

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

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA
MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİNİN
ÖNGÖRÜLMESİNDE İNSAN EPİDİDİM
PROTEİNİ-4 (HUMAN EPIDIDİM PROTEIN-4
[HE-4]) İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN (MRG)
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SAMİCAN ÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

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

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA
MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİNİN
ÖNGÖRÜLMESİNDE İNSAN EPİDİDİM
PROTEİNİ-4 (HUMAN EPIDIDIM PROTEIN-4
[HE-4]) İLE MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEMENİN (MRG)
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. SAMİCAN ÖZMEN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ. DR. SEFA KURT

İZMİR – 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLO LİSTESİ.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Endometriumun Normal Biyolojisi	8
2.2. Nükleer Atipi	9
2.3. Endometrial Hiperplaziler	9
2.4. Endometrium kanseri	9
2.4.1. Epidemiyoloji	9
2.4.2. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri	10
2.4.3. Endometrium Kanserinde Belirti ve Bulgular	13
2.4.4. Endometrium Kanserinde Tanı.....	14
2.4.5. Endometrium Kanserinin Sınıflaması	15
2.4.6. Endometrium Kanser Histopatolojisi	16
2.4.6.1. Endometrioid Adenokarsinom	16
2.4.6.2. Non-endometrioid Tip Kanserler	17
2.4.7. Endometrium Kanserinde Evreleme	18
2.4.8. Endometrium Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler	20
2.4.9. Endometrium Kanserinde Tedavi.....	22
2.4.9.1. Cerrahi Tedavi	22
2.4.9.2. Hormonal Tedavi	24
2.4.9.3. Radyoterapi	24
2.4.9.4. Kemoterapi	25
2.4.10. Nüks Hastalık	25
2.4.11. Tedavi Sonuçları ve Sağkalım	28
2.4.12. Tedavi Sonrası Takip	29
2.4.13. Endometrium Kanserinde Tümör Belirteçlerinin Yeri	30

3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA.....	52
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61



ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım: Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan, Doç. Dr. Hasan Bahadır Saatlı, Doç. Dr. Recep Emre Okyay, Doç. Dr. Sefa Kurt, Yard. Doç. Dr. Erkan Çağlıyan, teorik ve pratik eğitimime büyük katkıları olan Uzm. Dr. Mehmet İrfan Külahçıoğlu, Uzm. Dr. Selim Kandemir, Uzm. Dr. Süreyya Sarıdaş Demir, Uzm. Dr. Orkun İlgen ve birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitim sürecinin zorluklarını paylaştığım başta Dr. Onur Yavuz, Dr. Hüseyin Aytuğ Avşar, Dr. Hikmet Tunç Timur, Dr. Anıl İncedere ve Dr. Ceren Aydın olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Uğur Saygılı ve Doç. Dr. Sefa Kurt olmak üzere, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Rıza Şişman'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Funda Barlık Obuz, Doç. Dr. Canan Altay ve Doç. Dr. Işıl Başara Akın 'a, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a; yine tezimin hazırlık ve veri toplama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Laboratuvar teknikeri Emin Çavuşlu'ya teşekkür ederim.

Hiçbir zaman bana olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Aydıll Akay Özmen ile beni bugünlere getiren çok değerli anneme, babama ve sevgili kardeşime sonsuz teşekkürler...

Dr. Samican Özmen

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endometrium kanseri risk faktörleri

Tablo 2. Endometrium kanserinde 2014 yılı Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Tablo 3. Endometrium kanserinde histolojik *gradeleme*

Tablo 4. Endometrium kanserinde TNM ve FIGO evrelemesi

Tablo 5. Endometrium kanserinde evrelere göre postoperatif tedavi yaklaşımları

Tablo 6. Endometrium kanserinde FIGO evreleme sisteminde evrelere göre beş yıllık sağkalım yüzdeleri

Tablo 7. Çalışmaya dahil olan olguların demografik özellikleri

Tablo 8. Olguların hastaneye başvuru anındaki şikayetleri

Tablo 9. Olguların spekulum muayenesi ve endometrial biyopsi sonuçları

Tablo 10. Çalışmaya dahil olan olgulara uygulanan cerrahi tedaviler

Tablo 11. Frozen ve nihai patolojide myometrial invazyon derinliğinin dağılımı

Tablo 12. Olguların klinikopatolojik ve demografik özellikleri

Tablo 13. Olgularda hastalığın yaygınlığına ilişkin bulgular

Tablo 14. Olgularda endometrial biyopsi sonuçları ve patoloji sonuçları arasındaki uyumun değerlendirilmesi

Tablo 15. Olgularda MR görüntüleme sonuçları ve patoloji sonuçları arasındaki uyumun değerlendirilmesi

Tablo 16. Tüm olgularda myometrial invazyon derinliği için ROC analizi sonuçları

Tablo 17. Endometrