Sağkalım üzerine etkili risk faktörleri hakkında yaptığımız Cox regresyon modeli analizinde, değerlendirdiğimiz faktörler arasında VFA'nın

sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel ölçüde yüksek ($p=0.032$) bulunmuştur. VFA regresyon analizinde değerlendirdiğimiz parametreler arasında en anlamlı sonucu olan değerd, fakat HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00) oluğu için bu örneklem büyüklüğünde etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak ileri çalışmalarda örneklem büyüklüğü arttırıldığında anlamlı hale gelebilecek bir parametre olarak düşünöldü.

Sonuç: Endometrium kanseri olan hastalar üzerinde literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Endometrium kanserinin tanısı, tedavisi, prognozu, morbidite ve sağkalımı üzerine birçok literatür çalışması taranıp değerlendirildi. Hastaların operasyon öncesi değerlendirilen bilgisayarlı tomografide hastaların deri altı yağ dokusu kalınlığı, abdominal toplam yağ dokusu alanı, derialtı yağ dokusu alanı, visseral alan yağ dokusu alanı, cilt altı toplam kas alanı ve cilt altı toplam kas yağ alanı hesaplandı. Hastaların BMI değeri hesaplandı. Değerlendirdiğimiz BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total MFA parametrelerinden Total-MA ve Total-MFA ile ilgili incelediğimiz data verileri sınırlı sayıda olup daha sonra yapılacak çalışmalarda bu iki parametre ile ilgili daha fazla data verisi olması durumunda bu parametre morbidite ve sağkalım üzerinde etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda SFA değerini grade ve evreye göre karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p=0.026$ ve $p<0.05$). Grade ve evresi yüksek olan grupta SFA değeri daha yüksek olmaktadır. BMI ve adipoz doku dağılımını gösteren BT parametreleri ile komplikasyonların öngörülebilirliğini değerlendirmek için yaptığımız logistik regresyon analizinde; bu parametrelerin komplikasyonu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit ettik. SAT ile operasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ışığında cilt altı yağ dokusu kalınlığının operasyon süresini arttıran etkili bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca morbidite ve sağkalım üzerine etkili risk faktörleri hakkında yaptığımız Cox regresyon analizinde, değerlendirdiğimiz faktörler arasında VFA'nın sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel ölçüde yüksek ($p=0.032$) bulunmuştur. VFA regresyon analizinde değerlendirdiğimiz parametreler arasında en anlamlı sonucu olan değerd fakat HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00) oluğu için bu örneklem büyüklüğünde etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak ileri çalışmalarda örneklem büyüklüğü arttırıldığında anlamlı hale gelebilecek bir parametre olarak düşünöldü. Tüm bu bulgular cerrahi müdahalenin planlanması ve hastaların takibi sırasında dikkate alınması gereken

faktörlerin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Vücut yağ dokusu kompozisyonu ve bunun tedavi ve prognoz üzerindeki metabolomik etkisini ölçmek için daha büyük gruplarla uzun takip süreli prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometrium kanser olan ve riski taşıyan kadınların daha iyi anlaşılması ve belki de daha seçici bir şekilde tanımlanması için bir yol bulunması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: endometrium kanseri, bilgisayarlı tomografi, deri altı yağ dokusu kalınlığı, abdominal toplam yağ dokusu alanı, derialtı yağ dokusu alanı, visseral yağ dokusu alanı, cilt altı toplam kas alanı, cilt altı toplam kas yağ alanı



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE THICKNESS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE AREA MEASUREMENTS IN PREOPERATIVE COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AND POSTOPERATIVE MORBIDITY AND SURVIVAL IN ENDOMETRIAL CANCER

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between subcutaneous adipose tissue thickness, abdominal total adipose tissue area, subcutaneous adipose tissue area, visceral adipose tissue area, subcutaneous total muscle area and subcutaneous total muscular adipose tissue area values of patients with endometrial cancer and postoperative morbidity and survival in patients with endometrial cancer and to investigate whether these values can be used in endometrial cancer.

Materials and Methods: Our thesis study was double centered and included patients diagnosed with endometrial cancer. Patients who underwent surgery in these two centers and whose medical treatment continued afterwards were included in the study. In our clinics, 200 patients who underwent surgery for endometrial cancer in our two centers between 01.05.2017-01.05.2023 were included in the study, 48 patients were excluded from the study because they did not meet the inclusion criteria, and 152 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Patients underwent total hysterectomy + bilateral salpingoophorectomy + pelvic lymphadenectomy ± paraaortic lymphadenectomy ± omentectomy for endometrial cancer. Patients' age, gravida and parity status, menopausal status, history of cancer, family history of cancer, history of systemic disease, drug use, smoking status, alcohol use status, body mass index, preoperative abdominal surgery, reason for admission to the hospital, preoperative endometrial sampling results, surgeries performed on the patients, pathology diagnosis of the patients, surgical stages of endometrial cancer and pathology results of the patients were analyzed and evaluated. Duration of operation, postoperative hospitalization, postoperative complications, postoperative complications, postoperative morbidity and survival of the patients were evaluated. In the pathological results of the patients, tumor

grade, uterine diameter, tumor diameter, myometrial invasion status of the tumor, lymphovascular invasion of the tumor, presence of tumor surgical margin involvement, presence of tumoral cells in the abdominal washing fluid, pelvic-paraaortic lymph node involvement, main material surgical stage were examined.

Since our study was conducted in two centers, the images were taken by Toshiba Activion 16 and Simens Somatom go Top computed tomography devices in both centers. Body mass index (BMI) of the patients was calculated by dividing their body weight in kilograms by their height in meters per square meter (kg/m²).

Subcutaneous adipose tissue thickness (SAT) was calculated by visualizing the incision in the axial plane from the upper border of the sacral 1 vertebra (S1) and the middle of the rectus abdominis muscle on computed tomography and measuring the SAT value in mm.

Computed tomography (CT) data were obtained from the axis showing the navel around lumbar vertebra 3-4 (L3-L4) with the software program <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> and the area measurements of total adipose tissue area (TFA), subcutaneous adipose tissue area (SFA), visceral adipose tissue area (VFA), total subcutaneous muscle area (Total-MA) and total subcutaneous muscle fat area (Total-MFA) parameters were calculated and the area measurements of TFA, SFA, VFA, Total-MA and Total-MFA parameters were calculated in cm².

In the preoperative period, computed tomography was performed and the measurements of the parameters planned to be evaluated from the patients were calculated with a special software program. The software program with the address <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> was used in the evaluation of the parameters. Calculations were made using a single software program for the data in the double-center study.

Results: The mean age of our patients was 62.37 ± 10.84 years (min-max 40-90). The number of gravida was 3 ± 1.6 . The number of parities was 2.6 ± 1.9 . In our study, the mean age of our patients was found to be compatible with the literature. Patients were diagnosed as a result of endometrial biopsy performed after abnormal uterine bleeding or postmenopausal bleeding. Patients underwent total hysterectomy (laparoscopic or laparoscopic) + bilateral salpingoopherectomy + pelvic lymphadenectomy $\pm$ paraaortic lymphadenectomy + omentectomy + abdominal lavage fluid removal. The mean follow-up period was 9.5 (3-23) years and the mean postoperative survival rate was 84%. In our study, patient survival was found to be compatible with the studies in the literature.

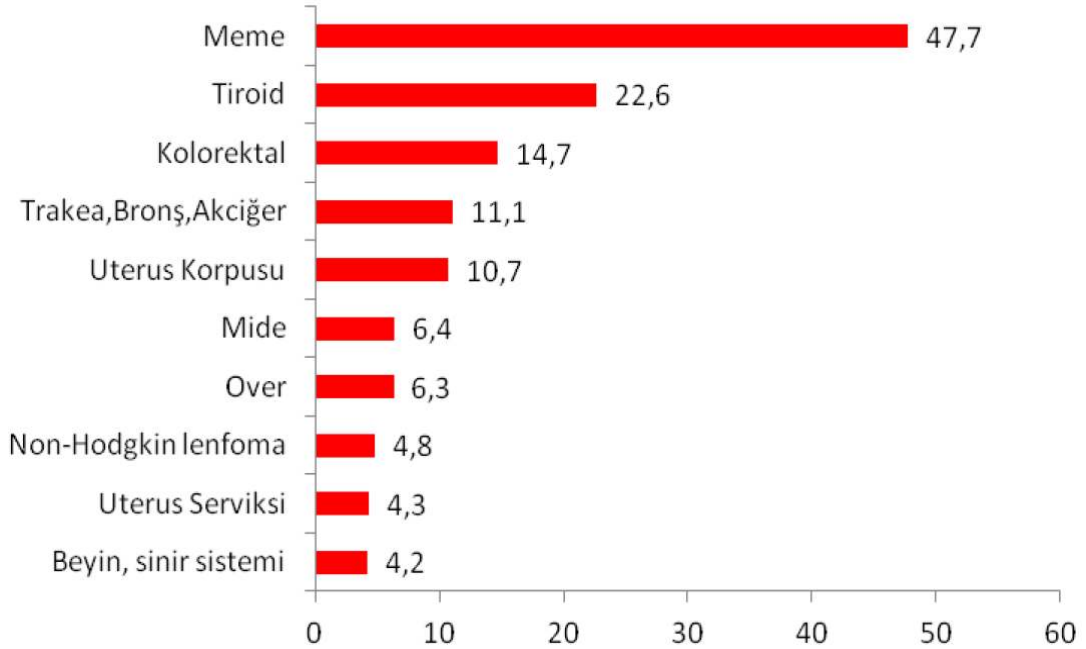
Increasing BMI of the patients was found to increase the risk of developing endometrial cancer. In our study, BMI value was found to be effective on grade and stage and when grade and stage groups were compared, a statistically significant difference was found in both groups ($p=0.003$ and $p<0.05$). In our study, we evaluated BMI, SAT, TFA, TFA, SFA, VFA, Total-MA and Total-MFA parameters separately according to grade and stage in patients diagnosed with endometrial cancer. In our evaluation according to grade, we divided the patients into two groups as grade1 and grade2-3. We evaluated the prognosis of these parameters according to the grade and stage of the patients. We evaluated the effects of these values on survival and examined their compatibility with the literature. When we compared the SFA value according to grade and stage, we found a statistically significant difference ($p=0.026$ and $p<0.05$). SFA value is higher in the group with higher grade and stage. BMI and SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA and Total-MFA parameters on preoperative CT were calculated. We identified these 7 risk factors and analyzed them with logistic regression. In our study, no relationship was found between parameters indicating adipose tissue distribution and BMI and prediction of surgical complications. In our study, the correlation between the parameters of adipose tissue distribution and BMI and operation time was evaluated. According to these findings, statistically significant correlations were found between operation time and SAT, TFA, SFA, VFA and Total-MA variables. Especially negative correlations were found between TFA, SFA, VFA and Total-MA variables and operation time. There was no significant correlation between BMI and operation time. We showed that there was a positive correlation between SAT and operation time and this correlation was statistically significant. In the light of these findings, we think that subcutaneous adipose tissue thickness is an effective parameter that increases the operation time. Among BMI, SAT, TFA, TFA, SFA, VFA, Total-MA and Total MFA parameters we evaluated, the data we examined regarding Total-MA and Total-MFA are limited in number and we think that these data may have an effect on morbidity and survival if there are more data on these two data in future studies. In the Cox regression model analysis we performed on the risk factors affecting survival, the effect of VFA on survival was found to be statistically high ($p=0.032$) among the factors we evaluated. VFA was the value with the most significant result among the parameters we evaluated in the regression analysis, but HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00), so it was found to have no effect in this sample size. However, it was considered as a parameter that may become significant when the sample size is increased in further studies.

Conclusion: Many studies have been conducted in the literature on patients with endometrial cancer. Many literature studies on the diagnosis, treatment, prognosis, morbidity and survival of endometrial cancer were reviewed and evaluated. Subcutaneous adipose tissue thickness, abdominal total adipose tissue area, subcutaneous adipose tissue area, visceral area adipose tissue area, subcutaneous total muscle area and subcutaneous total muscle fat area were calculated on preoperative computed tomography. BMI values of the patients were calculated. Among BMI, SAT, TFA, TFA, SFA, VFA, Total-MA and Total MFA parameters we evaluated, the data we examined regarding Total-MA and Total-MFA are limited in number and we think that these parameters may have an effect on morbidity and survival if there is more data on these two parameters in future studies. When we compared the SFA value according to grade and stage in our study, we found a statistically significant difference ($p=0.026$ and $p<0.05$). SFA value is higher in the group with higher grade and stage. In the logistic regression analysis we performed to evaluate the predictability of complications with BMI and CT parameters showing adipose tissue distribution, we found that these parameters did not have a statistically significant effect in predicting complications. It shows that there is a positive correlation between SAT and operation time and this correlation is statistically significant. In the light of these findings, we think that subcutaneous adipose tissue thickness is an effective parameter that increases the operation time. In addition, in the Cox regression analysis we performed on the risk factors affecting morbidity and survival, the effect of VFA on survival among the factors we evaluated was found to be statistically high ($p=0.032$). VFA was the value with the most significant result among the parameters we evaluated in the regression analysis, but HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00), so it was found to have no effect in this sample size. However, it was considered as a parameter that may become significant when the sample size is increased in further studies. All these findings reveal the complexity of the factors that should be taken into account during the planning of surgical intervention and follow-up of patients. Further prospective studies with larger groups and longer follow-up periods are needed to measure body adipose tissue composition and its metabolomic impact on treatment and prognosis. It is important to better understand and perhaps find a way to more selectively identify women with and at risk of endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, computed tomography, subcutaneous adipose tissue thickness, abdominal total adipose tissue area, subcutaneous adipose tissue area, visceral adipose tissue area, subcutaneous total muscle area, subcutaneous total muscle fat area

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri; meme kanseri, akciğer kanseri, kolon ve rektum kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olup endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik kanser olarak görülmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 senesinde yeni tanı konmuş 61880 kadar vaka görülmüş olup bu vakalardan 12160 kadarı endometrium kanseri nedeniyle ölmüştür (1). Toplam görülen kanser nedeni ölüm sayısı 285210 kadar olup bu ölümlerin %4 kadarlık kısmı endometrium kanseri nedeniyle olmuştur (1). Gelişimini tamamlamakta olan ülkelerdeyse serviks kanserinden sonra gözlenen en sık ikinci jinekolojik kanserdir (2). Türkiye'de 2017 senesinde yapılan kanser istatistik verilerine göre endometrium kanseri kadınlarda görülen kanserler içinde beşinci sırada görülmektedir (3). Kadınlarda görülen jinekolojik kanserler içinde ise en sık görülen kanser olduğu görülmektedir (3).



Şekil 1-1 Kadın Nüfusunda En Sık Görülen 10 Kanserın Kadın Yaşına Göre Standart Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünyadaki Standart İnsan Nüfusu 100000 Kişide) (3)

Endometrium kanseri olan hastalarda en sık görülen semptom anormal uterin kanamadır, hastaların hastaneye en sık başvurusu da anormal uterin kanama nedeniyle olur (4). Anormal uterin kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda endometrial biyopsi yapıp endometrium kanseri tanılı hastalar erken evrede tanı alıp bu hastaların prognozalarının iyi olduğu erken evrede tespit edilirler (4). Ameliyatı yapıp cerrahi tedavisini alıp adjuvan tedaviyi de alan hastalardan erken evre tanılı hastaların beş yıllık sağkalım oranı %80-90 kadardır (5). Başka bir yere uzak metastaz yaptığı görülen hastalarda beş yıllık sağkalım oranı ise %25'ten azdır (6).

Evreleme için operasyon ekibine yol gösteren ve operasyon sonrası kanserin seyri için bize en iyi yol gösteren prognostik durumlar şunlardır: tümörün histolojik tipi, tümörün gradesi, tümörün myometrial invazyon derinliği, tümörün çapı, tümörün lenfovasküler tutulumu, tümörün cerrahi sınır tutulumu, tümörün servikal tutulumu, tümörün peritoneal sitoloji pozitifliği, tümörün pelvik lenf nodu tutulumu, tümörün periaortik lenf nodu tutulumu ve metastazıdır (7).

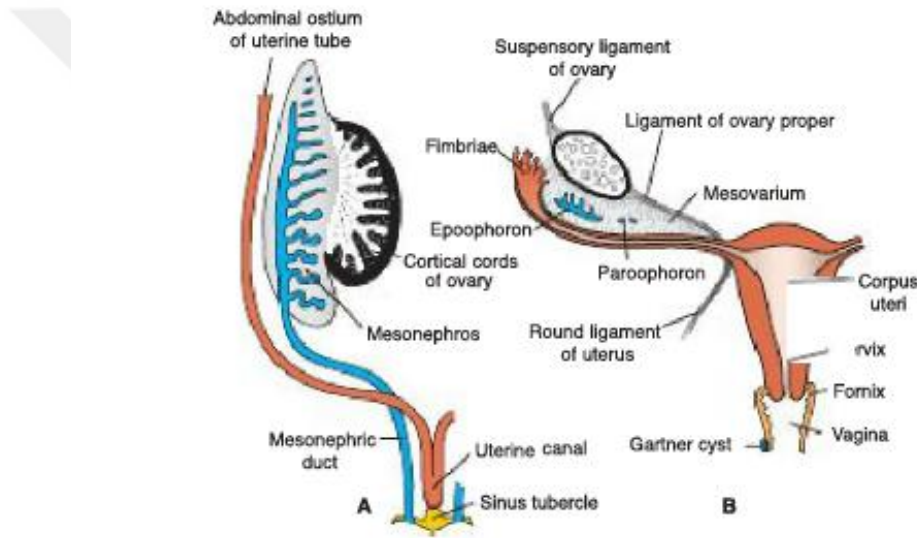
Endometrium kanseri riskini artıran durumlardan biri olan obezitenin yapılan birden fazla epidemiyolojik çalışma ile artırdığına dair çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda obezite kriteri olan vücut kitle indeksi düzeyinin 30 kg/m² ve üzeri olan kişilerde endometrium kanseri riskinin 1.7-4.5 kat kadar arttığı görülmüştür (8,9). Obezitenin her gün artması ve insanların yaşam süresinin uzaması endometrium kanserinin klinik önemini artırmıştır (10).

Bu çalışmamızın amacı endometrium kanserinde operasyon öncesi dönemde bakılan bilgisayarlı tomografi değerlendirmesinde deri altı yağ dokusu kalınlığı ve visseral yağ dokusu alanı ölçümlerinin değerlendirilmesi ve bu ölçüm değerlerinin operasyon sonrası dönemde morbidite ve sağkalım ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

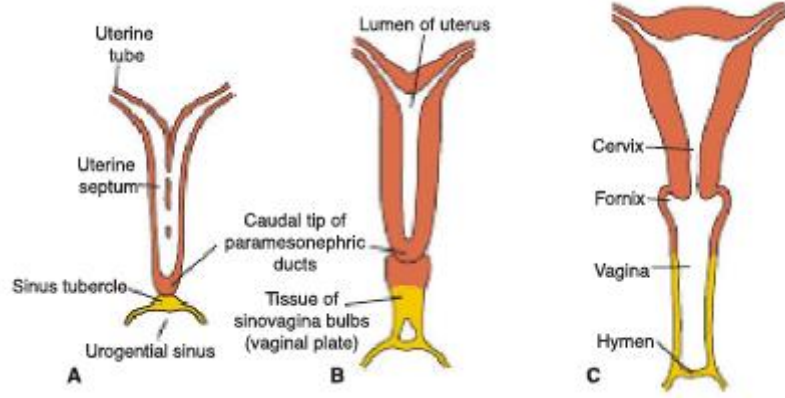
2.1. Embryoloji

Antimüllerian hormon olmaması durumunda dişilerde müllerian kanallar değişmemektedir (11). Bu kanallar kaudale doğru mezonefrik kanallar ile büyürler (11). Büyüme esnasında bu iki kanal sistemi uterusun broad ligamentini oluşturup peritoneal bölgede katlantı yapıp kapalı hale gelir (11).



Şekil 2-1 A: Kadında 60 Gün Sonunda Genital Ductus Görüntüsü B: Overler İndikten Sonra Genital Ductus Görüntüsü (12)

Müllerian kanal sistemi onuncu gebelik haftasına kadar orta düzleme doğru birbirine yaklaşmakta ve urogenital sinüse kadar gelmeden birleşmektedir (11). Bir lümen şeklinde uterovajinal kanal oluşur (11). On ikinci gebelik haftasına kadar korpus ve serviks farklılaşıp uterusun duvarında da kalınlık artmaktadır (11). Endometriumu oluşturacak bir septum uterusun üst kısmında vardır ve bu septum yirminci gebelik haftasına kadar geriler (11).



Şekil 2-2 Uterus ve Vajinanın Sırayla Gelişimi A: Dokuz Haftalık Uterusun Şekli B: On İki Hafta Sonundaki Uterus Şekli C: Doğum Sonrası Bebeğe Uterus Ve Vajen (12)

2.2. Histoloji

Uterus tabakası üç kısımdan oluşmaktadır (11).

- 1) Endometrium tabakası: Uterusun içini kaplayan tabaka olup kaviteyi kaplayan kolumnar epitel ile farklılaşmış stromadan oluşur (13). Adet döngüsü ve hormonal duruma göre endometrium dokusu kalınlığı değişebilmektedir (13).
- 2) Myometrium tabakası: uterusun en kalın tabakası olup düz kas yapısındadır (13).
- 3) Seroza tabakası: uterusun en dış tabakası olup visseral periton yapısındadır.

Uterusun ön ve arka yüzünü kaplayıp serviksi ise arka yüzeyden kaplar (13). Endometrium dokusunun bazal ve fonksiyonel tabaka olmak üzere iki tabakası bulunmaktadır (11). Bazal tabaka adet döngüsü boyunca değişmeyip adet kanaması sonrasında endometrium tabakasının yenilenmesi için önemli bir tabakadır (11). Fonksiyonel tabaka da iki tabakadan oluşmakta olup tabakalardan biri olan stratum kompaktum tabakası üste yer alıp yüzeyel ve ince bir yapıdır, diğer tabaka stratum spongiosum olup fazla miktarda gevşek stroma ve interstisyel doku içine yerleştirilmiş endometrial bezler bulunmaktadır (11).

2.3. Anatomi

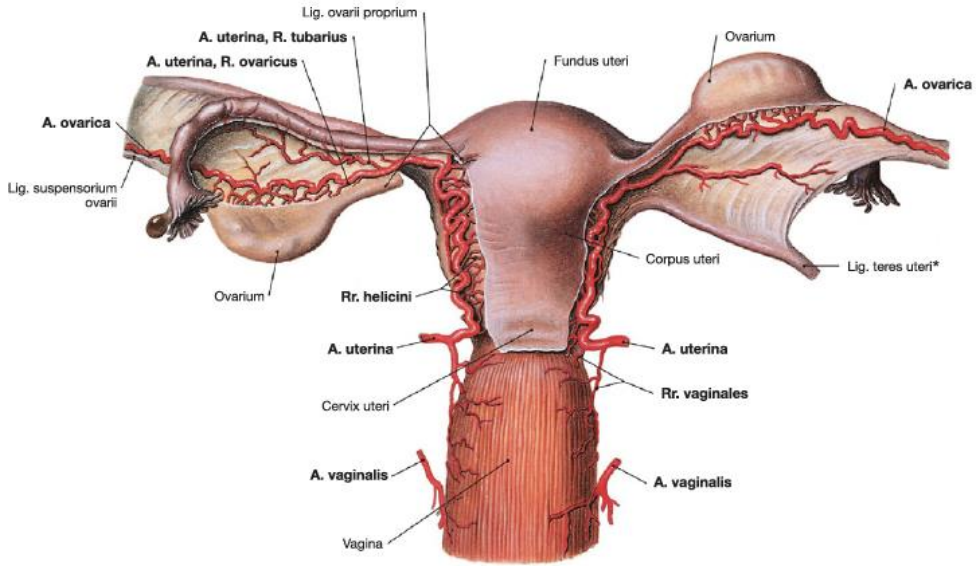
Uterus içi boş bir organ olup fibromüsküler yapıda, anatomik olarak mesane ve rektum arasına yerleşmiştir (14). Kas tabakası gelişmiş olup duvar yapısı kalındır, iç yapısı boş olup armut şeklinde bir organ yapısı mevcuttur (15). Uterus her iki üst bölümlerinden sağa ve sola doğru tuba uterinalar açılmakta ve aşağıdan vajene bağlantılıdır (15). Yetişkin bir kadında uterus yaklaşık 7 cm uzunlukta ve 5 cm genişliktedir (14). Ağırlığı tahmini 40-45 gramdır (15).

Kadınlarda uterusun şekli ve ağırlığı kişinin yaşına, gebelik durumuna ve hormon durumuna bağlı değişebilmektedir (15). Uterus anatomik olarak dört bölmeden oluşur bu bölümler fundus, korpus, isthmus ve servikstir (16). Üstte kubbeli yapıda sağ ve sol tuba uterinalar arasında kalan bölümdür (16). Fundus, uterus organının en geniş bölümüdür, korpus bölümü ise uterus organının en geniş iki bölü üçlük bölümünü oluşturur (16). Uterus organının alt bölümünü serviks uteri oluşturup üst bölümünü korpus uteri oluşturmaktadır (16). İsthmus ile vajina arasındaki kısmı serviks uteri bölümü oluşturur ve yaklaşık 2 cm uzunluğunda olup isthmik seviyeden daha yuvarlak ve dar bir yapıdadır (16). İsthmus korpus uteri ile serviks uteri arasındadır (16). Korpus uterinin iki yüzü bulunmakta olup bu yüzler vezikal ve intestinal yüzlerdir (16). Vezikal yüz mesaneye komşudur ve periton mesanenin üstünden atlayıp bu iki organ arasından excavatin vesikouterin adlı çıkmazı oluşturur (16). Facies intestinalisi saran periton vajinanın arka üstünü örtüp rektuma uzanmaktadır, bundan dolayı douglas çıkmazı yani excavation rektouterina adlı periton çıkmazı oluşturur (16). Uterusun komşuluğundaki organ ve yapılar arasından uzanan ligamentleri bulunur, bu ligamentlerpelviste uterusun desteğini sağlayıp tutunmasına destek olurlar (16). Bunlar; ligamentum latum uteri, ligamentum teres uteri, uterosakral ligament, kardinal ligament, ligamentum ovarii-suspensorium ve puboservikal ligamenttir (11, 15, 17).

- 1) Ligamentum latum uteri: iki yapraklı olup uterusun yan kenarları ile pelvisin yan duvarları arasındaki periton parçasıdır ve bu ligamentin üstünde tuba uterinalar bulunur. Ligamentum latum uterideki yapılar şunlardır: parametrium, uterin arter, tuba uterina, ligamentum teres uteri, ovaryum, ureter ve ligamentum ovarii propriumdan oluşmaktadır (11, 15, 17).

- 2) Ligamentum teres uteri: Tuba uterina uterus birleşme yerinin hemen altından başlayıp broad ligamentin iki yaprağı arasından seyretmektedir. Labium majusun üst bölgesinden mons pubisteki bağ dokusuna karışıp sonlanır ve içinden sampson arteri vardır (11, 15, 17).
- 3) Ligamentum uterosakralis: Serviksten rektumun yan bölgelerine doğru uzanmaktadır ve sonra sakrumun ön yüzüne doğru gidip buraya tutunur. Bundan sonra rektouterin boşluğun yan bölgelerini oluşturur (11, 15, 17).
- 4) Ligamentum kardinale: Perivasküler bağ dokudan oluşmakta olup hipogastrik artere yakın başlar ve posteriolateral pelvis duvarlara bağlanıp uterus ve vajeni besleyen damarlı sarmaktadır (11, 15, 17).
- 5) Ligamentum ovarii suspensorium: Ovarian arteri içerip uterusun üst arka yan duvarından başlayarak overde bitmektedir (11, 15, 17).
- 6) Ligamentum puboservikale: Serviksin üst bölgesinin ön yüzünden pubisin arka bölgesine doğru uzanır (11, 15, 17).

Uterusun kanlanması internal iliak arterin dalı olan uterin arter ile ovaryan arterin uterin orta dalından olur (11). Uterin arter internal iliak arterden tek başına çıkabilir, internal veya vajinal arterle de beraber ortak çıkabilir (11, 15). Uterin arter istmik bölgede üretere yaklaşarak üreteri çaprazlayıp geçer ve bu çaprazlama esnasında üretere bir dal vermektedir (11, 15). Vena uterina arteri takip edip internal iliak vene dökülür (11, 15). Uterusun lenfatik olarak döküldüğü yer ilk olarak obturator, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olmaktadır (11, 15). İkincil olarak döküldüğü yer uterus korpusun bazı lenfatik kanalları paraaortik kanallara dökülür (11, 15). Uterusun innervasyonu ise sempatik sinir lifleri torakal12-lumbar1 bölümünde olmakta olup parasempatik sinir lifleri Sakral2-Sakral4 sinirden gelir (11, 15).



Şekil 2-3 Uterusun Anatomisi (18)

2.4. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi; endometrial bezdeki proliferasyon oranındaki bez ve stroma oranı artışı ile olan biyolojik ve morfolojik farktan dolayı olmaktadır (19). Endometrium kanseri batı ülkelerdeki en sık görülen jinekolojik kanser olup bu kanserin en sık nedeni endometrial hiperplazidir (19). Endometrial hiperplazi insidansı endometrium kanseri insidansının yaklaşık üç kat kadar fazla olduğu söylenmektedir (19). Anormal uterin kanama ise en sık görülen semptomudur (20). Atipili endometrial hiperplazi varlığında endometrium kanseri gelişebileceği gibi endometrial hiperplazinin semptomları olan menoraji ve menometroraji gibi durumlarda hastanın yatarak veya ayaktan tedavi edilmesi gerekmektedir (19). Endometrial hiperplazinin risk faktörleri: progesterone tarafından karşılanmamış östrojen durumu, obeziteye bağlı artmış vücut kitle indeksi, polikistik over sendromu durumu, menopoz öncesindeki dönemde anovulasyon durumu olanlar, östrojen salgılayan kanserler, uzun süre tamoksifen kullanma durumlarında risk faktörleri artmaktadır (19, 20). Endometrial hiperplazi Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılından beri dört grupta sınıflandırmaktadır (21). Endometrial hiperplazi sitolojisinin ve atipisi konusunda anlaşmazlıkların olması, endometrial hiperplazinin aynı preparatlarının farklı patoloji doktorları tarafından değerlendirildiğinde düşük ya da yüksek dereceli şeklinde farklı sonuçlar ortaya çıkmasından dolayı Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2014 yılında tekrardan iki grup

olarak sınıflandırıldı (21).

Tablo 2-1 Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması (21)

Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması (2014)
1)Atipisiz hiperplazi
2)Atipili hiperplazi

Atipisiz endometrial hiperplazinin kansere dönüşme oranı yüzde beşten daha az bir oranda olup yüksek oranda remisyon sağladığı izlenmektedir (22). Amerika Obsetri ve Jinekoloji Topluluğu tarafından bildirilen intraepitelyal neoplazi sisteminin kullanılması önerilmiştir (23). Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına karşılık gelen intraepitelyal neoplazi sınıflaması şu şekildedir:

Tablo 2-2 Amerika Obsetri ve Jinekoloji Topluluğu ile Dünya Sağlık Örgütü Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması Karşılaştırılması (21, 23)

Dünya Sağlık Örgütü (2014)	İntraepitelyal neoplazi
1)Atipisiz hiperplazi	1)Benign endometrial hiperplazi
2)Atipili hiperplazi	2)Endometrial intraepitelyal hiperplazi

Yapılan çalışmaların birinde atipili endometrial hiperplazi tanısı alan hastaların tanı aldıktan sonraki on iki hafta içinde yapılan operasyonların %43 oranında endometrial kanser tanısı aldığı gösterilmiştir (24). Endometrial hiperplazinin tedavisi hastanın gebelik isteğine ve endometrial hiperplazinin atipili olup olmama durumuna bağlıdır (11). Atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde progestin önerilmektedir (11). Endometrial hiperplazi tedavisi verilip tedaviye rağmen endometrial hiperplazide gerileme olmaması durumunda histerektomi düşünülmelidir (11). Endometrial hiperplazinin atipili olması durumunda en iyi tedavi histerektomidir (11). İstisnası hastanın gebelik istemesi durumudur (11). Gebe kalmak isteyen hastalarda en iyi tedavi seçeneği yüksek doz progestin verilmesidir (11).

Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflaması sınıflaması 2000 yılında uluslararası bir jinekolojik patolog grubu tarafından önerildi (31). Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflaması büyük olasılıkla maliyet yüksekliği olması ve bilgisayarlı D skorumla bileşeni ile deneyim eksikliği nedeniyle yaygın bir kabul

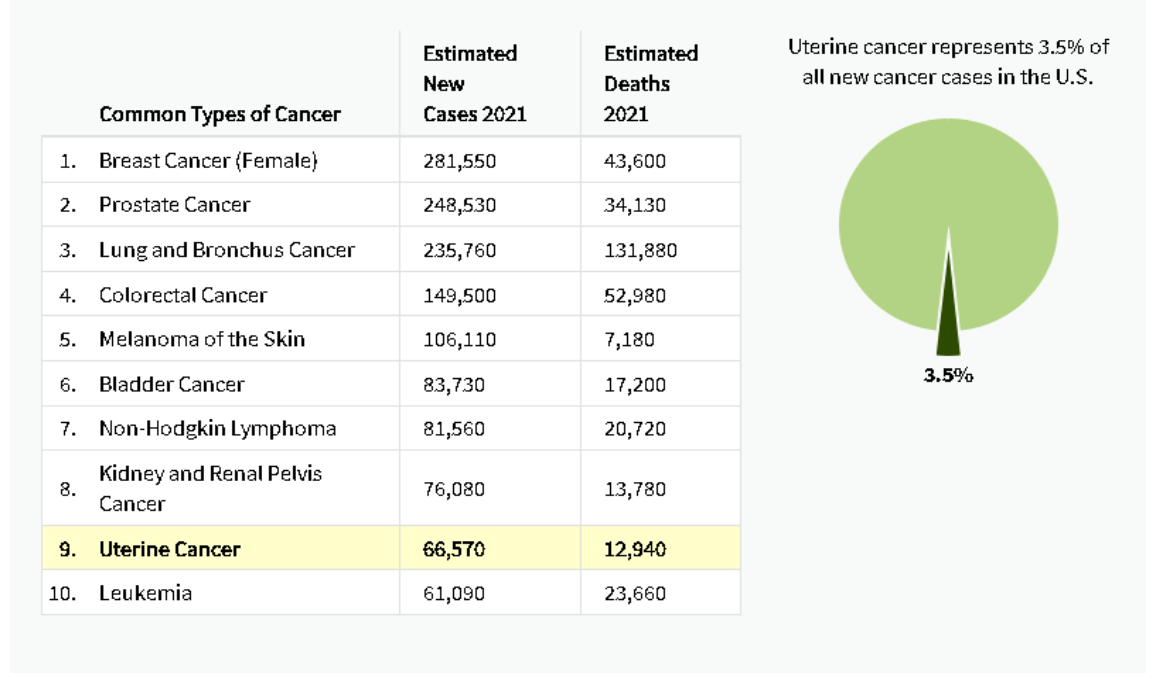
görmemiştir (31). D skoru; Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflamasının ayrılmaz bir parçasıdır (31). D skoru; toplam doku hacminin (stroma + epitel + bez lümeni) stromal hacmine oranıdır (31). Bu yöntem kullanılarak numuneler benign ($D>1$), intermediate ($0<D<1$) veya Endometrial intraepitelyal neoplazi ($D<0$) olarak sınıflandırılmıştır (31). Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflandırma kategorileri doğrudan Dünya Sağlık Örgütü sistemindeki belirli kategorilere karşılık gelmiyor fakat bu kategorilere uyan bazı tutarlı bulguları mevcuttur (24). Çoğu basit ve atipisiz kompleks hiperplaziler endometrial hiperplazi kategorisine girmiştir, atipisiz bazı kompleks hiperplaziler ve atipili kompleks hiperplaziler ise endometrial intraepitelyal neoplazi kategorisine girmiştir (24). Sonuç olarak yapılan çalışmalarda endometrial intraepitelyal neoplazinin genetik, histomorfolojik ve klinik sonuçları birleştirilince endometrial dokunun premaling lezyonu olarak kabul edilmiştir (24). Az sayıda çalışmada ise Dünya Sağlık Örgütü ve Endometrial intraepitelyal neoplazi sistemlerini tanı ve performans bakımından karşılaştırmıştır (24). Endometrium kanseri gelişen 138 kadın üzerinde yapılan çalışmada Endometrial intraepitelyal neoplazi ve 1994 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü sınıflama sisteminde endometrial intraepitelyal neoplazinin endometrium kanserine ilerlemesini öngörmeye benzer şekilde etkili olduğu saptanmıştır (11). Endometrial intraepitelyal neoplazi sisteminin kansere ilerleme olasılığı yüksek olan lezyonları ayırt edebildiği ancak bu bulguların yorumlanmasının dikkatli yapılması gerektiği düşünülmüştür (11).

2.5. Endometrium Kanseri

2.5.1. Endometrium Kanserin Epidemiyolojisi

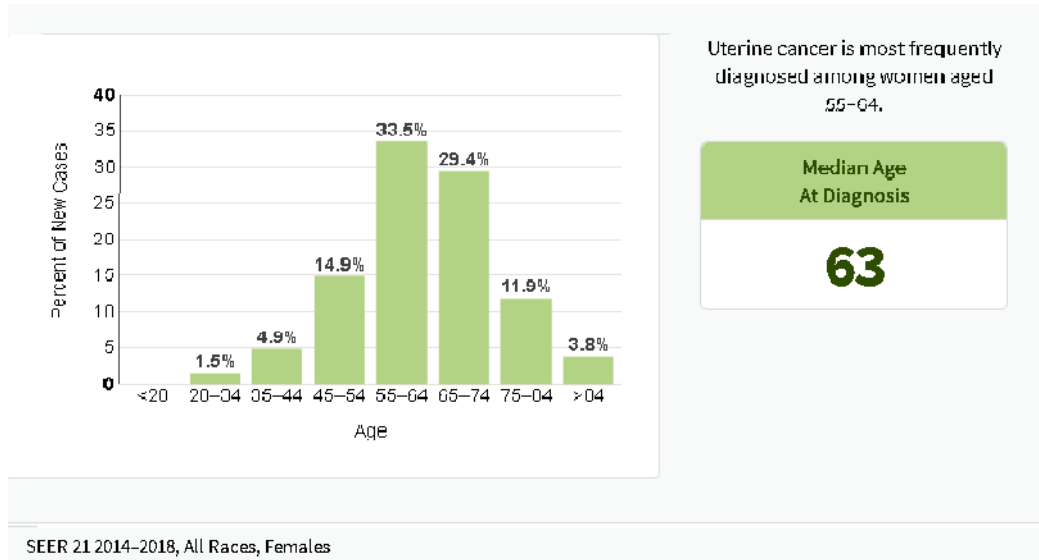
Endometrium kanseri yeryüzünde görülen en sık altıncı kanserdir, bu kanser gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen kadın kanseridir (25). Ayrıca az gelişmiş ülkelerde ise serviks kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen ikinci kadın kanseridir (2). Dünyada her yıl yaklaşık 290000 yeni tanı almış endometrium kanseri vakası görüldüğü tahmin edilmektedir (25). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Surveillance, Epidemiology, and End Results Programı (SEER) verileri incelendiğinde 2018 senesinde her yüz bin kadında görülen endometrium kanserinin oranı %27.9 civarında olup beş yıllık sağkalım oranı ise %82.5 kadardır (26). Amerika Birleşik Devleti'nde

2021 yılı için endometrium kanseri için öngörülen vaka sayısı 66750 kadardır, bunların içinde yaklaşık 12940 vakanın durumunun mortal seyretmesi tahmin edilmektedir (26). Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kanser vakalarının yaklaşık %3.5'i kadardır (26).



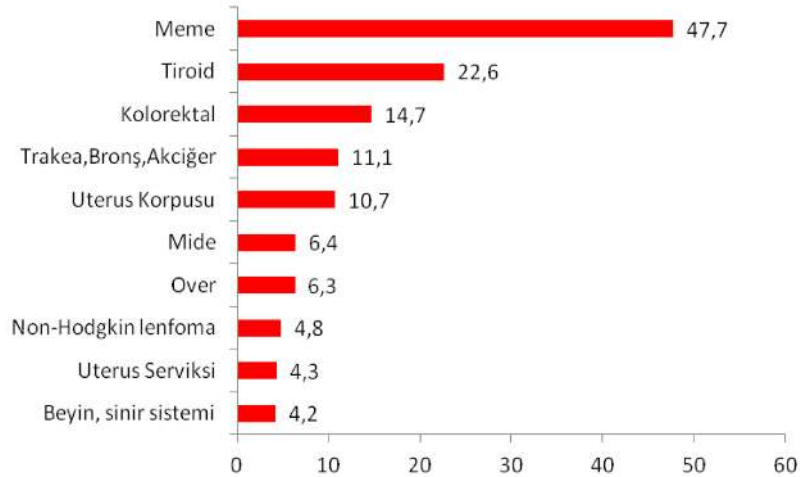
Şekil 2-4 SEER Verilerine Göre 2021 Yılında Tahmini Endometrium Kanseri Vakası Sayısı ve Endometrium Kanseriye Bağlı Ölüm Sayısı Gösterilmektedir (25)

Endometrium kanseri en sık görülme yaşı 55-64 yaş arası olup en sık 63 yaşında tanı alır (26).



Şekil 2-5 SEER Verilerine Göre 2014-2018 Yılları Arasında Tanı Almış Endometrium Kanserli Hastaların Yaşa Göre Dağılımı Gösterilmektedir (26)

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ise endometrium kanserinin ülkemizdeki insidansı 100000 vakadan 9.8 vaka kadardır (3). Türkiye Cumhuriyeti Devleti'nde yıllık yeni tanı konulan vaka 5500 kadar iken endometrium kanserinden ölen hastaların sayısı bin kadardır, bu kanser kadınlarda görülen beşinci en sık kanserdir, kadın kanserleri içinde en sık görülen kanserdir (3).



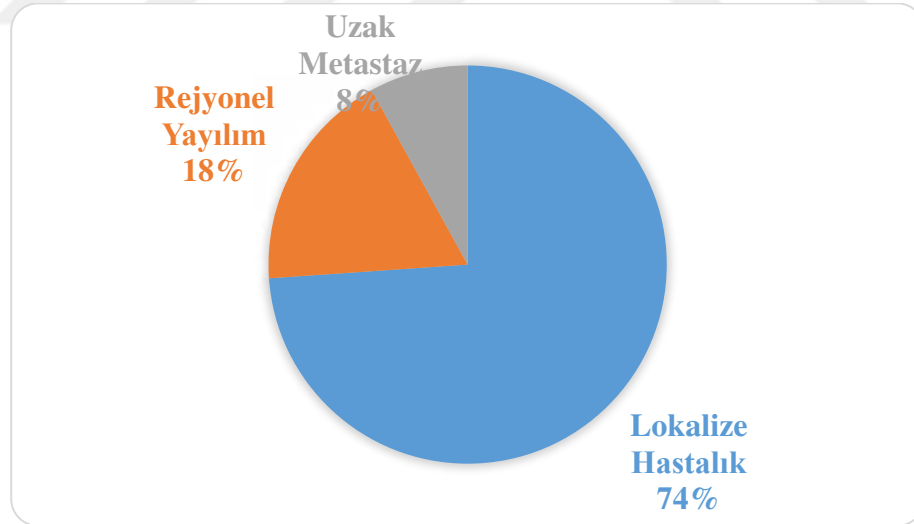
Şekil 2-6 Kadın Nüfusunda En Sık Görülen 10 Kanserın Kadın Yaşına Göre Standart Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünyadaki Standart İnsan Nüfusu 100000 kişide) (3)

Tablo 2-3 Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan

GLOBOCAN 2020 Yılı Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserın Dağılımı (3)

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

Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığına göre hastalar en fazla 60-69 yaş arasında tanı alırlar (3). Tanı alan hastaların tanı anında hastaların %73.9 kadarında hastalık lokalizedir, tanı alan hastaların %18.1 kadarında rejyonel yayılım mevcut, tanı alan hastaların sadece %8 kadarında uzak metastaz görülmüştür (3)



Şekil 2-7 Türkiye Cumhuriyeti Halk Sağlığı Verilerine Göre Endometrium Kanseri Vakalarının Tanı Anında Endometrium Kanserin Hangi Evresinde Olduğunun Dağılımı Gösterilmektedir (3)

Endometrium kanserinin yaklaşık %75-80 kadarını kapsayan ve en sık görülen tip endometrioid tip endometrial kanseri olup karşılanmamış östrojene maruz kalan daha genç menopoz öncesi kadınlarda görülür (24). Kilolu olmak, şeker hastalığı, tansiyon

yüksekliği diğer risk faktörleridir (24). Hastaların şikayetleri erken ortaya çıktığı için tip bir endometrial kanserler iyi huyludur (27). Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %20-25 kadarı ise tip iki endometrium kanseri vakalarından oluşmaktadır (24). Bu tip iki kanserler yüksek dereceli olup erken evrede bile hem agresif seyrederler hem de nüks ihtimali yüksektir (27, 28).

2.5.2. Endometrium Kanseri İçin Risk Faktörleri

Endometrium kanserinde en önemli risk faktörleri tümörün evresi, tümörün histolojik derecesi ve myometrial invazyon derinliği olup diğer ek faktörler ise hasta yaşı, tümörün histolojik tipi, peritoneal sıvıda tümör varlığı, lenfovasküler invazyon, progesteron reseptörünün pozitif olması, hastanın menopoza durumu ve uterusun hacimsel boyutudur (5).

2.5.2.1. Östrojen Maruziyeti Durumu

2.5.2.1.1. Karşılanmamış Östrojen Hormon Tedavisi

Kadınlarda menopoza sonrası östrojen verilmesi kadınların menopoza semptomlarını azaltmak için kullanılırdı (29). Kadınlarda menopoza yaşını geciktirmek için verilen östrojen tedavisi kadınlarda endometrium kanserine yakalanma riskini beş kat artırdığı için bu tedavi artık kullanılmıyor (29). Woodruff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir yıl östrojen tedavisi verilen kadınlarda endometrial hiperplazi oranında %20 artış olduğu görülmüştür (30). Östrojenin tedavide tek başına kullanılması endometrial hiperplazi riskini artırdığı gösterilmiş (31). Doherty ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada beş yıldan uzun süre östrojen tedavisi sonrasında progesteron tedavisi verilen hastalarda endometrial kanser gelişme riski iki kat artmış olduğu ve buna karşın kombine östrojen-progesteron tedavisi verilen hastaların ise endometrium kanseri riskinin azaldığı göstermişler (32). Östrojenin karşılanmamış etkisinden dolayı oluşan endometrium kanseri riskinin on yıldan fazla sürdüğü düşünülmektedir (33).

2.5.2.1.2. Tamoksifen Kullanımı

Tamoksifen ilacını kullanmak kadınlardaki menopoza halini ve vücut dokularındaki östrojen konsantrasyonunun durumuna göre hem antagonist hem de agonist etkisi olan bir östrojen reseptör modülatörüdür (34). Tamoksifen ilacı menopoza sonrası

kadınlarda vajina epiteli, endometrium dokusu ve myometrium dokusu üzerinde agonist etkilidir (34). Beş yıl tamoksifen ilacını kullanmak endometrium kanseri riskinde 2-3 kat artış yapmaktadır, buna karşın menopoz öncesi kadınlarda ise antagonist etki göstermektedir (34). Tamoksifen ilaç kullanmak endometrial proliferasyon, endometrial hiperplazi, endometrial kavitede polip oluşması, invazif karsinom ve uterusta sarkoma neden olduğu belirtilmektedir (35). Menopoz öncesi tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri vakası bildirilmemiştir (35). Amerika Obsetri ve Jinekoloji Topluluğu (ACOG) tarafından tamoksifen kullanan hastalar için ek bir tarama önerilmiyor (35). Rutin takiplerine ve muayenelerine devam etmeleri ve ilaç konusunda yeterli bilgilendirilmiş olmaları önerilmektedir (35).

2.5.2.1.3. Endojen Östrojenler

Endojen östrojenin fazla olması durumunda endometrium kanseri riski de artmaktadır (36). Kilolu olmak, östrojen salgılatan over kanserleri, kronik anovulasyon durumları endojen östrojen artışına sebep olmaktadır (36).

2.5.2.2. Obezite

Hastalarda vücut kitle indeksinin artması durumunda endometrium kanseri riski de artmaktadır (37). Şişman kadınlarda yağ dokuda bulunan androjenlerin östrona dönüşmesi sonucunda vücutta östron artar (38). Artan östron miktarı nedeniyle endometrium stimülasyonu nedeniyle obezite endometrium kanser riskini artırmaktadır (38). Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrium kanserinin %57 kadarında aşırı kilo ya da obezite nedenli olduğu düşünülmektedir (39). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından yapılan 26 çalışmada vücut kitle indeksinde artan her beş birimlik artış endometrium kanseri riskini %50 artırdığı gösterilmiştir (39). Obezite nedenli olan endometrium kanseri genelde tip 1 endometrioid kanseridir (39). Yapılan başka bir çalışmada ise vücut kitle indeksinde her 2 kg/m²'lik artışa karşı endometrium kanseri tip 1 riskindeki artış miktarı 1.2 iken buna karşın endometrium kanseri tip 2'de ise bu risk 1.12 kadar olduğu gösterilmiş (40).

2.5.2.3. Kronik Anovulasyon

Östrojen tarafından uyarılan endometrium dokusunun düzenlenmesi ve

farklılaşma yapması için progesterone tarafından yapılmaktadır (41). Progesteronun az olması nedeniyle endometriumun uyarılamaması durumunda kronik anovulasyon gerçekleşir ve bu durumda kronik östrojen üretmek sürekli hale gelir bu durumda proliferasyonu devamlı hale getirir (41). Böylece östrojen artışı olması endometrium kanseri için risk oluşturur (41). Menopoza geçiş ve polikistik over sendromu gibi durumlarda östrojen arttığı için endometrium kanseri riski de artmıştır (42).

2.5.2.4. Erken Menarş ve Geç Menopoz Durumu

Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkenden menarş başlaması ve geç dönemde menopoza girmesinden dolayı adet siklus sayısı artmakta olup bu durum karşılanmamış östrojenin artması nedeniyle endometrium kanseri, over kanseri ve meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (29). Xu ve ekibinin yaptığı çalışmada menarş yaşının 12 yaş ve altında olması 17 yaş ve üstünde olan gruba göre %45 daha fazla endometrium kanserine yakalanma riskinin olduğu bildirilmiştir (43). Xu ve ekibinin yaptığı bu çalışmada menopoza geç giren kadınların da endometrium kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (43).

2.5.2.5. Nulliparite Durumu

Kadınların gebe kalması durumunda yüksek progestin seviyesinde kalırlar ancak kadınların gebe kalmaması durumunda ise östrojen etkisinde kalma durumları arttığı için nulliparlarda da endometrium kanseri riski artmaktadır (44). Endometrium kanser epidemiyolojisi konsorsiyumunda bulunan yaklaşık 50000 kadınla yapılan çalışmada gebe kaldığı her durumda endometrium kanseri riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (45).

2.5.2.6. Diyabetes Mellitüs Durumu

Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabet hastalığı olan insanların diyabet hastalığı olmayan insanlara göre kansere yakalanma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (46). Diyabetes mellitüs tip 2 hastalığının kolon kanseri, pankreas kanseri, endometrium kanseri ve meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir, diyabetes mellitüs tip 1 hastalığının ise mide kanseri, pankreas kanseri ve endometrium kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (46). Diyabetes mellitüs hastalığının endometrium kanseri riskini artırdığına dair olan kuram şudur; düşük progesteron düzeyleri ile birlikte olan yüksek

östrojen nedeniyle endometrium kanseri riski artmaktadır (46). Diyabetes mellitus hastalığı olan kadınların sağlıklı olan insan popülasyonuna göre endometrium kanseri riski iki kat arttığı görülmüştür (46).

2.5.2.7. Genetik Faktörler

Endometrium kanseri görülen hastaların çoğunun patogenezinin sporadik olduğu görülmekte olup Lynch sendromu ve Cowden sendromu endometrium kanseri ile ilişkili olan herediter durumlardır (47).

Cowden Sendromu; Otozomal dominant geliş göstermektedir (47). Hamartomlar ve yüksek derecede meme kanseri, tiroid kanseri, böbrek kanseri ve endometrium kanseri ile ilişkisi vardır (47). Bu sendromun taşıyan hastaların yaklaşık %80 kadarında PTEN gen mutasyonu bildirilmiştir (47). Tan ve ekibinin yaptığı çalışmada klasik Cowden sendromlu hastalardan 3042 hastanın yaklaşık %25 kadarından bir PTEN gen pozitifliğinin olduğu söylenmiştir (48). Son yıllarda yapılan çalışmalarda endometrium kanserinin Cowden sendromunun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmiştir (47). PTEN gen pozitifliği olan Cowden sendromlu hastaların hayatları boyunca endometrium kanserine yakalanmaları yaklaşık %28 kadardır (49).

Lynch Sendromu; Bir diğer adı da kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanserdir, bu sendrom PMS2, MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerindeki yanlış eşleşme sonucu oluşan bir germline mutasyon varlığından olur (50). Bu Lynch sendromu kolorektal kanser başta olmak üzere endometrium kanseri, over kanseri, mide kanseri, böbrek kanseri, pankreas kanseri, beyin kanseri ve cilt kanseri gibi birçok kanser ile ilişkilidir, endometrium kanseri vakalarının %6 kadarından sorumludur (51). Bu sendroma sahip kadınlardan en sık kolon dışı belirtisi endometrium kanserindedir (11). Endometrium kanserinin bu sendroma sahip kadın hastalarda görülmesi yaşam boyu %40-60 kadardır (50). Dunlop ve ekibinin yaptığı çalışmada Lynch sendromlu kadınların yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma ihtimali kolorektal kanser ihtimalinin %50 kadarından fazladır (52). Bu sendromlu kadın hastaların endometrium kanserine yakalanma yaşı normal popülasyona göre daha erkendir ve bu hastalar en sık menopoz öncesi dönemde yakalanırlar (51).

BRCA1 ve BRCA 2 mutasyonlu taşıyıcıların endometrium kanseri riski normal popülasyona göre artmış olup BRCA1 mutasyonu olanlarda daha sıktır (53).

Birinci kuşak akrabalarında endometrium kanseri olan kadın hastaların endometrium

kanserine yakalanma sıklığının arttığına dair çalışmalar vardır fakat aile öyküsü olması tam bir risk sebebi değildir (54).

2.5.2.8. Irk

Surveillance, Epidemiology and End Results Programının 1992-2008 yılları arası verilerine göre siyahi ırktaki kadınların endometrium kanseri riski %23 kadar daha düşük olduğu bildirilmiştir (55). Beyaz ırk kadınlarda en sık endometrioid kanser alt tipi olduğu gözlenmiştir (55). Siyahi ırk kadınlarda tip 1 endometrium kanseri dışında olan kanser türlerinin görülmesi beyaz ırk kadınlara oranla daha yüksek rapor edilmiştir (55).

2.5.3. Koruyucu Faktörler

2.5.3.1. Sigara İçilmesi

Yapılan çalışmalarda sigara içilmesi başta solunum yolu kanserleri olmak üzere diğer kanserlerden pankreas kanseri, serviks kanseri ve mesane kanseri riskinde de artışa neden olurken endometrium kanseri riski üzerinde azaltıcı etkisi vardır (56). Sigaranın antiöstrojenik etkisinden dolayı endometrium kanseri üzerinde koruyucu etkisinin olduğu düşünülmüyor (56).

2.5.3.2. Oral Kontraseptif Kullanımı

Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan doğum kontrol yöntemi oral kontrasepsiyon kullanılmasıdır (57). Venöz tromboemboli hastalık, inme ve miyokard enfarktüsü en önemli oral kontraseptif kullanma yan etkileridir (57). Oral kontraseptif kullanımı meme kanseri ve serviks kanseri riskini artırır buna karşın endometrium kanseri, kolorektal kanser ve over kanserine karşı koruyucu etkiye sahiptir (57). Uzun süre oral kontraseptif kullanmak %34 kadar endometrium kanseri riskini azaltmaktadır (58). Oral kontraseptif kullanımı endometrium kanseri riskindeki azaltma etkisi kullanım sonrası yaklaşık 20 yıl kadar devam etmektedir (57).

2.5.4. Patogenezi

Histolojik yapısı bakımından endometrium kanseri iki ayrı çeşit patogeneze modellidir (11). Tip 1 modeli endometrial hiperplazi zemininde gelişip östrojenle ilişkili

düşük dereceli endometrioid kanseridir (27, 59). Bu tip tüm endometrium kanserlerin %80 kadarı endometrioid tiptedir (27). Tip 2 endometrioid tipte olmayan kanser olup genelde seröz ve berrak hücreli kanserlerdir, genelde menopoiz sonrası kadınlarda görülüp öncü lezyonu yoktur ve östrojen ile ilişkisi kanıtlanmamıştır (59).

Tip 1 endometrium kanserinde en sık görülen anomaliler genelde PTEN gen mutasyonu veya PTEN gen delesyonudur (60). Bu tipteki kanserde β -katenin mutasyonu ve K-ras mutasyonu da görülmektedir (61). Tip 2 endometrium kanserinde görülen gen mutasyonları ise P53 geni aşırı ekspresyonu, ki-67 gen ekspresyonu ve TP53 gen mutasyonudur (62). Seröz kanserlerin %82 kadarında ise P16 gen pozitifliği görülür (61).

Tablo 2-4 Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikler (59, 61)

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Yaş	45-55	55 ve sonrası
İrk	Beyaz	Siyah
Karşılanmamış Östrojen	Var	Yok
Menopoiz Durumu	Premenopozal	Postmenopozal
Hiperplazi Varlığı	Var	Yok
Grade	Genellikle 1	3
Myometrial 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

2.5.5. Tarama

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser olup gelişmekte olan ülkelerde ise en sık ikinci kadın kanseri türüdür (1). Endometrium kanseri insidansı yıllar içinde artacağı öngörülmektedir (26). Endometrium kanseri insidansı artmasına rağmen endometrium kanserini öngören herhangi bir tarama programı yoktur

(63). Endometrium kanserinden korunmak için en iyi yol menopoz sonrası kadınlarda görülen kanama hakkında kadınları bilgilendirmek olduğu düşünülüyor (64). Lynch sendromu riski olan kadınlar dışında semptomu olmayan kadınların taranması gerektiğine dair kesin bir bilgi yoktur (65).

2.5.6. Tanı

Endometrium kanserinin en sık bulgusu anormal uterin kanamadır (27). Bu kanamalar menopoz sonrası kadınlardaki vajinal kanama atrofik endometriumdan kaynaklı gelişir genelde ve bu kanamaların %14 kadarı endometrium kanseri nedeniyle olur (66). Menopoz sonrası kanaması olan endometrium kanserli kadın hastaların kanamalı durumları yaklaşık %90 kadardır (66). Menopoz öncesi kadınlarda menstrüasyon süresi uzayan kadınların ve ara kanaması öyküsü olan hastaların önce endometrium kanserinden şüphelenip kanamaya sebep olan diğer selim hastalıkları da değerlendirmek gerekir (11).

Bu hastalara endometrium kanseri tanısı koymadan önce hastanın öyküsü, fizik muayenesi ve hastadan endometrial örnekleme yapıp tam bir değerlendirme yapmak gerekir (7). Hastaya yapılacak cerrahi durum kanserin histolojisi ve kanserin derecesine göre yapılır (7). Endometrium kanserinde metastazdan şüpheleniyorsa tümör markerlarına bakılıp radyolojik görüntüleme yapılması gerekebilir (7).

Endometrium kanseri tanısı için hastadan iyi bir anamnezi alınıp hastanın alt batin muayenesi yapılmalı, hastaya transvajinal ultrasonografi yapılmalı ve endometrial dokudan biyopsi alınıp tanı konmalıdır (27). Endometrium kanseri tanısı histolojik konulduğu için mutlaka endometrial dokudan biyopsi yapılmalıdır (27).

2.5.6.1. Pelvik Muayene

Muayene dış genital organların gözlemlenmesi ile başlayıp spekulum muayenesi yapılmalı en son bimanual muayene yapılarak sonlanmalıdır. Spekulum muayenesinde kanserin erken evresinde patolojik bulgu izlenmeyebilir, bazı hastalar da şikayetlerinin uzun süre devam etmesine rağmen sağlık kuruluşlarına başvurmazlar. Bu tarz hastalarda hastalığın ilerlemesine bağlı uterusta büyüme olup pelvik bölgede bası ve ağrı bulgusu olması ile tanı koymaya yardımcı olur. Endometrium kanseri evre 1'de bimanuel muayenede palpasyonda ele kitle gelme şüphesi oranı %4 iken endometrium kanseri evre

2’de yapılan bimanual muayenede palpasyonla ele kitle gelme şüphesi oranı %42 kadar olduğu raporlanmıştır (67).

2.5.6.2. Papanicolau Testi

Serviks kanseri tarama testine servikovajinal sitoloji yani pap smear testidir (68). Pap smear testi ile yapılan taramalar sonucunda gelişmiş ülkelerdeki serviks kanseri insidansı azalmış buna bağlı mortalite de azalmıştır (68). Ancak pap smear endometrium kanserini tespit edemiyor (69). Serviks ve uterusun yapısı gereği pap smear testinde endometrium dokusuna ait hücreler genelde görülmez, endometrium kanserini düşündürecek patolojik hücreler olması durumunda endometrium kanserini düşünmek gerekir (69). Geldenhuys ve ekibinin yaptığı çalışmada histolojik endometrium adenokarsinomu tanısı alan hastaların %22 kadarında pap smear sonucunda pozitif bulgular izlenmiştir (70).

2.5.6.3. Endometrial Örnekleme

Endometrial dokudan biyopsi alınması poliklinik koşullarından hastaya anestezi madde verilmeden yapılabilir. Endometrium kanseri şüphesi olan hastalarda pipelle ile endometrial dokudan biyopsi yapıp endometrium kanseri tanısı histolojik konulmuş olur (27). Pipelle ile alınan endometrial biyopsi sonucu meta analizlerin sonucunda duyarlılık oranı yaklaşık %81-99 kadardır ve bunun özgüllük oranı yaklaşık %99 kadar olduğu raporlanmıştır (27). Alınan endometrial doku biyopsi sonucu endometrium kanseri olan hastaların histerektomi operasyonu sonucu alınan materyali de incelenmiş ve bu oran yaklaşık %90 tanı koyup korelasyonlu olduğu gösterilmiştir (71). Yapılan aynı çalışmada operasyon öncesi yapılan endometrial örnekleme sonucunda patoloji tanısı ever 1 endometrioid kanseri olan hastaların operasyon sonrası alınan materyalleri incelenmiş ever 2 endometrioid ve daha ileri ever kanser saptanma oranının çok düşük olduğu raporlanmıştır (71).

2.5.6.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi kolay ulaşılır, düşük maliyetli, invazif olmayan ve yüksek duyarlılıkta olup endometrium kanserinde ilk tercih edilen radyolojik görüntüleme aracıdır (65). Ultrasonografi çalışma prensibi gönderilen yüksek frekansa sahip ses

dalgalanının dokulardan yansması sonucunda görüntü oluşması prensibi ile olur (65). Jinekolojik muayenede üç şekilde kullanılabilir: transvajinal, transabdominal ve transrektal (65).

Transvajinal ultrasonografi ile endometrial doku duvar kalınlığı ölçülmektedir (65). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğuna göre menopoş sonrası kadınlarda endometrium kalınlığı 4 mm ve bu değerin altında olması gerekir (65). Menopoş öncesi kadınlarda endometrium duvar kalınlığı için net bir rakamda fikir birliği olmamakla beraber 10 mm ve bu değerin altında olması gerektiği fikri benimsenmiştir (65). Normal değerdeki endometrial duvar kalınlığına rağmen hastalarda devam eden endometrial kanama durumunda hastalardan endometrial doku örnekleme yapılması önerilir (65).

2.5.6.5. Laboratuvar Testler

Endometrium kanseri için spesifik bir laboratuvar test yoktur (65). Endometrium kanserinde adneksiyel tutulumun olup olmadığına dair öngörü için kanda CA-125 protein düzeyi bakılabilir (71). Yapılan çalışmada CA-125 protein düzeyi yüksekliğinde adneksiyel tutulum olma ihtimali yaklaşık %85 olup özgüllüğü %84 kadar olduğu görülmüştür (72). Aynı zamanda CA-125 protein düzeyi hastaların operasyon sonrası takibinde de kullanılmaktadır (11).

2.5.6.6. Görüntüleme Yöntemleri

Endometrium kanserinde operasyon öncesi gerekli olan tek radyolojik görüntüleme akciğer grafisidir (11). Diğer radyolojik görüntülemeler ise cerrahi hazırlık için yapılmaktadır (11).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Bilgisayarlı tomografi (BT) bu iki radyolojik görüntüleme aracı kesitsel incelemeye olanak sağlayan modalitelere sahip olup ultrasonografiye kıyasla daha yüksek çözünürlük sağlamaktadır (73).

Manyetik Rezonans Görüntüleme yumuşak dokuları en iyi gösteren radyolojik görüntüleme olduğundan operasyon öncesi tercih edilir dezavantajı ise tetkik süresinin uzun olması ve maliyetinin fazla olmasıdır (73). Pelvik bölgedeki kitlelerin gösterilmesi ve bu kitlelerde evreleme yapılması için kullanılır (73). Manyetik rezonans görüntüleme ile myometrial invazyon, servikal stroma invazyon durumu, adneksiyel bölgeye veya

parametrial bölgedeki tutulumu göstermede, lenf nodu tutulumunu göstermek için kullanılır (73).

Bilgisayarlı tomografi endometrial kanser tanısında kullanılmıyor (73). Bilgisayarlı tomografi myometrial invazyon ve servikal stromal invazyon değerlendirilmesi için düşük sensitivite ve spesifiteye değerine sahiptir, ancak uterus dışındaki yayılım durumu, lenfadenpati ve pelvik bölge haricindeki metastaz hastalığını değerlendirmek için faydalıdır ancak radyasyon içermesi nedeniyle kullanımı sınırlamaktadır (73).

2.5.7. Endometrium Kanserin Histopatolojik Sınıflandırılması

Endometrium kanseri sınıflamasını Dünya Sağlık Örgütü 2003 yılında düzenlemiştir (11). Aşağıdaki şekilde bu düzenleme yapılmıştır.

Tablo 2-5 Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Yapılan Endometrium Kanseri Sınıflaması

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

2.5.7.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomların %80 kadarını endometrioid tipliler oluşturur (74). Bu tip karsinomlar genelde menopoza öncesinde görülüp karşılanmamış olan östrojen nedenli ve endometrial hiperplazi ile ilişkilendirilmiştir (75). Bunlar düşük dereceli kanserlerdir (74). Tipik görünümü endometriuma benzer gland yapıda olurlar (75). Glandüler yapının

azalması, solid kümeler ile yer değiştirip yüksek dereceli tümöral yapı oluşur (75). Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyonu'nun 2003'te yayınladığı üç basamaklı kanser derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (11). Bu derecelendirme histolojik ve nükleer özellikler gözlemlenerek yapılmıştır (11). Solid alanların değerlendirilmesi histolojik yapıya göre gradelenmiştir (11). Grade 1 tümör iyi huylu prognoz yapıda olup grade 2 tümör orta seviyeli bir prognoza sahipken grade 3 tümör ise kötü huylu prognoza sahip yapıda olup myometrial alana invazyon ve lenf noduna metastaz olasılığı yüksek olmaktadır (11).

Tablo 2-6 Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyonun sistemine göre endometrium kanserinin histolojik grade olarak sınıflandırması (11)

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

Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyonunun sistemine göre nükleer değerlendirme yapılmıştır yani değerlendirme boyut ve şekle göre yapılmıştır (76). Nükleer atipinin olması dereceyi bir basamak yükseltir (76).

Tablo 2-7 Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyon sistemine göre endometrium kanserinin nükleer grade sınıflaması (76)

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.

Endometrium kanseri değişik yapısal şekillerde olmaktadır, bunlar squamöz farklılaşmalı, villoglandüler, sekretuar ile silya hücreli tipteki varyantlarıdır (75). Bu çeşitli türdeki varyantlardaki davranışlar klasik endometrium adenokarsinom davranışı

gibi olmaktadır (75). Birçok kesim tarafından seröz tümörler ve berrak hücreli tümörler yüksek dereceli tümör gibi kabul etmiştir (77).

2.5.7.2. Müsinöz Karsinom

Endometrium kanserinin %10 kadarını bu tümör oluşturur, bu tümör %50'den fazla müsinöz farklılık içerir geri kalan kısmı ise endometrioid tipindedir (78). Bu tipin neredeyse hepsi iyi huylu olup düşük dereceli tümör yapısındadır (78). Endoservikal epitel uterusun alt segmenti ile birleşme yaptığı için bu tümör ün primer servikal adenokarsinom ayrımını yapabilmek güç olmuştur ve bunun için immün boyama yapmak ya da Manyetik Rezonans Görüntüleme yapmak tanı için yardımcı olabilir (78). Xiong ve ekibinin yaptığı bir çalışmada müsinöz adenokarsinomda yüksek miktarda K-ras mutasyonunun olduğu görülmüş (79).

2.5.7.3. Seröz Karsinom

Endometrium kanserinin %5 kadarını oluşturan tiptir (80). Endometrioid tipin aksine agresif seyirli olup atrofik zeminde gelişen tip 2 endometrial kanserden oluşur (11, 80). Bu kanser erken evrede bile yüksek rekürrensli olup mortal seyrederek (81). Myometrial invazyon olmaması durumunda ya da çok az olması durumunda bile lenfovasküler invazyon yapması ve peritoneal bölgelere metastaz yapma eğiliminde olmaktadır (82). Kliniği ovaryan karsinoma benzerdir (81). Seröz karsinom belirgin bir şekilde nükleer atipi gösterip kompleks papiller yapıda şekillenip uterin papiller seröz karsinom diye de isimlendirilir (11). Hastaların %30 kadarında psammoma cisimcikleri izlenir (11). Seröz adenokarsinomlarda P53 gen mutasyonu ve HER-2/neu gen amplifikasyonu genellikle görünür (82). P53 gen mutasyonunun olduğu hastaların yaklaşık %90 kadarında mutasyon olmuştur (82).

2.5.7.4. Berrak Hücreli Karsinom

Bu karsinom tüm endometrial kanserlerin %5 kadarını oluşturur (83). Bu karsinom genellikle pelvis dışındaki bölgelere daha sık relaps gösterir ve kötü prognozludur (84).

2.5.7.5. Squamöz Hücreli Karsinom

Bu tip tüm endometrial kanserlerin %1 kadarını oluşturur (85). Goodman ve ekibinin yaptığı bir çalışmada bu kanser tipi menopoza sonrası kadınlarda görülüp en sık menopoza sonrası kanama ile semptom verdiği bildirilmiştir (86). Pyometra ile nulliparite de diğer predispozan faktörlerdir (86). Bu kanserin tanısı için endometriuma ait olduğunu gösterebilmek için servikal squamöz hücre ile bağlantılı olmadığı gösterilmelidir (87).

2.5.7.6. Transizyonel Hücreli Karsinom

Endometrial kanser çeşitlerinin en az görülen alt tipidir, sadece birkaç vaka bildirimi olmuştur literatürde (88).

2.5.7.7. Mikst Hücreli Karsinom

Yüksek ve düşük dereceli tiplerin bir arada olması ile olur (89). En küçük birleşeni bütünü en az %10 kadarı olması gerekir (89). Tip 2 karsinom oranının %25'ten fazla olması kötü prognozlu olduğunu gösterir (89).

2.5.7.8. Andiferansiye Karsinom

Nadir görülen endometrial kanser alt tipi olup histolojik olarak hiçbir yönde farklılaşma göstermez ve tümör hücreleri nükleer atipi içerip pleomorfik yapıda hücre içerir, kötü prognozludur (90).

Tablo 2-8 Endometrium kanseri tiplerinin histopatolojik dağılımı ve yüzdelik dağılımı

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

2.5.8. Endometrium Kanseri Evreleme

Bu kanserin evrelemesi cerrahi olarak yapılır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu evrelemi senelerdir yapılmakta olup tedavi sonuçlarını da karşılaştırır (91). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu evrelemeyi 2009 yılında cerrahi evreleme sistemine göre yapmaktadır (92). Cerrahi prosedürü ise histerektomi + bilateral salpingooferektomi ± Pelvik lenfadenektomi ve/veya Paraaortik lenfadenektomi şeklinde standard bir cerrahi prosedür şeklinde Kabul edilmiştir (93). Periton sitolojisi cerrahi evrelemede kullanılmıyor lakin malign peritoneal sitolojinin negatif prognostik faktör olmasından dolayı alınması öneriliyor (94).

2.5.9. Endometrium Kanseri Yayılımı

Bu kanserin yayılması dört şekilde olur; lokal yayılım, lenfatik yayılım, hematojen yayılım ve intraperitoneal alana dökülme şeklinde yayılımdır (95). Lokal yayılım en sık olan yayılımdır ve bu yayılım ile serviks, vajen, parametrium ve adneksiyel alana olur (95). Lenfatik yayılım ile pelvik ve paraaortik alandaki lenf nodlarına olur (95). Hematojen yayılım ile endometrium kanseri hastalığının ileri döneminde görülür ve en sık akciğere yayılım şeklinde olup karaciğer, kemik, beyin ve adrenal bezlere de hematojen yayılım yapar (96). İntraperitoneal alana dökülme şeklinde olan yayılım ise

tubal yol ile intraabdominal ve peritoneal alana olur (96).

Tablo 2-9 Endometrium Kanserinin Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu 2009 Evrelemesi

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

2.5.10. Endometrium Kanserinin Prognostik Faktörleri

Hastalığın cerrahi olarak evrelemesi en önemli prognostik faktördür (95). Evre 1 endometrium kanserinde beş yıllık sağkalım %80-90 kadar olup evre 2 endometrium kanserinde ise beş yıllık sağkalım %70-80 kadardır (97). Endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

Tablo 2-10 Endometrium kanserinde prognozu etkileyen prognostik faktörler (96)

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

2.5.10.1. Yaş

Gençlerde prognoz daha iyi olup beş yıllık sağkalım oranı yaşlılara göre daha iyidir (98). Kırk yaşın altında olan kadın hastalarda tip 1 endometrioid kanseri daha sık görülüp sağkalım gençlerde daha iyidir (98). Kırk yaşından büyük kadın hastalarda seröz karsinom riski artıyor (98). Zaino ve ekibinin yaptığı çalışmada yaş ve beş yıllık sağkalım arası ilişki aşağıdaki şekilde olmaktadır (99).

Tablo 2-11 Endometrium Kanseri Hastalarının Yaşı ve Beş Yıllık Sağkalım İlişkisi (99)

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

2.5.10.2. Histolojik Tip

Endometrium kanseri tip 1 olan hastalar bu kansere yakalanan hastaların %80 kadarını oluşturur (27). Endometrium kanseri tip 2 olan hastalar ise endometrioid olmayan genelde seröz ve berrak hücreli olan kanserlerdir bunlarda nüks yüksek olup metastaz riski vardır (59).

2.5.10.3. Histolojik Grade

Prognozun önemli bir göstergesi olup kanserde solid alanların değerlendirilmesi sonucuna göre yapılır (11). Grade 1 kanserler genelde iyi prognozludur (11). Grade 2 kanserler orta seviyede prognoza sahiptir, grade 3 kanserler ise kötü prognozlu olup myometrial invazyon yapıp lenf nodu metastazı yapma olasılıkları artmış (11). Grade 1 ve grade 2 endometrioid adenokarsinom olan hastalar tip 1 endometrial kanserlere dahil edilirken tip 2 endometrial kanseri olan hastalar grade 3 endometrioid olup bunlar adenokarsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve yüksek gradeli östrojene bağımlılık ihtiyacı olmayan kanserlerdir (100).

2.5.10.4. Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyon derinliğinin artması ile lenfovasküler alana invazyon ihtimalini de artırıyor (101). İnvazyon derinliği artıkça uterus dışındaki alanların tutulmasını artır ve bu durum kanserde nüksü artırır ve prognozu kötü yönden etkiler (101).

2.5.10.5. Alt Uterin Segment Tutulumu

Uterus alt segment tutulması cerrahi evrelemenin bir parçası değildir ve sağkalım yönünden bir risk faktörü olduğuna dair net veri yoktur (102). Endometrioid tip kanserli hastaların uterus alt segment ve nodal tutulum arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiş (102). Nodal tutulum ile ilişkili olduğunda uterus alt segment tutulumu olması düşük riskli olan hastalarda sağkalım yönünden negatif etkili olduğu bulunmuş (102).

2.5.10.6. İsthmus-Serviks Tutulumu

Uterusun isthmus ve serviksinin tutulumu lenf nodu metastazını ve hastalığın nüks ihtimalini artırır ve bu durum uterus dışına yayılım ile ilişkilidir (103). Servikal stromaya invazyon olması pelvik lenf nodu başta olmak üzere lenfatik yayılım ve nükse öncülük eder (103). Disaia ve ekibinin ever 1 endometrium kanseri olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada fundusta kanser olması durumunda nüks ihtimali %13 kadar olurken uterus alt segment ve servikte gizli kanser olması durumunda nüks ihtimali %44 kadar olduğu görülmüş (103). Servikal tutulum olması hastanın yüksek gradeli kanser olmasına neden olup derin invazyon yapan kanser olma eğiliminde olurlar bu da nüks ihtimalini artırır (99).

2.5.10.7. Adneksiyel Tutulum

Adneksiyel alanda tutulum yapan tümörler nüks ihtimalini artırması yüksektir bu ihtimal %14'ten %38'e yükselir (95). Genelde adneksiyel tutulum myometrial invazyona, peritoneal sitolojinin pozitif olmasına ve uzak metastaz ile ilişkilendirilir (95). Bu tutulum diğer prognostik faktörlerden dolayı ortaya çıkmış ise bağımsız bir risk faktörü olur (95).

2.5.10.8. Lenfovasküler Saha İnvazyonu

Ana kanser dışında endotel ile kaplı yüzeylerde kanser hücrelerinin olması durumuna lenfovasküler saha invazyonu denir (104). Lenfovasküler saha invazyonu önemli ve bağımsız bir prognostik faktördür (105). Çalışmalar göstermiştir ki erken evre kanserde %15 kadar lenfovasküler saha invazyonu izlenir (106). Tümörün gradesi, myometrial invazyonu arttıkça lenfovasküler saha invazyonu da artar (106). Lenfovasküler saha invazyonu evre 1 endometrium kanserinde %2 kadar, evre 3

endometrium kanserde ise %42 kadar görülür (106). Lenfovasküler saha invazyonu yüzeysel myometrial invazyonda %5 kadar iken derin myometrial invazyonda %70 kadar sıklıkta görülür (106). Bu yayılım lenfatik tümör metastazı ile direk ilişkilidir (106). Bu lenf nodu metastazı risk nedeni ile uzak ve paraaortik alandaki lenf noduna nükselerde yüksek rekürens olasılığı nedeniyle adjuvant tedavi ile bu rekürenslerin önlenmesi amaçlanır (104). O'Brien ve ekibinin evre 1A iyi diferansiye olan endometrium kanserli hastalardaki çalışmasında lenfovasküler saha invazyonunun olması ölüm riskini yüksek bulmuştur (107). Hanson ve ekibinin çalışmasında ise lenfovasküler saha invazyonu olmayan hastalarda beş senelik sağkalım %90 kadar iken invazyon olan hastalarda beş senelik sağkalım %64 kadar olduğu görülmüş (106).

Tablo 2-12 Lenfovasküler Saha İnvazyonu (LVSİ) ile Lenf Nodu Metastazı ve Sağkalım İlişkisi (108)

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

2.5.10.9. Lenf Nodu Metastazı

Erken evredeki endometrium kanserlerinde lenf nodu metastazı olması en önemli prognostik faktördür (109). Evre 1 endometrium kanseri olan hastaların %10 kadarında pelvik alanda lenf nodu metastazı olurken %6 kadarında paraaortik alanda lenf nodu metastazı izlenmiş (99). Pelvik alanda lenf nodu tutulumu olmadan paraaortik alanda lenf nodu tutulumu genelde olmaz ancak pelvik alanda tutulum olunca %60 ihtimalle

paraaortik alanda da lenf nodu tutulumu olur (95). Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda beş senelik sağkalım %90 kadar iken lenf nodu tutulumu olan hastalarda ise beş senelik sağkalım %54 kadardır (95). Zaino ve ekibinin yaptığı çalışmada lenf nodu tutulumu olmayınca nüks ihtimali %11 kadar iken lenf nodu tutulumu olduğu zaman bu nüks ihtimali %56 kadar olduğu bildirilmiş (99). Jinekolojik Onkoloji Grubu der ki prognozu belirleyen en önemli faktör paraaortik lenf nodu metastazının var olmasıdır (95).

2.5.10.10. Periton Sitolojisi

Endometrium kanserinin prognostik faktörlerinden biri olan periton sitolojisi Uluslararası Jinekoloji ve Obsetri Federasyonu tarafından 2009 yılında cerrahi evreleme sisteminden çıkarılmış olduğu halde cerrahi ekibin insiyatifine bırakılmış olup halen periton sitolojisi yapılmaktadır (110). Yapılan elli çalışmanın derlemesinden elde edilen verilere göre periton sıvısı pozitifliği %11 kadar olduğu bildirilmiş, bu pozitiflik durumu uterus dışındaki hastalık insidansı ile ilişkili bildirilmiş (111). Düşük risk grubundaki hastalarda periton sıvısı sitolojinin pozitif olması yaklaşık %4 kadar olduğu gösterilmiş, yüksek risk grubunda olan hastalarda %32 kadar nüks bildirilmiş (111). Peritoneal sitolojinin pozitif olması kötü prognostik faktörlerin olma ihtimali yönünde kuvvetli bir delil olabilirken bu pozitiflik bağımsız bir prognostik faktör değildir (110).

2.5.10.11. Tümör Boyutu

Endometrium kanseri olan hastaların kanserindeki tümör boyutu bağımsız bir risk faktörüdür (112). Schink ve ekibinin yaptığı çalışmada evre 1 endometrial kanser hastalarında tümör boyutunun iki cm'den az olduğu vakalardaki lenf nodu metastazı ihtimali %4 kadar iken tümör boyutunun 2 cm'den büyük olduğu vakalardaki lenf nodu metastazı ihtimali %15 kadardır, eğer tümör boyutu uterin kaviteyi tamamen doldurursa lenf nodu metastazı ihtimali %35 kadar olduğu bildirilmiş (112). Beş yıllık sağkalım ise tümör boyutu 2 cm'den az olan hastalarda %98 kadar iken tümör boyutu 2 cm'den fazla olan hastalarda %84 kadardır, tümör boyutu kaviteyi tamamen dolduran hastalarda da %64 kadar olduğu bildirilmiş (112).

2.5.10.12. DNA Ploidisi

Endometrium kanserinin prognostik faktörlerinden biri olan DNA ploidisi endometrial kanserde bağımsız bir risk faktörü olmuştur (113). Düşük riskli diye kabul edilen evre 1 endometrium kanserli hastalar içindeki yüksek riske sahip olan hastaları belirler (113). Yapılan bir çalışmada 217 hasta kabul edilip bu hastalardan rekürens ihtimali diploid tümör olan hastalarda %2.7 kadarken anöploidi tümör olan hastalarda %21.2 kadar olduğu bildirilmiştir (113). Ploidi nüksü olmayan hastalarda beş yıllık sağkalım %96 kadar iken anöploidi tümörü olan hastalarda beş yıllık sağkalım ise %75 kadar olduğu bildirilmiştir (113).

2.5.10.13. Moleküler Faktörler

Endometrium kanseri tıpkı epitelyal kanserler gibi onkojen kanser olup tümör baskılayan genlerde yada Dna onarımında yeri olan genetik değişikliklerin toplanıp birikmesi sonucu kaynaklanır (114). Endometrium kanserinin tip 1 ve tip 2 türlerindeki anormal moleküller birbirinden farklıdır (114). Endometrium kanserinin tip 1 kanserlerinde mikrostallet instabilite oranı %25-30 kadar, PTEN gen mutasyonları arasında ise %37-61 kadar, K-ras gen mutasyonlar ise %10-30 kadar olup β -katenin gen mutasyonları ise %25-38 kadar olduğu bildirilmiştir (114). Endometrium kanserinin tip 2 kanserlerinde ise iki farklı yol ile gelişir, bu yollardan ilki de novo ve P53 gen mutasyonu olup diğer yol ise hücrel heterozigotenin kaybolmasıdır (114).

2.5.10.14. Hormon Reseptör Durumu

Endometrium kanserli hastalar içindeki hastaların %70 kadarının klinik olarak seyri iyi olup endokrin hormon tedavisine iyi yanıt veren östrojen ve progesteronu eksprese edebilen kanserlerdir (115). Endometrium kanserindeki östrojen reseptör pozitifliği ve progesteron reseptör pozitifliği uzun sağkalım olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (116). Östrojen reseptörünün kaybolması kötü prognoz yönünde belirti vermektedir (116). Endometrium kanserleri hastalardan metastazı olup da reseptörleri pozitif olması prognozunun iyi olması lehine anlam taşımaktadır (116).

2.5.11. Endometrium Kanseri Risk Sınıflaması

Endometrium kanserinde risk sınıflaması Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından yapılarak endometrium kanserinde hastalığın sürekliliği ve hastalığın nüksünü önlemek için hasta yönetimine katkı sunmak için yapılmıştır (117). Sınıflandırma eski bir klinikopatolojik çalışmadan sonra ilk kez sınıflanmıştır bu sınıflama Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışma-33’de sınıflandırılıp isimlendirilmiştir (117). Grade 3-4 olup lenfovasküler saha invazyonu olan myometrial invazyonu üçte birden fazla olan servikal veya adneksiyel alan tutulumu olan yaşı büyük hastalar yüksek riskli grup olarak belirlenmiştir (117). Daha sonra yapılan Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışma 99’da bu risk sınıflaması revize edilmiştir (117). Endometrium kanseri hastaları üç grupta sınıflandırılmış olup bunlar; düşük, yüksek-orta ve yüksek grup şeklinde olmuştur (117). Yüksek-orta risk gruplu hastalar 70 yaşından büyük ve bir risk faktörü olan, elli yaşından büyük ve iki risk faktörü olan veya herhangi bir yaşta olup hastada üç risk faktörü olması şeklinde tanımlanmıştır (117). Risk faktörleri ise yaşın artması, tümörün grade 2 ya da grade 3 olması, lenfovasküler saha invazyonu olması ve myometrial invazyonun üçte birden fazla var olması durumudur (117). Geri kalan tüm endometrium kanseri hastaları ise düşük risk şeklinde sınıflanmıştır (117).

Tablo 2-13 Endometrium Kanseri Olan Hastalardaki Risk Sınıflaması Jinekolojik Onkoloji Grubu’na Göre Sınıflandırması (117)

Risk Grubu	Özellikler
1 Düşük Risk	Evre 1A Grade 1-2 Uterusa sınırlı hastalık
2 Orta Risk	Okült servikal invazyon Myometrial invazyon > %30 Lenfovasküler saha invazyon 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

2.5.12. Endometrium Kanseri Tedavi

2.5.12.1. Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinde tedavi cerrahidir ve yapılan insizyon genelde median insizyon şeklindedir (28). Hastalara önerilen standart cerrahi prosedür ise histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (28). Batın açıldıktan hemen sonra periton yıkaması sıvısı alınıp hastanın batın içi gözlemi dikkatlice yapıp gözlemleme yapılmalıdır (28). Periton sıvısı sitolojisi önceden evreleme için önemliydi ve evrelemenin bir parçasıydı ancak Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu bunu cerrahi evreleme prosedüründen çıkarmış, alınıp alınmaması cerraha bırakılmıştır (110). Prognostik bir öneme sahip olması nedeni ile peritoneal sıvı sitolojisinin alınması önerilmektedir (118). Peritoneal alan çıkmazları, adneksiyel alanlar, omentum ve karaciğer incelenmelidir ve palpe edilmelidir (28). Son yıllarda yapılan çalışmaların Analiz sonuçlarında laparoskopi yardımı ile yapılan vajinal histerektomi veya total laparoskopik histerektomi arasında belirgin komplikasyon yönünden bir fark olmadığı bildirilmiş (28). Laparoskopik cerrahi ile yapılan ameliyatlara hasta için konforlu olup laparoskopi ile yapılan işlemlerde hastanede daha az kalma süresi, hastada daha az aljezi, daha az cerrahi major risk ve daha hızlı iyileşme olduğu bildirilmiştir (28). Yüksek riskli endometrial kanserli hastalarda da laparoskopik cerrahi yapılması güvenli olduğu bildirilmiştir (119). Endometrium kanserinin erken evresinde lenfadenektomi yapılması tartışmalara neden olsa da lenfadenektomi yapılması Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu evrelemesi nedeniyle zorunlu yapılması önerilmektedir (28, 120). Endometrium kanseri hastaların kanserinde grade 1 ve grade 2 endometrioid karsinom iyi prognoza sahip olduğu için erkenden tanı alır (118). Seröz kanserler ve berrak hücreli kanserler agresif seyirli ve kötü prognozludur, bunların yanında tip 2 endometrium kanseri de bu iki kanser gibi seyreder (118). Bunun için bu kanserlere yakalanan hastaların nüks ihtimalleri tartışılıp kemoterapi tedavisi ya da radyoterapi tedavisi eklenmelidir (118). Yüksek riskli endometrium kanseri olan hastalarda sadece histerektomi yapılması kötü prognozla ilişkili olacağı bildirilmiştir (118).

2.5.12.1.1. Endometrium Kanseri Evre 1 Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri evre 1 hastaların çoğu erken dönemde tanı alıyor ve bu hastaların çoğunda vajinal kanama ile belirti verirler (121). Endometrium kanseri evre 1 hastalarının cerrahi tedavisinde lenfadenektominin yeri tartışmalıdır ancak birçok otorite tarafından hastalığın prognozunu belirlemek için ve adjuvan tedavinin düzenlenmesi için cerrahi olarak tam bir evreleme yapılması önemli olup özellikle de orta yüksek riskli olan hastalarda lenfadenektomi yapılması öneriliyor (118). 2010 senesinde yayınlanan bir yayında pelvik lenfadenektomi cerrahisi ile pelvik-paraaortik lenfadenektomi cerrahisi yapılan prospektif bir çalışmada pelvik-paraaortik lenfadenektomi cerrahi yapılan hastalarda genel sağkalımın daha anlamlı olduğu gösterilmiştir ve bu çalışma yüksek riskli olan hastaların agresif cerrahiden fayda görebileceği gösterilmiştir (122).

2.5.12.1.2. Endometrium Kanseri Evre 2 Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri evre 2 hastalarında genel yaklaşık histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik lenfadenektomi ve/ veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu cerrahisi yapılmasından oluşmaktadır (118). Servikal tutulum bu hasta grubunda önemli bir risk faktörü olup bu grup hastalara adjuvan tedavisi verilmesi dikkate alınmalıdır (123). Endometrium kanseri evre 2 kanseri olan hastalarda adjuvant eksternal radyoterapi tedavisi ve brakiterapi tedavisi yüksek hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (124).

2.5.12.1.3. Endometrium Kanseri Evre 3 Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri evre 3 tanı alan hastalar endometrium kanseri hastalarının %10-15 kadarını oluşturup endometrium kanserine bağlı ölen hastaların yarısından fazlasını oluştururlar (122). Hastanın durumuna göre cerrahi tedavisi planlanmakta olup yüksek sağkalım ile ilişkisi için sitoredüktif cerrahiyi kapsamaktadır (118). Önerilen cerrahi tedavi şekli median insüzyon ile peritoneal yıkama sıvısı alınması, histerektomi yapılması, bilateral salpingooferektomi yapılması, pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması ve omentum biyopsisi yapılmasıdır (118). Endometrium kanseri evre 3 kanserli hastaların tedavisinde adjuvant tedavi endikedir (125). Cerrahi operasyonda rezeksiyonu tam yapılamayan endometrium kanseri evre 3 hastalarda kemoterapi ile birlikte pelvik alana radyasyon tedavisinin de verilmesi önerilir (125).

2.5.12.1.4. Endometrium Kanseri Evre 4 Cerrahi Tedavi

Endometrium kanseri evre 4 olan hastalar için olması gereken optimal cerrahi tedavi sitoredüktif cerrahidir (122). Total sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda yüksek sağkalım varken suboptimal sitoredüktif cerrahi yapılan hastalarda morbidite yüksek olur (126). Endometrium kanseri evre 4 kanserli 67 hasta ile yapılan çalışmada; elli hastada tüm makroskopik kanser dokusu çıkarılmış ancak on yedi hastada optimal sitoredüksiyon cerrahi yapılamamıştır (127). En iyi sitoredüksiyon yapılan hastaların sonraki iki yıllık sağkalım %82.2 olup beş yıllık sağkalım %65.6 olarak bildirilmiş, optimal sitoredüksiyon yapılamayan on yedi hastada ise iki yıllık sağkalım %50.8 olup beş yıllık sağkalım ise %40.6 olarak bildirilmiştir (127). Bu durumlardan anlaşıyor ki optimal sitoredüksiyon yapılması sağkalımı artırmaktadır (127). Hastalara adjuvan tedavi veya birincil tedavi olarak radyoterapi tedavisi, kemoterapi tedavisi ve brakiterapi tedavisi kullanılıyor (128).

2.5.12.2. Adjuvan Tedavi

Endometrium kanseri olan hastalardaki adjuvan tedavi hastada myometrial invazyonun %50'den fazla olması, hastanın histolojik gradesi, hastanın yaşı ve lenfovasküler saha invazyonu gibi rekürrens risk faktörlerine bağlı olan gruplara veriliyor (117).

Endometrium kanserinin düşük riskli olduğu hastalar ve erken evre endometrium kanserli hastalarda adjuvant tedavinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı için bu hasta gruplarına adjuvant tedavi verilmiyor (5). Orta riskli endometrium kanserli hastalarda vajinal nüks sık görülür (117). PORTEC 2 çalışması sonucunda elde edilen verilere göre vajinal brakiterapinin eksternal beam radyoterapi (EBRT)'ye göre vajinal rekürrensi azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda yan etki bakımından brakiterapinin eksternal beam radyoterapiye üstünlüğü bulunmaktadır (129). Devam etmekte olan PORTEC-4a çalışması klinikopatolojik, immünhistokimyasal ve moleküler belirteçlerin olduğu 48 adet kombinasyon ile yapılan adjuvant brakiterapi uygulayarak yada gözlem yapıp eksternal beam radyoterapiyi sadece yüksek riskli faktörü taşıyan hastalara uygulanmaktadır (130). Yapılan cerrahi evrelemede lenf nodu negative hastalık durumunda hastaya eksternal beam radyoterapi tedavisi ihtiyacı azalmaktadır (131). Endometrium kanseri evre 3 olan endometrium kanserli kadın hastalar için adjuvan kemoterapi tedavisi ve radyoterapi tedavisi kombine edilip verilmesi rekürrens sağkalımı

zirveye çıkarıp en etkili tedavi yöntemi olduğu söylenmektedir (131). Eksternal beam radyoterapi tedavisi vajinal rekürrensi azaltmada etkili bir tedavi olsa da genel sağkalım üzerine yararı olmadığı idda edilmektedir (130). Yüksek riskli hasta grubunda ise hem nüksün hem de uzak metastaz riski olduğundan bu grup hastalara rutin olarak eksternal beam radyoterapi tedavisi uygulanmaktadır (132). Eksternal beam radyoterapi tedavisine eklenen kemoterapi tedavisi de sağkalım üzerinde pozitif etki göstermektedir (132).

Kemoterapi tedavisi için günümüzde üç ilacın etkisi gösterilmiş olup bu ilaçlar: doksorubisin, sisplatin ve paklitaksel adlı ilaçlardır (133). Endometrium kanseri ileri evre hastalarında bu üçlü ilaç tedavisi kullanılması kemoterapi tedavisinde seçilecek tedavi olması gerektiği söylenmektedir (133).

2.5.13. Endometrium Kanseri Takibi

Endometrium kanserli hastalarda kanser nükslerinin %70-95 kadarı ilk tedaviden sonraki ilk üç yıl içinde gerçekleşmektedir, bu nedenle endometrium kanseri tedavisi alan hastalar ilk 2 yıl için üç ayda bir kontrole çağrılır, sonraki 2-5 yıl arasında altı ayda bir kontrole çağrılır ve 5 yıldan sonra ise yıllık kontrole gelmesi önerilip hastalar çağrılır (134).

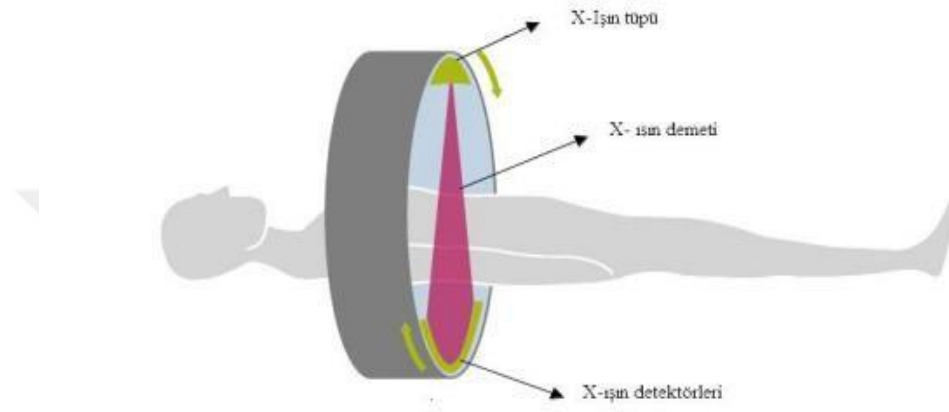
2.5.14. Bilgisayarlı Tomografi Tarihçesi ve Çalışma Prensipleri

Cormak 1963 yılında bilgisayarlı tomografi fikrini ilk ortaya atmıştır (135). Klinikte kullanılması ise 1967 yılında Hounsfield tarafından yapılmış ve 1971 yılından rutin kullanıma girmiştir (135). Günümüz şartlarında en önemli ve en sık kullanılan radyolojik görüntüleme araçlarından biri olmuştur (135). Bu cihaz genelde üç parçadan oluşur: Tarayıcı (Gantri ve hasta masası), X-ışını tüpü ve dedektördür (135).

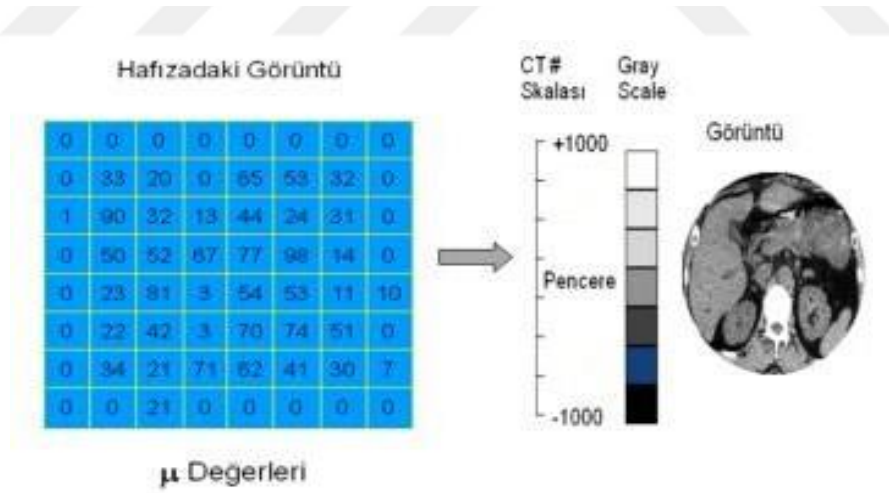
Gantride karşılıklı yerleşen X-ışını tüpleri hasta yatağının etrafında dönerek birçok açıdan ve çok sayıda kesitsel görüntü sağlar (135). Atenüasyon X-ışın demeti yoğunluğunun geçtiği cisimler etrafından görünütünün zayıflatılmasıdır (136).

Doku yoğunlukları farklı olduğundan atenüasyonları da farklıdır (136). Zayıflamış ışın demetleri dedektör tarafından toplanıp benzer çeviricilerle sayısal veri şeklinde kodlanıp geri yansıtması olarak da adlandırılan bu işlem

görüntüyü pikseller şeklinde oluşturur (135, 136). Her piksel Huounsfield ünitesi (HU) ile gösterilmekte ve bu elde edilen görüntüler bilgisayar hafızasında depolanıp dijital görüntüsüne benzer görüntülere çevrilerek monitörde değerlendirilecek şekle dönüşür (135, 137). X-ışınlarının tüpte hasta üzerinden geçerek dedektöre ulaşması ve dedektörde elde edilen görüntünün HU değerine dönüşmesi aşağıda şekiller üzerinde gösterilmiştir (137).



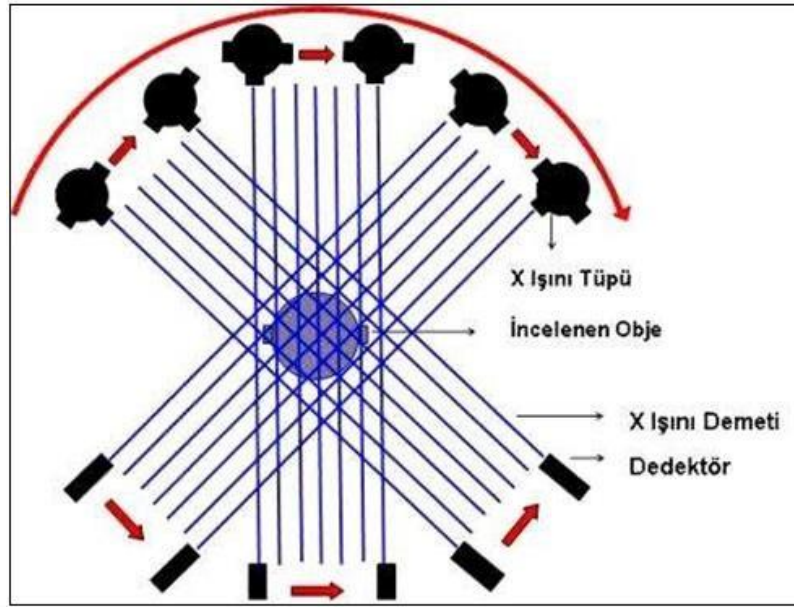
Şekil 2-8 X-ışınlarının tüpte hasta üzerinden geçip dedektöre ulaşması



Şekil 2-9. Görüntünün Huounsfield ünitesi değerlerine çevrilmesi

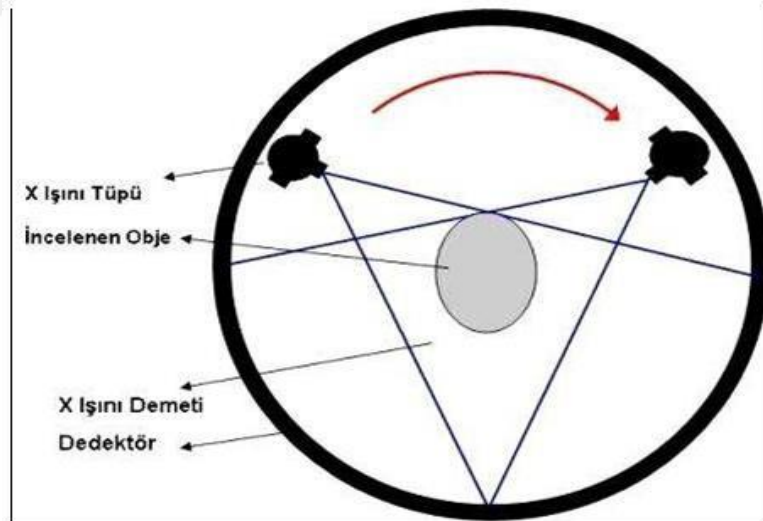
2.5.14.1. Bilgisayarlı Tomografi Gelişimi

Birinci jenerasyon tomografi cihazlarında tek dedektör vardı. Tüp ve dedektör her bir derecelik açı için aynı işlemler uygulanıp 180 derece hasta taraması yapılmaktaydı. Bunun çekim süresinin uzun olması ve her derece için ayrı işlemler yapıp cihazda artefaktlar olması ve görüntünün düzeltilmesi için uzun zaman sürmesi gerekirdi (138).



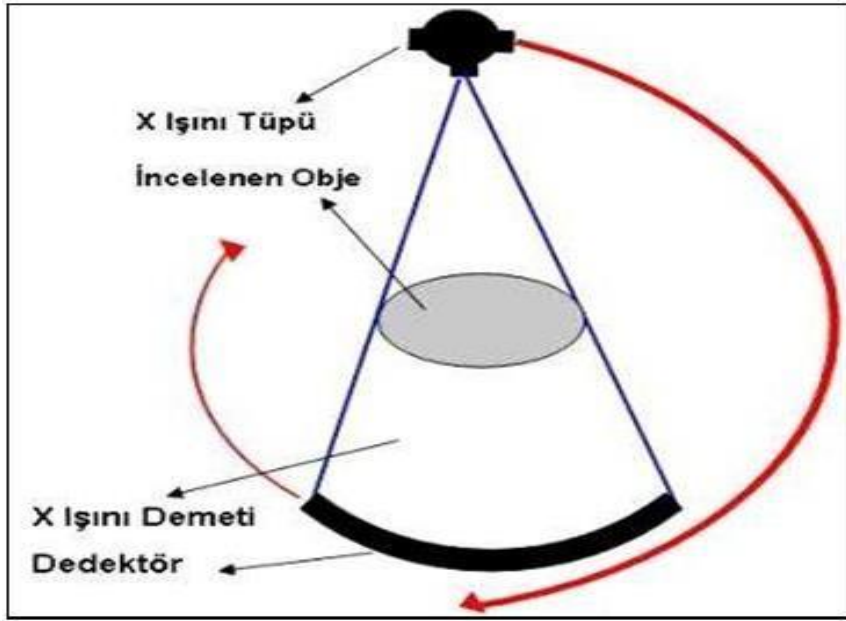
Şekil 2-10 Birinci jenerasyon cihazların çalışma şekli

İkinci jenerasyon cihazlarda ise birer derecelik açı ile üçlü X-ışını demeti çok sayıda dedektör kullanılarak görüntüleme için gereken süre azalmıştır (139).



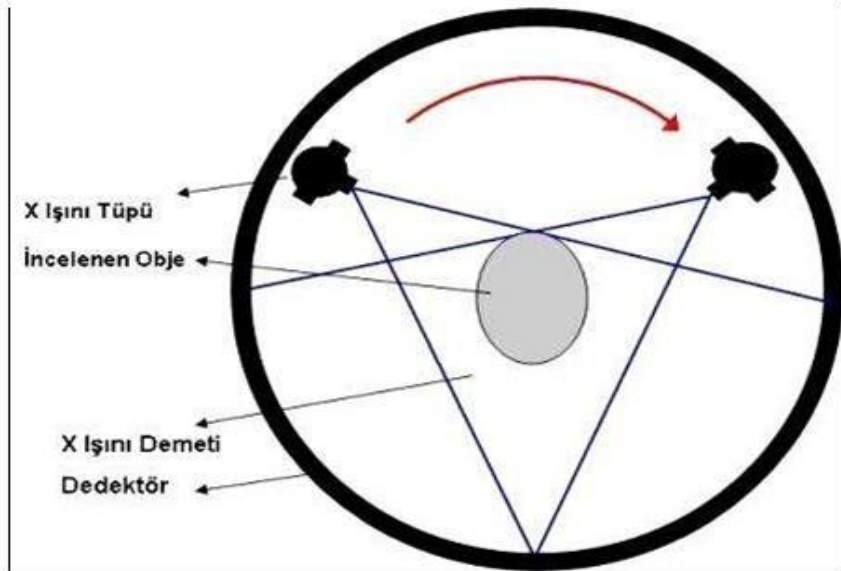
Şekil 2-11 İkinci jenerasyon cihazların çalışma şekli

Üçüncü jenerasyon cihazlar yelpaze şeklinde olup X-ışını demetini ve dış bükey şekilde konveks dedektörden oluşur ve 360 derecelik açı ile dönüş ilk kez üçüncü jenerasyon cihazlarda olmuştur. Diğer iki jenerasyonun aksine bu üçüncü jenerasyon cihazlarda baş görüntülemesi dışındaki vücut görüntülemeleri yapılmıştır (138).



Şekil 2-12 Üçüncü jenerasyon cihazların çalışma şekli

Dördüncü jenerasyon cihazlar ise 360 derece çepeçevre gantriyi sarmalayacak şekilde yerleşmiş dedektörler bulunup bunda sadece tüp dönüşü var ve bu cihazların görüntüsü kesit sayısı bir saniye kadar düşmüştür (138).



Şekil 2-13 Dördüncü jenerasyon cihazların çalışma şekli

Slip-ring teknolojisi ile helikal bilgisayarlı tomografi sistemleri üretilip bunun için gerekli olan enerji ray sistemi ile sağlanmış olup kablo ihtiyacı ortadan kalkmıştır (139).

Beşinci jenerasyon tomografi cihazlarında tüp ve dedektör

hareketsizdir, bu jenerasyonda anot gantri üzerine yerleşmiş olup katyondan ayrılan elektron gantri üzerinden anoda doğru yönlendirilip bu sayede farklı pozisyonlarda X-ışını gönderilmesi sağlanmış olur (140).

2.5.15. Yağ Dokusu Fizyolojisi

Yağ dokusunun temel görevi yağ depolaması olup birçok endokrin görevi olan insan organıdır (141). Glukoz ve yağ asidi metabolizmasında görev alıp birçok basamakta rol alan hormon ve sitokinin üretildiği yerdir (141). Vücutta değişik yerlerde değişik oranlarda bulunur ve değişik görevleri olan bir dokudur (141). Cilt altı yağ dokusu toplam yağ dokusunun %80 kadarını oluşturur ve bunlar trunkal bölgede, gluteal bölgede, memede, inguinal bölgede ve abdominal bölgedeki yağlar cilt altı yani periferik yağ dokusu kaynaklıdır (141). Visseral yağ dokusu ise kalan %20 kadarlık yağ dokusu kısmını oluşturur, bunlar intraperitoneal ve ekstraperitoneal yağ dokusu ve pelvik alandaki yağ dokusudur (142). Bu depo yağlar yerine göre hormonal etkili ve farklı enzimatik etkileri vardır (143). Örnek visseral yağ dokusu glukoz alımına bağlı insülin salınımını sağlarken cilt altı yağ dokusu daha çok yağ asidi depolamasında görev alır (143, 144).

2.5.15.1. Lipid metabolizması

Lipogenez dediğimiz yağ asinin sentez yolu olan sitozolün içinde gerçekleşir, Karaciğer başta olmak üzere yağ dokusu, beyin dokusu, meme dokusu ve akciğer lipogenez olayının olduğu yerdir (144). Obezite terimi harcanandan fazla kalori alımı sonucu yağ dokusu artış durumudur (144). Adipoz dokunun epey görevi var; fiziksel koruma, vitamin depo yeri, vücut ısı dengesini sağlama, enerji depolama ve çeşitli endokrin etkileri mevcuttur (144). İnsülin direnci insan vücudundaki değişimler ve yağ doku ile arasındaki fizyoloji önemlidir (145). Obezite ve metabolik sendromda görevli sitokinler inflamatuvar süreçte önemli görevlerde bulunur (145). Bu sayede yağ doku sade enerji kaynağı olmayıp birçok sitokin ve peptid salgılamada aktif rol oynar (145).

Obezite santral(abdominal) ve periferik olmak üzere iki çeşide ayrılır; metabolik sendromda abdominal obezite karakteristik olup portal visseral teori bunu destekler (145). Visseral doku kaynaklı yağlar portal sistem vasıtası ile karaciğere direk ulaşarak yüksek metabolik faaliyet göstermektedir (145). Bundan dolayı karaciğer visseral yağ dokusundan kaynaklı serbest yağ asitlerine karşı ilgili olur (145). Yemeklerde yüksek

kalori almak yağ depolamasını artırır (145). Periferik yağ dokusu visseral yağ dokusu ile karşılaştırıldığında çok fazla olması nedeniyle yağ asitlerinin büyük bir kısmını oluştursa da visseral yağ dokusunun lipoliz hızı yüksek olduğu için karaciğerde yağ birikmesi ve insülin direnci etkisi fazla olmaktadır (146). Visseral yağ dokusu insüline yapışık antilipolitik etkisi cilt altı yağ dokusuna karşı yuyarlılığı düşük olduğu için lipolitik etkisi var, karaciğerde yüksek miktarda ve devamlı serbest yağ asidi gelmesi nedeniyle hepatik glikoneogenezis ve lipogenez artar, serbest yağ asidi oksidasyonu azalmaya başlar (147). Sonuç olarak abdominal yağ artışı insülin direncini ve metabolik sendrom riskini artırır (147, 148). Son çalışmalarda visseral yağ dokusu insülin direncinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemek mümkündür (149).

Bu çalışmamızdaki amacımız endometrium kanseri tanılı hastalarda operasyon öncesi dönemde bakılan bilgisayarlı tomografide değerlendirmesinde deri altı yağ dokusu kalınlığı ve iç organ yağ dokusu alanı ölçümlerinin operasyon sonrası dönemde morbidite ve sağkalım ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Çalışma Grubu

Tez çalışmamız iki merkezli olup Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ile İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde operasyonu yapılan endometrium kanseri tanılı hastalar alınmış olup bu iki merkezde operasyon sonrasında medikal tedavisi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinden 05.06.2023 tarihinde alınan 2023/82 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelenip çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmamız Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde hazırlanmıştır. Kliniklerimizde 01.05.2017-01.05.2023 tarihleri arasında iki merkezimizde endometrium kanseri endikasyonu ile ameliyatları yapılan 200 hasta çalışmaya dahil edilip 48 hasta çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun olmayıp çalışma dışı bırakılıp çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun 152 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriteri: Endometrium kanseri nedeniyle kliniklerimizde ameliyat edilen hastalardan ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografisi çekilen hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriteri: Endometrium kanseri nedeniyle ameliyatı yapıp ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografisi çekilmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ameliyatı dış merkezde yapıp sonrasında takibi merkezlerimizde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca başka kanser öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hasta verileri hastane kayıtlarında ulaşılmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara total histerektomi (laparotomi veya laparoskopik) + bilateral salpingooferektomi + Pelvik lenfadenektomi ± Periaortik lenfadenektomi ± omentektomi ameliyatları yapılmıştır. Adjuvan tedavi endikasyonları ameliyat sonrası patoloji sonucu ile konseyde onkoloji ile görüşülerek ve diğer ilgili branşlara konsülte edilerek tedavileri düzenlenmiştir. Hastaların hem dosyalarına hem de hastane otomasyon sistemi üzerinden

kayıtlarına erişilmiştir. Tüm hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri belirlenmiştir.

Hastaların yaşı, gravida ve parite durumu, menopoz durumu, kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü, sistemik hastalık öyküsü, ilaç kullanım durumu, sigara içme durumu, alkol kullanma durumu, vücut kitle indeksi, operasyon öncesi batin cerrahi öyküsü, hastanın hastaneye başvuru nedeni, ameliyat öncesi endometrial örnekleme sonucu, hastaya yapılan ameliyatlara, patoloji tanısı, cerrahi evreleri ve patoloji sonuçları incelenip kaydedilmiştir. Hastaların operasyon süresi (dakika), operasyon sonrası hastanede kalma süresi (gün), operasyon sonrası komplikasyon durumu, operasyon sonrası yaşam durumu incelenmiştir. Hastaların patolojik sonuçlarından tümörün gradesi, uterusun çapı(cm), tümörün çapı(cm), tümörün myometrial invazyon durumu (%50'den az veya çok olma durumu), tümörün çapı (2cm'den az veya 2cm ve üzeri olma durumu), tümörün lenfovasküler invazyon durumu, tümörün cerrahi sınır tutulumunun varlığı, batin yıkama sıvısında tümör varlığı, pelvik lenf nodu tutulum durumu, periaortik lenf nodu tutulum durumu, ana materyal cerrahi evresi incelenmiştir.

Bu çalışmamın amacı endometrium kanserinde operasyon öncesi dönemde bakılan bilgisayarlı tomografide değerlendirmesinde deri altı yağ dokusu kalınlığı ve iç organ yağ dokusu alanı ölçümlerinin operasyon sonrası dönemde morbidite ve sağkalım ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

3.2. Yöntem

Çalışmamız iki merkezli olduğundan her iki merkezdeki çekimler Toshiba Activion 16 ve Simens Somatom go Top bilgisayarlı tomografi cihazlarından çekim yapılmıştır.

Hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) kilogram cinsinden vücut ağırlıklarının metre cinsinden boylarının metrekaresine bölünerek (kg/m^2) hesaplamaları yapıldı.

Deri altı yağ dokusu kalınlığı (SAT) bilgisayarlı tomografide sakral 1 vertebra'nın (S1) üst sınırından ve rektus abdominis kasının ortasından aksiyel düzlemdeki kesi görüntülenmesi yapıldıktan sonra SAT değeri mm olarak ölçülüp deri altı yağ dokusu kalınlığı hesaplandı.

Bilgisayarlı tomografide verileri <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> adresli yazılım programı ile lumbal vertebra 3-4 (L3-L4) civarında göbeği gösteren eksenden görüntü dilimi alınıp total yağ dokusu alanı (TFA), deri altı yağ doku alanı (SFA), visseral yağ doku alanı (VFA), cilt altı toplam kas alanı (Total-MA) ve cilt altı

toplam kas yağ alanı (Total-MFA) parametrelerinin alan ölçümleri hesaplanıp TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA parametrelerinin cm² olarak alan hesaplaması yapıldı.

Preoperatif dönemde hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmiş (BT) ve hastalardan değerlendirilmesi planlanan parametrelerin ölçümleri özel yazılım program ile hesaplanmıştır. Parametrelerin değerlendirilmesinde <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> adresli yazılım programı kullanılmıştır. Çift merkezli sürdürülen çalışmadaki veriler için tek yazılım program kullanılarak hesaplama yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılımı Cox-regression ve logistic analiz testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler Independent sample t test ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler Welch two sample t-test, Pearson's Chi-square test ve Wilcoxon ran sum testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağkalım üzerine etkisi olan bağımsız değişkenler Cox-regression analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Morbidite üzerine etkisi olan bağımsız değişkenler Logistic regresyon analiz kullanılarak değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler dağılım şeklinde bağlı olarak ortalama±standart sapma veya ortanca, çeyreklikler ve minimum-maksimum değerler ile, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS v.23 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Tez çalışmamız iki merkezli olup Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ile İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde operasyonu yapılan endometrium kanseri tanılı hastalar alınmış olup bu iki merkezde operasyon sonrasında medikal tedavisi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Kliniklerimizde 01.05.2017-01.05.2023 tarihleri arasında iki merkezimizde endometrium kanseri endikasyonu ile ameliyatları yapılan 200 hasta çalışmaya dahil edilip 48 hasta çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun olmayıp çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dışı bırakılan hastalarımızın operasyon sonrası takipleri merkezlerimizde düzenli olmadığı için hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine uygun 152 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara ait tüm bilgiler hasta dosyaları ve tıbbi kayıtları hastanelerimizin sisteminde mevcut olup retrospektif olarak incelenip bulgular elde edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru şikayeti premenapozal ve postmenapozal anormal uterin kanama olarak not edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 62.37 ± 10.84 (min-max 40-90) olarak hesaplandı. Gravida sayısı 3 ± 1.6 (min-max 0-9), parite sayısı 2.6 ± 1.9 (min-max 0-9) olarak tespit edilmiştir.

Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi ortalama 7 (4-9) gün olup, hastalar en erken postop 3. günde hasta taburcu edilmiş, en geç postop 44. günde taburcu edilmiştir. Hastaların ortalama BMI değeri 31.25 (29.13, 33.50) olarak tespit edilmiştir. Ortalama 7 günden daha fazla hastanede kalan hastaların geç taburcu edilme nedeni operasyon sonrası komplikasyon gelişmesiydi. Operasyon süresi ortalama 180 (150-270) dakika olarak tespit edilmiştir. Hastalar ortalama olarak postoperatif dönemde 9.5 (3-23) yıl takip edilmişlerdir. Sağkalım açısından hastalar değerlendirildiğinde vakaların %16'sının (24/152) öldüğü, %84'ünün (128/152) sağ olduğu tespit edilmiştir. Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaların %52'si (79/152) postoperatif dönemde radyoterapi almış, %19.1'i (29/152) ise postoperatif dönemde kemoterapi almıştır.

Preoperatif dönemde hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmiş (BT) ve hastalardan değerlendirilmesi planlanan parametrelerin ölçümleri özel yazılım program

ile hesaplanmıştır. Parametrelerin değerlendirilmesinde <http://datasharing.aim-aicro.com/morphometry> adresli yazılım programı kullanılmıştır. Çift merkezli sürdürülen çalışmadaki veriler için tek yazılım program kullanılarak hesaplama yapılmıştır. Yazılım programında deri altı yağ dokusu (SAT), total yağ dokusu (TFA), deri altı yağ doku alanı (SFA), visseral yağ doku alanı (VFA), cilt altı toplam kas alanı (Total-MA) ve cilt altı toplam kas yağ alanı (Total-MFA) parametrelerinin ölçümleri hesaplanmıştır. Hastaların SAT değerleri mm cinsinden değerlendirilmiş olup ortalama değer 31.40 (29.00, 35.30) mm olarak tespit edilmiştir. Hastaların TFA değerleri cm² olarak değerlendirilmiş olup ortalama 44463.49 (42301.75, 72542.52) cm² olarak tespit edilmiştir. Hastaların SFA değerleri cm² olarak hesaplanıp ortalama 30117.06 (28261.19, 42039.59) cm² olarak tespit edilmiştir. Hastaların VFA değerleri cm² olarak hesaplanıp ortalama 12960.94 (11836.05, 27915.69) cm² olarak tespit edilmiştir. Hastaların Total-MA değerleri cm² olarak hesaplanıp ortalama 11693.41 (11206.55, 12004.56) cm² olarak tespit edilmiştir. Hastaların Total-MFA değerleri cm² cinsinden hesaplanıp ortalama 7557.81 (7373.13, 7812.54) cm² olarak tespit edilmiştir. Belirtilen tüm bu parametreler Tablo 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4-1 Hasta bulguları ve bilgisayarlı tomografi parametre bulguları

Değişkenler	N = 152 ¹	
Yaş	62.37 ± 10.84	
Gravida	3±1.6	
Parite	2.6±1.9	
Hastanede kalış süresi (gün)	7 (4, 9)	
Operasyon süresi (dk)	180 (150, 270)	
Hasta yaşamı	<i>ölü</i>	<i>sağ</i>
	24 / 152 (%16)	128 / 152 (%84)
Hasta takip süresi (yıl)	9.5 (3, 23)	
Radyoterapi	<i>var</i>	<i>yok</i>
	79 / 152 (%52)	73 / 152 (%48)
Kemoterapi	<i>var</i>	<i>yok</i>
	29 / 152 (%19,1)	123 / 152 (%80,9)

BMI (kg/m ²)	31.25 (29.13, 33.50)
SAT (mm)	31.40 (29.00, 35.30)
TFA (cm ²)	44463.49 (42301.75, 72542.52)
SFA (cm ²)	30117.06 (28261.19, 42039.59)
VFA (cm ²)	12960.94 (11836.05, 27915.69)
Total_MA (cm ²)	11693.41 (11206.55, 12004.56)
Total_MFA (cm ²)	7557.81 (7373.13, 7812.54)
¹ n / N (%); Mean $\pm$ SD; Median [IQR]	
BMI:Vücut kitle indeksi, SAT:deri altı yağ dokusu, TFA:total yağ dokusu, SFA:deri altı yağ doku alanı, VFA:visseral yağ doku alanı, Total-MA:cilt altı toplam kas alanı, Total-MFA:cilt altı toplam kas yağ alanı	

Hastalara operasyonda total histerektomi (laparatomik veya laparoskopik) + bilateral salpingooferektomi + Pelvik lenfadenektomi $\pm$ Paraaortik lenfadenektomi +omentektomi + batın yıkama sıvısı alınması yapılmıştır.

Endometriumdaki tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde vakalardaki ortalama tümör çapı 4 (2.88, 6.00) cm olarak tespit edilmiştir. Vakaların %14'ünde (21/152) tümör çapı 2 cm'nin altında iken %86'sında (131/152) bu oran 2 cm veya üzerinde olarak tespit edilmiştir. Myometrial invazyon açısından patolojik değerlendirmesi yapılan vakaların %49'unda (74/152) myometrial invazyon %50'nin üzerinde iken, vakaların %51'inde (78/152) myometrial invazyon oranı %50 den az olarak bulunmuştur. Lenfovasküler alan patolojik değerlendirilmesi neticesinde vakaların %26'sında (39/152) lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) pozitif ikeni vakaların %74'ünde (113/152) lenfovasküler alan invazyonu negatif olarak bulunmuştur. Kesin patoloji raporlarında cerrahi sınır netleştirilmiş ve vakaların %3.3'ünde (5/152) cerrahi sınır pozitif, %96.7'sinde (147/152) cerrahi sınır negatif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara uygulanan lenfadenektominin patolojik değerlendirilmesinin neticesinde pelvik lenf nodu pozitifliği %46 (70/152), paraaortik lenf nodu pozitifliği %11 (16/152) olarak saptanırken, pelvik lenf nodu negatifliği %54 (82/152), paraortik lenf nodu negatifliği %89 (136/152) olarak bulunmuştur. Hastalardan peroperatif batın yıkama sıvısı batına ilk girişte uygulanmış ve değerlendirilmesi yapılmıştır. Vakaların %2.6'sında (4/152) batında tümöral hücre yıkama sıvısında saptanırken, %97.4'ünde (148/152) tümöral hücre saptanmamıştır. Hastaların patolojik verilerine ait ölçümler Tablo 4.2'de

gösterilmiştir.

Tablo 4-2 Hastaların patoloji sonuçları

Değişkenler	N = 152 ¹	
Tümör çapı (cm)	4 (2.88, 6.00)	
Tümör çapı<2cm	<i>Var</i>	<i>Yok</i>
	21 / 152 (%14)	131 / 152 (%86)
Myometrial invazyon<%50	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	78 / 152 (%51)	74 / 152 (%49)
Myometrial invazyon>%50	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	74 / 152 (%49)	78 / 152 (%51)
LVSI	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	39 / 152 (%26)	113 / 152 (%74)
Cerrahi sınır pozitifliği	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	5 / 152 (%3.3)	147 / 152 (%96.7)
Pelvik lenf nodu pozitifliği	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	70 / 152 (%46)	82 / 152 (%54)
Paraaortik lenf nodu pozitifliği	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	16 / 152 (%11)	136 / 152 (%89)
Batın sıvısı pozitifliği	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	4 / 152 (%2.6)	148 / 152 (%97.4)
¹ n / N (%); Mean ± SD; Median [IQR]		

Hastalar postoperatif dönemde takip edilmiş olup komplikasyonları not edilmiştir. En sık görülen komplikasyonlar herni ve yara yeri enfeksiyonu olarak saptanmıştır. Vakaların %4.6'sında (7/152) yara yeri enfeksiyonu izlenirken vakaların %95.4'ünde (145/152) yara yeri enfeksiyonu gelişmemiştir. Postoperatif takiplerde vakaların %3.3'ünde (5/152) insizyon hattında dehisens gelişirken, vakaların %96.7'sinde (147/152) dehisens gelişmemiştir. Vakaların %4.6'sında (7/152) insizyonel herni gelişirken, vakaların büyük kısmında %95.4 oranında (145/152) insizyonel herni gelişmediği tespit edilmiştir. Major cerrahi olarak değerlendirilen evreleme cerrahisinde sadece bir vakada (%0.7) üreter yaralanması gerçekleşmiş olup (1/152), vakaların büyük kısmında üreterin başarılı şekilde korunduğu (%99.3) tespit edilmiştir. Vakaların

%1.3'ünde (2/152) büyük damar yaralanması gelişirken, %98.7'sinde (150/152) büyük damar yaralanması gerçekleşmemiştir. Postoperatif takiplerde vakaların %2.6'sında (4/152) solunum yolu atelektazisi görülürken, %97.4'ünde atelektaziye ait bulgu saptanmamıştır. İnsizyon hattında keloid gelişimi vakaların sadece %0.7'sinde (1/152) gerçekleşirken, %99.3'ünde (151/152) insizyon hattında keloid gelişimi izlenmemiştir. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara ait bulgular Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4-3 İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar

Değişkenler	N = 152 ¹	
Yara yeri enfeksiyonu	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	7 / 152 (%4.6)	145 / 152 (%95.4)
Dehisens	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	5 / 152 (%3.3)	147 / 152 (%96.7)
Herni	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	7 / 152 (%4.6)	145 / 152 (%95.4)
Üreter yaralanması	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	1 / 152 (%0.7)	151 / 152 (%99.3)
Damar yaralanması	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	2 / 152 (%1.3)	150 / 152 (%98.7)
Atelektazi	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	4 / 152 (%2.6)	148 / 152 (%97.4)
Keloid	<i>var</i>	<i>Yok</i>
	1 / 152 (%0.7)	151 / 152 (%99.3)
¹ n / N (%); Mean ± SD; Median [IQR]		

Hastaların BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA bulgularının patoloji sonucu grade1 ve grade2-3 olan hastaların grade göre karşılaştırılmasını yaptığımızda 152 hastanın 87'sinde grade1 tümör, hastaların 62'inde grade2-3 tümör olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar BMI değeri bakımından karşılaştırıldığında grade1 hastaların BMI değeri 32 (29.61, 35) olup grade2-3 olan hastaların BMI değeri 31 (29, 32) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup BMI değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamalı fark tespit edilmiştir ($p=0.003$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan SAT değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların SAT değeri 33.34 (30, 37.49) olup grade2-3 olan hastaların SAT değeri 30 (28.78, 33) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup SAT değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan TFA değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların TFA değeri 43291.59 (42097.15, 72074.31) olup grade2-3 olan hastaların TFA değeri 69189.81 (42888.83, 72808.81) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup TFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmemiştir ($p=0.055$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan SFA değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların SFA değeri 29324.60 (28124.86, 41829.58) olup grade2-3 olan hastaların SFA değeri 38904.37 (28805.78, 42115.80) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup SFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmiştir ($p=0.026$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan VFA değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların VFA değeri 12217.60 (11782.44, 25672.87) olup grade2-3 olan hastaların VFA değeri 17028.17 (11851.75, 28077.40) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup VFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmemiştir ($p=0.117$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan Total-MA değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların Total-MA değeri 11709.99 (11300.22, 12352.69) olup grade2-3 olan hastaların Total-MA değeri 11658.25 (11204.40, 11859.95) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup Total-MA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmemiştir ($p=0.171$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan Total-MFA değeri değerlendirilmiş olup grade1 hastaların Total-MFA değeri 7641.41 (7440.23, 7986.37) olup grade2-3 olan hastaların Total-MFA değeri 7475.74 (7325.01, 7649.37) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup Total-MFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamalı fark tespit edilmiştir ($p=0.008$ ve $p<0.05$). Bulduğumuz bulguların hepsi Tablo 4-4'te belirtilmiştir.

Tablo 4-4 Hastaların BMI ve BT bulgularının patoloji sonucu grade1 ve grade2-3 olan hastaların grade göre karşılaştırılması

Değişkenler	Grade1, N = 87 ¹	Grade2-3, N = 65 ¹	p-value ²
BMI (kg/m ²)	32 (29.61, 35)	31 (29, 32)	0.003
SAT (mm)	33.34 (30, 37.49)	30 (28.78, 33)	<0.001
TFA (cm ²)	43291.59 (42097.15, 72074.31)	69189.81 (42888.83, 72808.81)	0.055
SFA (cm ²)	29324.60 (28124.86, 41829.58)	38904.37 (28805.78, 42115.80)	0.026
VFA (cm ²)	12217.60 (11782.44, 25672.87)	17028.17 (11851.75, 28077.40)	0.117
Total_MA (cm ²)	11709.99 (11300.22, 12352.69)	11658.25 (11204.40, 11859.95)	0.171
Total_MFA (cm ²)	7641.41 (7440.23, 7986.37)	7475.74 (7325.01, 7649.37)	0.008
¹ Mean ± SD; n / N (%); Median [IQR]			
² Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test			

Hastaların BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA bulgularının patoloji sonucu evre1 ve evre2-3 olan hastaların evre göre karşılaştırılmasını yaptığımızda 152 hastanın 87'sinde evre1 tümör, hastaların 62'inde evre2-3 tümör olduğu tespit edilmiştir.

Hastalar BMI değeri bakımından karşılaştırıldığında evre1 hastaların BMI değeri 32 (29.61, 35) olup evre2-3 olan hastaların BMI değeri 31 (29, 32) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup BMI değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.003 ve p<0.05).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan SAT değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların SAT değeri 33.34 (30, 37.49) olup evre2-3 olan hastaların SAT değeri 30 (28.78, 33) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup SAT değeri

bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0.001$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan TFA değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların TFA değeri 43291.59 (42097.15, 72074.31) olup evre2-3 olan hastaların TFA değeri 69189.81 (42888.83, 72808.81) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup TFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.055$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan SFA değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların SFA değeri 29324.60 (28124.86, 41829.58) olup evre2-3 olan hastaların SFA değeri 38904.37 (28805.78, 42115.80) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup SFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.026$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan VFA değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların VFA değeri 12217.60 (11782.44, 25672.87) olup evre2-3 olan hastaların VFA değeri 17028.17 (11851.75, 28077.40) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup VFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.117$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan Total-MA değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların Total-MA değeri 11709.99 (11300.22, 12352.69) olup evre2-3 olan hastaların Total-MA değeri 11658.25 (11204.40, 11859.95) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup Total-MA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.171$ ve $p<0.05$).

Preoperatif dönemde hastaların değerlendirilen BT'lerinde bakılan Total-MFA değeri değerlendirilmiş olup evre1 hastaların Total-MFA değeri 7641.41 (7440.23, 7986.37) olup evre2-3 olan hastaların Total-MFA değeri 7475.74 (7325.01, 7649.37) şeklinde tespit edilmiştir. Her iki grup Total-MFA değeri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.008$ ve $p<0.05$). Bulduğumuz bulguların hepsi Tablo 4-5'te belirtilmiştir.

Tablo 4-5 Hastaların BMI ve BT bulgularının patoloji sonucu evre1 ve evre2-3 şeklinde raporlanan hastaların evreye göre karşılaştırılması

Değişkenler	Evre-1, N = 87 ¹	Evre2-3, N = 65 ¹	p-value ²
BMI (kg/m ²)	32 (29.61, 35)	31 (29, 32)	0.003
SAT (mm)	33.34 (30, 37.49)	30 (28.78, 33)	<0.001
TFA (cm ²)	43291.59 (42097.15, 72074.31)	69189.81 (42888.83, 72808.81)	0.055
SFA (cm ²)	29324.60 (28124.86, 41829.58)	38904.37 (28805.78, 42115.80)	0.026
VFA (cm ²)	12217.60 (11782.44, 25672.87)	17028.17 (11851.75, 28077.40)	0.117
Total_MA (cm ²)	11709.99 (11300.22, 12352.69)	11658.25 (11204.40, 11859.95)	0.171
Total_MFA (cm ²)	7641.41 (7440.23, 7986.37)	7475.74 (7325.01, 7649.37)	0.008
¹ Mean ± SD; n / N (%); Median [IQR]			
² Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test			

Operasyon süresinin BMI ve BT değişkenleri arasındaki korelasyonu değerlendirildi. BMI değeri ile operasyon süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Korelasyon katsayısı (R) değeri -0.16 olup, p değeri 0.843'tür. Bu sonuç, BMI'nin operasyon süresi ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir.

SAT değişkeni ile operasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı (R) değeri 0.16 olup, p değeri 0.045'tir. Bu sonuç,

SAT'nin operasyon süresi ile pozitif yönde bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir.

TFA değişkeni için yapılan değerlendirmede, korelasyon katsayısı (R) değeri -0.442 ve p değeri <0.001 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, TFA ile operasyon süresi arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

SFA değişkeni ile operasyon süresi arasında da negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı (R) değeri -0.44 olup, p değeri <0.001'dir. Bu sonuç, SFA'nın operasyon süresi ile negatif yönde bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir.

VFA değişkeni ile operasyon süresi arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı (R) değeri -0.51 olup, p değeri <0.001'dir. Bu sonuç, VFA'nın operasyon süresi ile negatif yönde bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir.

Total-MA değişkeni ile operasyon süresi arasında da negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı (R) değeri -0.23 olup, p değeri 0.004'tür. Bu sonuç, Total-MA'nın operasyon süresi ile negatif yönde bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir.

Total-MFA değişkeni ile operasyon süresi arasında pozitif yönde anlamlı olmayan bir korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısı (R) değeri 0.14 olup, p değeri 0.081'dir. Bu sonuç, Total-MFA'nın operasyon süresi ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Operasyon süresi ile BMI ve BT değişkenleri arasındaki korelasyon Tablo 4-6'da verilmiştir.

Tablo 4-6 Operasyon süresinin BMI ve BT değişkenleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	R	P
BMI	-0.16	0.843
SAT	0.16	0.045
TFA	-0.55	<0.001
SFA	-0.44	<0.001
VFA	-0.51	<0.001

Total-MA	-0.23	0.004
Total-MFA	0.14	0.081

Bu çalışmada, komplikasyonları öngörmek için BMI ve BT değişkenleri arasındaki risk faktörleri değerlendirildi. BMI, komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmayan bir risk faktörü olarak değerlendirildi. HR değeri 0.56 (%95 CI: 0.24-1.31) olup, p değeri 0.186 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, BMI'nin komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

SAT değişkeni komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmayan bir risk faktörü olarak değerlendirildi. HR değeri 1.46 (%95 CI: 0.73-2.88) olup, p değeri 0.276'dır. Bu sonuç, SAT'ın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

TFA değişkeni komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. HR değeri 1.00 (%95 CI: 0.99-1.00) olup, p değeri 0.474'dir. Bu sonuç, TFA'nın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

SFA değişkeni komplikasyonlar üzerindeki etkisi de anlamlı bulunmadı. HR değeri 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olup, p değeri 0.318'dir. Bu sonuç, SFA'nın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

VFA değişkeni komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmedi. HR değeri 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olup, p değeri 0.472'dir. Bu sonuç, VFA'nın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Total-MA değişkeni komplikasyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. HR değeri 1.00 (%95 CI: 0.99-1.00) olup, p değeri 0.941'dir. Bu sonuç, Total-MA'nın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Total-MFA değişkeni komplikasyonlar üzerindeki etkisi de anlamlı bulunmadı. HR değeri 1.00 (%95 CI: 0.99-1.00) olup, p değeri 0.748'dir. Bu sonuç, Total-MFA'nın komplikasyonlar üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA değişkenlerinin hiçbirisi komplikasyonları öngörmeye anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir. Komplikasyonları öngörmek ile BMI ve BT değişkenleri arası risk faktörlerinin değerlendirilmesi Tablo 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4.7 Komplasyonları öngörmek için risk faktörlerinin değeriendirilmesi

	HR (%95 CI)	P
BMI	0.56 (0.24-1.31)	0.186
SAT	1.46 (0.73-2.88)	0.276
TFA	1.00 (0.99-1.00)	0.474
SFA	1.00 (1.00-1.00)	0.318
VFA	1.00 (1.00-1.00)	0.472
Total-MA	1.00 (0.99-1.00)	0.941
Total-MFA	1.00 (0.99-1.00)	0.748

($P < 0.05$ değeri istatiksels olarak anlamlı kabul edilmiştir)

Bu çalışmada, BMI ve BT değışkenlerinin sağkalım üzerindeki etkileri değeriendirildi. BMI, sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmayan bir risk faktörü olarak değeriendirildi. HR değeri 1.21 (%95 CI: 0.78-1.87) olup, p değeri 0.382 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, BMI'nin sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

SAT değışkeni sağkalım üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmayan bir risk faktörü olarak değeriendirildi. HR değeri 0.80 (%95 CI: 0.54-1.18) olup, p değeri 0.268'dir. Bu sonuç, SAT'ın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

TFA değışkeni sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlenmedi. HR değeri 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olup, p değeri 0.085'dir. Bu sonuç, TFA'nın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

SFA değışkeni sağkalım üzerindeki etkisi de anlamlı bulunmadı. HR değeri 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olup, p değeri 0.121'dir. Bu sonuç, SFA'nın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

VFA değişkeni sağkalım üzerindeki etkisi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. HR değeri 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olup, p değeri 0.032'dir. Bu sonuç, VFA'nın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Total-MA değişkeni sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. HR değeri 1.00 (%95 CI: 0.99-1.00) olup, p değeri 0.581'dir. Bu sonuç, Total-MA'nın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Total-MFA'nın sağkalım üzerindeki etkisi de anlamlı bulunmadı. HR değeri 1.00 (%95 CI: 0.99-1.00) olup, p değeri 0.783'tür. Bu sonuç, Total-MFA'nın sağkalım üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, sadece VFA değişkeninin sağkalım üzerindeki etkisi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. VFA değişken değeri Cox regresyon analizinde değerlendirdiğimiz parametreler arasında sağkalım ile ilişkili en anlamlı parametredir. Ancak VFA değişkeni için HR 1.00 (%95 CI: 1.00-1.00) olduğu için bu örneklem büyüklüğünde etkisinin olmadığı tespit edildi. Diğer değişkenlerin ise sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. BMI ve BT değişkenlerinin sağkalım üzerinde etkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi Tablo 4-8'de verilmiştir.

Tablo 4-8 BMI ve BT değişkenlerinin sağkalım üzerinde etkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	HR (%95 CI)	P
BMI	1.21 (0.78-1.87)	0.382
SAT	0.80 (0.54-1.18)	0.268
TFA	1.00 (1.00-1.00)	0.085
SFA	1.00 (1.00-1.00)	0.121
VFA	1.00 (1.00-1.00)	0.032
Total-MA	1.00 (0.99-1.00)	0.581
Total-MFA	1.00 (0.99-1.00)	0.783

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri; meme kanseri, akciğer kanseri, kolon ve rektum kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olup endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik kanser olarak görülmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 yılında yeni tanı konmuş 61880 vaka görülmüş olup bu vakalardan 12160 hasta endometrium kanseri nedeniyle ölmüştür (1). Toplam görülen kanser nedenli ölüm sayısı 285210 olup bu ölümlerin %4 kadarı endometrium kanseri nedeniyle olmuştur (1).

Gelişimini tamamlamakta olan ülkelerdeyse serviks kanserinden sonra gözlenen en sık ikinci jinekolojik kanserdir (2). Türkiye'de 2017 senesinde yapılan kanser istatistik verilerine göre endometrium kanseri kadınlarda görülen kanserler içinde beşinci sırada görülmektedir (3). Kadınlarda görülen jinekolojik kanserler içinde ise en sık görülen kanser olduğu görülmektedir (3).

Endometrium kanseri olan hastalarda en sık görülen semptom anormal uterin kanamadır, hastaların hastaneye en sık başvurusu da anormal uterin kanama nedeniyle olmuştur (4). Bizim çalışmamızda menopoz öncesi hastaların en sık hastaneye başvuru nedeni anormal uterin kanama olduğu tespit edilmiştir. Menopoz sonrası hastalarımızın hastaneye en sık başvurma nedeni postmenopozal kanama nedeni olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru şikayeti literatür çalışmalarındaki hastaların başvuru şikayeti ile uyumlu tespit edilmiştir.

Anormal uterin kanama nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda endometrial biyopsi yapıp endometrium kanseri tanıli hastalar erken evrede tanı konulduğu zaman bu hastaların prognozalarının iyi olduğu erken evrede tespit edilirler (4). Bizim hastalarımızın hepsine operasyon öncesi endometrial örnekleme yapıldığı tespit edilmiştir.

Ameliyatı yapıp cerrahi tedavisini alıp adjuvan tedaviyi de alan hastalardan erken evre tanıli hastaların beş yıllık sağkalım oranı %80-90 kadardır (5). Bizim çalışmamızda hastaların operasyon sonrası hastanede yatış süresi ortalama 7 (4-9) gün olarak tespit edilmiştir, hasta takip süresi ortalama 9.5 (3-23) yıl olarak tespit edilmiş olup operasyon sonrası ortalama sağkalım oranı %84 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda

ortalama operasyon süresi 180 (150-270) dakika olarak tespit edilmiştir. Başka bir yere uzak metastaz yaptığı görülen hastalarda beş yıllık sağkalım oranı ise %25'ten azdır (6). Çalışmamızdaki hastaların sağkalım süresi literatürdeki çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Evreleme için cerrahi ekibe yol gösteren ve operasyon sonrası kanserin seyri için en değerli prognostik faktörler şunlardır: tümörün histolojik tipi, tümörün gradesi, tümörün myometrial invazyon derinliği, tümörün çapı, tümörün lenfovasküler tutulumu, tümörün cerrahi sınır tutulumu, tümörün servikal tutulumu, tümörün peritoneal sitoloji pozitifliği, tümörün pelvik lenf nodu tutulumu, tümörün paraaortik lenf nodu tutulumu ve metastazıdır (7).

Endometrium kanseri ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda hastaların yaşları ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Endometrium kanserinde yaş önemli bir pronostik faktör olup yaş artıkça hastaların daha agresif seyirli kanser olma ihtimali artmaktadır ve bu onkolojik sonuçların daha kötü olmasına ve hastaların yaşam sürelerinin kısılmasına neden olmaktadır (150). Endometrium kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 57.02 olarak bulunmuş (151). Hag-Yahia ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları bir çalışmada menopoz sonrası endometrium kanseri olan hastaların yaş ortalamasını 67.5 olarak bulmuşlar (152). Veade AE ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastaların ortalama yaşını 63.2 olarak bulmuşlar (153). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastalarımızın yaş ortalaması 62.37 ± 10.84 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Endometrium kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda hastaların gravida ve parite sayıları ile ilgili değerlendirilmenin yapıldığı da gösterilmiştir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nulliparite ve parite arasında endometrium kanseri riskinin ters oranlı bir ilişkisi bulunduğu söylenmiş olup bu çalışmadaki 52 hastada gebeliğin endometrium kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (154). Hastalarımızın gravida sayısı 3 ± 1.6 olarak tespit edilmiştir. Hastalarımızın parite sayısı 2.6 ± 1.9 olarak tespit edilmiştir.

Endometrium kanseri riskini artıran durumlardan biri olan obezitenin yapılan birden fazla epidemiyolojik çalışma ile artırdığına dair çalışmalar ile kanıtlanmıştır, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda obezite kriteri olan vücut kitle indeksi düzeyinin 30 kg/m^2 ve üzeri olan kişilerde endometrium

kanseri riskinin 1.7-4.5 kat kadar artığı görülmüştür (8,9). Obezitenin her gün artması ve insanların yaşam süresinin uzaması endometrium kanserine yakalanma riskini artırıp obezitenin endometrium kanserinde klinik önemini artırmıştır (10).

BMI indeksi artışı hastaların endometrium kanserine yakalanmasında önemli bir risk faktörü olmaktadır, bu durum hastalarda sağkalım üzerinde negatif yönden etki yapabilmektedir (8, 9, 10). Bizim çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksleri hesaplanıp ortalama 31.25 (29.13, 33.50) kg/m² olarak tespit edilmiştir ve bulgularımız literatürdeki veriler ile uyumlu bulunmuştur.

Endometrium kanserinde histolojik ve nükleer gradenin prognoz ile ilişkisi güçlü bir şekilde bulunmakta beş yıllık morbidite ve sağkalımda grade1 tümörler %92 kadardır, grade2 tümörde beş yıllık morbidite ve sağkalım %86 kadar olup grade3 tümörlerde ise beş yıllık morbidite ve sağkalım %64 olarak bildirilmiştir (99).

Kang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada myometrial invazyonun, lenfovasküler alan invazyonunun, Ca125 değerinin ve endometrium kanseri tip 2'nin paraaortik lenf nodu metastazı için prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir ve bu da sağkalım üzerine etkilidir. (155).

Schink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrium kanseri hastalarında tümör boyutu<2 cm olduğu zaman lenf nodu metastaz riski %4 kadar olduğu tespit edilmiş, tümör boyutu>2cm olduğu zaman lenf nodu metastaz riski %15 kadar olduğu saptanmış, tümör boyutu uterin kaviteyi tam doldurduğunda ise lenf nodu metastaz riski %35 kadar olduğu saptanmıştır (112). Tümör boyutu<2 cm olduğunda morbite üzerinde etkili olup beş yıllık sağkalım %98 olarak tespit edilmiş, tümör boyutu>2 cm olduğunda morbidite üzerinde etkili olup beş yıllık sağkalım %84 olarak tespit edilmiş, tümör boyutu uterin kaviteyi tam doldurduğunda ise morbidite üzerinde etkili olup beş yıllık sağkalım %64 olarak tespit edilmiştir (112). Schink ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma sonucunda tümör boyutunun>2 cm ve üzerinde olduğu endometrium kanserli hastaların yaklaşık %88 kadar olduğu sonucuna varılmış olup endometrium kanserinde tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir ve sağkalım üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (112). Çalışmamızda myometrial invazyonu %50'den fazla olan hasta sayımız %49'du. Hastalarımızın %57.2'sinde grade1 %42.8'sinde grade2-3 tümör mevcuttu. Hastalarımızın tümör çapını ortalama 4 (2.88, 6.00) cm olarak tespit ettik. Vakaların %14'ünde (21/152) tümör çapı 2 cm'nin altında iken %86'sında (131/152)

tümör çapı 2 cm veya üzerinde olarak tespit ettik. Bu bulgular mevcut literatür ile uyumluydu.

Bizim çalışmamızda operasyon öncesi değerlendirilen BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total-MFA parametreleri endometrium kanseri tanılı hastalarımızda grade ve evreye göre ayrı ayrı değerlendirdik. Grade göre olan değerlendirmemizde hastaları grade1 ve grade2-3 şeklinde iki gruba ayırıp değerlendirdik. Evreye göre olan değerlendirmemizde de hastaları evre1 ve evre2-3 şeklinde iki ayrı gruba ayırıp değerlendirdik. Bu parametrelerin hastaların gradesine ve evresine olan prognozunu değerlendirdik. Bu değerlerin sağkalım üzerine olan etkilerini değerlendirip literatür ile uyumluluğunu inceledik. SFA değerini grade ve evreye göre karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p=0.026$ ve $p<0.05$). Grade ve evresi yüksek olan grupta SFA değeri daha yüksek olmaktadır.

Obezite, hastalarda operasyon öncesi hazırlıkları etkileyen bir faktördür. Obez hastalarda batın hazırlığı ve batına ulaşım zor olabilmektedir. Obez kadınlarda daha büyük tümör boyutu, daha uzun cerrahi süreler ve artmış postoperatif komplikasyon riski görülebilmektedir (156, 157). Çalışmamızda adipoz doku dağılımını gösteren parametreler ve BMI ile operasyon süresi arasındaki korelasyon değerlendirildi. Bu bulgulara göre, operasyon süresi ile SAT, TFA, SFA, VFA ve Total-MA değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Özellikle TFA, SFA, VFA ve Total-MA değişkenleri ile operasyon süresi arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. BMI ile operasyon süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. SAT ile operasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik. Bu bulgular ışığında cilt altı yağ dokusu kalınlığının operasyon süresini arttıran etkili bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Günümüzde özellikle obez hastalarda obeziteye bağlı komplikasyonları azaltmak için minimal invazif cerrahi yöntemler (laparoskopi, robotik vb.) tercih edilmelidir (158). Minimal invazif bir cerrahi de uygulansa buradaki endişelerden biri obezite ile ilgili artan ameliyat süresidir (158). Morbid obez ve obez hastalarda minimal invazif cerrahi dahi uygulansa operasyon sürelerinin normal kilodaki kadınlardan daha uzun olduğu gösterilmiştir (158).

Endometrium kanseri nedeniyle cerrahi uygulanan kadınlarda komplikasyonu artıran birçok parametre mevcut olup son zamanlarda yapılan bir çalışmada; pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonuyla cerrahi evreleme, yüksek BMI ve açık cerrahi

uygulanması komplikasyon riskini artırdığı gösterilmiştir (159). Çalışmamızda komplikasyonları öngörmek için risk faktörleri değerlendirdik. Bu risk faktörlerini BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total MA, Total MFA olarak belirleyip logistik regresyon ile analizini yaptık. Çalışmamızda adipoz doku dağılımını gösteren parametreler ve BMI ile cerrahi komplikasyonları öngörme arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun nedeni çalışmamızdaki vaka sayısının sınırlı olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Bir diğer neden de çalışmamızın retrospektif doğası gereği tanımlayamadığımız karıştırıcı faktörlerden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Adipozite değerleri ile endometrium kanseri ilişkisi birçok araştırmada gösterilmiş ve visseral adipozitenin endometrium kanserinde önemli olduğu belirtilmiştir (160). Obezite, visseral tip obezite ve subkutan tip obezite olarak ikiye ayrılır (161). Diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp gibi obezite ile ilişkili hastalıklar visseral tip obezitede daha yüksek insidansa gözlemlendiği için subkutan tip obeziteye göre ciddi kabul edilmektedir (161). Wada ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada visseral /subkutan yağ oranının prognostik önemini araştıran çalışmalarında visseral adipozitenin subkutan adipozite ve total adipozite ile kıyaslandığında endometrium kanserli hastalarda prognostik önemi olduğu tespit edilmiş ve visseral/subkutan yağ dokusu oranının >0.5 olması kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160). Buna benzer bir çalışma da Çelik ve arkadaşları tarafından yapılmış olup endometrium kanserli hastalarda visseral yağlanmanın sağkalım üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarında visseral adipozitenin kötü prognoz ile ilişkisi olduğu izlenmiş, morbidite üzerinde negatif etkili olduğu ve sağkalımı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (162).

Mauland ve arkadaşları tarafından endometrium kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarında yüksek visseral yağ dokusu yüzdesinin sağkalım üzerinde etkisinin araştırıldığı çalışmada visseral adipozitenin endometrium kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiş ve yaş ile beraber visseral adipozite yüzdesinin arttığı gösterilmiştir (163).

Nakamura ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise yağ doku birikiminin endometrium kanser gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada obezite ile ilgili parametrelerden olan kilo, BMI, bel çevresi, vücut yüzey alanı ve subkutan yağ dokusu alanı gibi parametrelerin endometrium kanseri

üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sahip olduğu gösterilmiştir (164).

Endometrium kanserinde sağkalım üzerine yağ dokusunun etkisi olduğu birçok araştırmaya daha gösterilmiştir. Yağ dokusu önemli bir endokrin organdır ve metabolik aktivitesi farklı anatomik dağılım veya lokasyonlardan etkilenir. Yağ dokusu dağılımı bir dizi hastalığı etkilemektedir. Endometrium kanserinde yağ doku dağılımının prognozu etkileyip etkilemediği belirsizliğini korumaktadır. Endometrium kanserinde adipoz dokunun etkisinin değerlendirildiği 11 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede; adipoz doku dağılımı ile histolojik alt tip ve lenf nodu metastazı arasında kolerasyon olduğu hakkında güçlü kanıtlar olduğu gösterildi (165).

Nattenmüller ve arkadaşlarının jinekoloji kanserlerde visceral abdominal yağ dokusunun bilgisayarlı tomografi ile ölçümün ve bunun sağkalım üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; obezlerde jinekolojik malignitelerin görülme sıklığının artmasına rağmen, visseral adipoz doku da dahil olmak üzere vücut kompozisyonunun hasta sağkalımı üzerinde anlamlı bir etkisi bulamadılar (165).

Sağkalım üzerine etkili risk faktörleri hakkında yaptığımız Cox regresyon modeli analizinde, değerlendirdiğimiz faktörler arasında VFA'nın sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel ölçüde yüksek ($p=0.032$) bulunmuştur. VFA regresyon analizinde değerlendirdiğimiz parametreler arasında en anlamlı sonucu olan değeri, fakat HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00) olduğu için bu örneklem büyüklüğünde etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak ileri çalışmalarda örneklem büyüklüğü arttırıldığında anlamlı hale gelebilecek bir parametre olarak düşünüldü.

Bizim çalışmamızda diğer literatür çalışmalardan farklı olarak Total-MA ve Total-MFA değerleri değerlendirdi. Total-MA ve Total-MFA değerinin morbidite ve sağkalım üzerine etkisini tespit etmedik. Ancak çalışmamızdaki takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının yüksek olmaması bunun bir nedeni olabileceğini düşündük. Bununla ilgili daha çok vaka içeren çalışmalar düzenlenip, Total-MFA ve Total-MA değerinin endometrium kanserli hastalarda morbidite ve sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tez çalışmamızda kısıtlılıklar ise çalışmamızın retrospektif tasarımı nedeniyle çalışmanın sonucunu etkileyebilecek, tanımlanamayan karıştırıcı değişkenler olabilir, bu

çalışmamızı sınırlamaktadır. Bir diğer kısıtlılık nedeni çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastalar 2017-2023 yılları arası merkezlerimizde operasyon ve tedavisi yapılan hastalardır. Kısıtlı bir zamanda değerlendirdiğimiz hastaların 2020 yılında tüm dünyayı saran Covid-19 pandemisinin başlaması nedeniyle çoğu hastane pandemi hastanesi olmuştur. Bu dönemde hastaların takip ve tedavilerinde aksamış olması ve daha az hastanın hastaneye başvurmasında kaynaklı aksamlar da çalışmamızı sınırlamaktadır. Çalışmamızdaki verileri çift merkezli bir çalışma verisi olduğu için veri sonuçları tek bölge için anlamlı olmamakla birlikte geniş kapsamlı bölgesel bir hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Çalışma verilerimizin çoğu literatürdeki çalışmalar ile uyumluluk yönünden değerlendirilmiş incelenen bazı parametreler literatürden farklı sonuçlanmıştır.

Endometrium kanserli hastalarda bilgisayarlı tomografi kullanılarak hastaların deri altı yağ dokusu kalınlığı, toplam yağ dokusu alanı, derialtı yağ dokusu alanı, visseral alan yağ dokusu alanı, cilt altı toplam kas alanı ve cilt altı toplam kas yağ alanı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tüm bu bulgular cerrahi müdahalenin planlanması ve hastaların takibi sırasında dikkate alınması gereken faktörlerin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Vücut yağ dokusu kompozisyonu ve bunun tedavi ve prognoz üzerindeki metabolomik etkisini ölçmek için daha büyük gruplarla prospektif daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometrium kanser olan ve riski taşıyan kadınların daha iyi anlaşılması ve belki de daha seçici bir şekilde tanımlanması için bir yol bulunması açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Endometrium kanseri olan hastalar üzerinde literatürde birçok çalışma yapılmıştır. Endometrium kanserinin tanısı, tedavisi, prognozu, morbidite ve sağkalımı üzerine birçok literatür çalışması taranıp değerlendirildi.

Hastaların operasyon öncesi değerlendirilen bilgisayarlı tomografide hastaların deri altı yağ dokusu kalınlığı, abdominal toplam yağ dokusu alanı, derialtı yağ dokusu alanı, visseral alan yağ dokusu alanı, cilt altı toplam kas alanı ve cilt altı toplam kas yağ alanı hesaplandı. Hastaların BMI değerleri hesaplandı. Değerlendirdiğimiz BMI, SAT, TFA, SFA, VFA, Total-MA ve Total MFA parametrelerinden Total-MA ve Total-MFA ile ilgili incelediğimiz data verileri sınırlı sayıda olup daha sonra yapılacak çalışmalarda bu iki parametre ile ilgili daha fazla data verisi olması durumunda bu parametre morbidite ve sağkalım üzerinde etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda SFA değerini grade ve evreye göre karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p=0.026$ ve $p<0.05$). Grade ve evresi yüksek olan grupta SFA değeri daha yüksek olmaktadır.

BMI ve adipoz doku dağılımını gösteren BT parametreleri ile komplikasyonların öngörülebilirliğini değerlendirmek için yaptığımız logistik regresyon analizinde; bu parametrelerin komplikasyonu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit ettik. SAT ile operasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ışığında cilt altı yağ dokusu kalınlığının operasyon süresini arttıran etkili bir parametre olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca morbidite ve sağkalım üzerine etkili risk faktörleri hakkında yaptığımız Cox regresyon analizinde, değerlendirdiğimiz faktörler arasında VFA'nın sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel ölçüde yüksek ($p=0.032$) bulunmuştur. VFA regresyon analizinde değerlendirdiğimiz parametreler arasında en anlamlı sonucu olan değeri fakat HR: 1 (95% CI: 1.00-1.00) oluşu için bu örneklem büyüklüğünde

etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak ileri çalışmalarda örneklem büyüklüğü artırıldığında anlamlı hale gelebilecek bir parametre olarak düşünüldü.

Tüm bu bulgular cerrahi müdahalenin planlanması ve hastaların takibi sırasında dikkate alınması gereken faktörlerin karmaşıklığını ortaya koymaktadır. Vücut yağ dokusu kompozisyonu ve bunun tedavi ve prognoz üzerindeki metabolomik etkisini ölçmek için daha büyük gruplarla uzun takip süreli prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Endometrium kanser olan ve riski taşıyan kadınların daha iyi anlaşılması ve belki de daha seçici bir şekilde tanımlanması için bir yol bulunması açısından önemlidir.



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, WárlámRodenhuis 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. Jick H, Walker AM, Rothman KJ. The epidemic of endometrial cancer: a commentary. *Am J Public Health* 1980;70(3):264–7.
9. Oliver KE, et al. Racial disparities in histopathologic characteristics of uterine cancer are present in older, not younger blacks in an equal-access environment. *Gynecol Oncol* 2011;123(1):76–81.

10. TÜĞK "Türkiye Kanser İstatistikleri". Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserd/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
11. Cunningham FG. Williams Jinekoloji. 15 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 2015. 63
12. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2018
13. Mills SE. Histology for Pathologists. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
14. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. Radiology. 1977;125(2):477-83.
15. Gökmen FG. Sistemik Anatomi 2ed: İzmir Güven Kitabevi; 2008 2008.
16. Yüce G. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 3 ed: Güneş Tıp Kitabevi; 2014.
17. Smith RP. Netter's Obstetrics and Gynecology. 3 ed: Elsevier; 2017.
18. Friedrich Paulsen JW. Sobotta Atlas of Anatomy. 16 ed: Urban & Fischer; 2018.
19. 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.
20. Obstetricians RCo, Gynaecologists, Endoscopy tBSfG. Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline. RCOG London; 2016.
21. 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.
22. 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.
23. Travaglini 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.
24. 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.
25. 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.

26. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.

27. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366(9484):491-505.

28. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;119:S110-S7.

29. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*. 2013.

30. 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.

31. 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.

32. Brunner M, Ostermaier A. Peer influence on managerial honesty: The role of transparency and expectations. *Journal of Business Ethics*. 2019;154(1):127-45.

33. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2016;91:25-35. 64

34. 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.

35. Practice CoG, Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion: tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73:77-9.

36. No PB. Practice Bulletin No 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(04):1006-26.

37. Lindemann K, Vatten L, Ellstrøm-Engb M, Eskiild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British journal of cancer*. 2008;98(9):1582-5.

38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas*. 2009;62(4):334-7.
42. 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.
43. 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 casecontrol study in urban Shanghai. *International Journal of Cancer*. 2004;108(4):613-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.11598>.
44. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *bmj*. 2019;366.
45. 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>.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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. 65
52. 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.
53. Matanes E, Volodarsky-Perel A, Eisenberg N, Rottenstreich M, Yasmeen 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>.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.

62. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer “types” in the 21st century. *Gynecologic oncology*. 2017;144(2):243-9.

63. 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.

64. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2020;65:79- 97.

65. 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.

66. 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.

67. 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. 66

68. 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.

69. 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).

70. 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.

71. Leitaó 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.
72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-e78.
 76. 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)61:33.0.co;2-g. PubMed PMID: 3338021.
 77. 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.
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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.
 81. 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.
82. 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).
83. 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. 67
84. Maggino T, Zola P, Sartori E, Fusco 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.
85. 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.
86. Goodman A, Zukerberg 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.
87. 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.
88. 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>.
89. Brown L. Pathology of uterine malignancies. *Clinical Oncology*. 2008;20(6):433-47.
90. 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).
91. 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.
92. 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.

93. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;105(2):103-4.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's Health*. 2014;10(3):277-88.

99. 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. 68

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. 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.
104. 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).
 105. 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
 106. 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.
 107. 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.
 108. Pecorelli S. 24th Annual FIGO Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer: CRC Press; 2001.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. Cancer. 1991;67(11):2791-4.
 113. 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.
 114. 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.
 115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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).
119. 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.
120. 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.
121. Sonoda Y. Surgical treatment for apparent early stage endometrial cancer. *Obstetrics & gynecology science*. 2014;57(1):1-10.
122. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2010;118(1):14-8.
123. 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.
124. 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).
125. 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.

126. Lambrou NC, Gómez-Mariñ 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.
127. 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).
128. Bruzzone M, Miglietta L, Franzone 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Ma S-X, Zhou T, Huang Y, Yang Y-P, Zhan J-H, Zhang Y-X, et al. The efficacy of firstline chemotherapy in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine*. 2018;6(11).
134. 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.
135. Gelal F. Radyoloji Fiziği. Nobel Tıp Kitabevi 2019 : 59-79 103
136. Sancak ĞT. Temel Radyoloji. GüneĖ Tıp Kitabevi 2015 : 87-96.
137. Erbay G. Bilgisayarlı Tomografi Cihazı. BaĖkent Üniversitesi Ders Notları, 2015.

138. Goldman, L.W., Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol*, 2007. 35(3): p. 115-28; quiz 129-30.
139. Kalender, W.A., X-ray computed tomography. *Phys Med Biol*, 2006. 51(13): p. R29-43.
140. Boesiger, B.M. and J.R. Shiber, Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners 55 better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med*, 2005. 29(1): p. 23-7.
141. G. R. Hajer, T.W. van Haeften, F.L. Visseren, Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases, *Eur. Heart J.* 2008;29;2959-2971
142. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001;29:72-75.
143. M. Lafontan, M. Berlan, Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights?, *Trends pharmacol Sci.* 2003;24:276-283
144. M. Lundren, J. Buren, T. Myrnas, T. Ruge, J. Eriksson, Glucocorticoid-induced insulin resistance in visceral but not subcutaneous human adipocytes, *diabetes* 2003;52:84
145. Gimble, J. M., & Guilak, F. (2003). Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*, 5(5), 362– 369. doi:10.1080/14653240310003026
146. Lewis, J.R., Mohanty, S.R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci* 55, 560–578 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1081-0>;
147. Bergman, Richard N., et al. "Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome." *Obesity* 14.2S (2006): 16S.;
148. Laclaustra, Martin, Dolores Corella, and José M. Ordovas. "Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue." *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 17.2 (2007): 125-139.
149. Carr, Rotonya M., Amanke Oranu, and Vandana Khungar. "Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management." *Gastroenterology Clinics* 45.4 (2016): 639-652.
150. Wakkerman FC, Wu J, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, Haverkort MAD, de Jong MA, Mens JWM, Wortman BG, Nout RA, León-Castillo A, Powell ME, Mileskin LR, Katsaros D, Alfieri J, Leary A, Singh N, de Boer SM, Nijman HW, Smit VTHBM, Bosse T, Koelzer VH, Creutzberg CL, Horeweg N. Prognostic impact and causality of age on oncological outcomes in women with endometrial cancer: a multimethod analysis of the randomised PORTEC-1, PORTEC-2, and PORTEC-3 trials. *Lancet Oncol.* 2024 Jun;25(6):779-789. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00142-6. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38701815.)
151. 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.

152. Hag-Yahia N, Gemer 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.
154. 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
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. M.E. McDonald, D.P. Bender, Endometrial Cancer: obesity, genetics, and targeted agents, *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 46 (1) (2019) 89–105.
157. S. Lau, K. Buzaglo, Z. Vaknin, S. Brin, R. Kaufer, N. Drummond, et al., Relationship between body mass index and robotic surgery outcomes of women diagnosed with endometrial cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 21 (4) (2011) 722–729.
158. Mahdi H, Jernigan AM, Aljebori Q, Lockhart D, Moslemi-Kebria M. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan;22(1):94-102. doi: 10.1016/j.jmig.2014.07.014. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25064420.
159. Åkesson Å, Wolmesjö N, Adok C, Milsom I, Dahm-Kähler P. Lymphadenectomy, obesity and open surgery are associated with surgical complications in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Nov;47(11):2907-2914. doi: 10.1016/j.ejso.2021.06.034. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34238643.
160. Wada M, Yamaguchi K, Yamakage H, Inoue T, Kusakabe T, Abiko K, Takakura K, Konishi I, Satoh-Asahara N. Visceral-to-subcutaneous fat ratio is a possible prognostic factor for type 1 endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2022 Feb;27(2):434-440. doi: 10.1007/s10147-021-02060-1. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34716844; PMCID: PMC8816789.
161. Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. PMID: 30212054.
162. Celik E, Kizildag Yirgin I, Goksever Celik H et al (2020) Does visceral adiposity have an effect on the survival outcomes of the patients with endometrial cancer? *J Obstet Gynaecol Res*. [https:// doi.org/10.1111/jog.14560](https://doi.org/10.1111/jog.14560)
163. Mauland KK, Eng Ø, Ytre-Hauge S et al (2017) High visceral fat percentage is

associated with poor outcome in endometrial cancer. *Oncotarget* 56 8(62):105184–105195. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21917>

164. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. Fat accumulation in adipose tissues as a risk factor for the development of endometrial cancer. *Oncol Rep* 2011; 26: 65–71

165. van den Bosch AAS, Pijnenborg JMA, Romano A, Winkens B, van der Putten LJM, Kruitwagen RFPM, Werner HMJ. The impact of adipose tissue distribution on endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol.* 2023 May 29;13:1182479. doi: 10.3389/fonc.2023.1182479. PMID: 37313459; PMCID: PMC10258319.

166. Nattenmüller J, Rom J, Buckner T, Arvin J, Bau B, Sohn C, Kauczor HU, Schott S. Visceral abdominal fat measured by computer tomography as a prognostic factor for gynecological malignancies? *Oncotarget.* 2018 Mar 27;9(23):16330-16342. doi: 10.18632/oncotarget.24667. PMID: 29662648; PMCID: PMC5893243.

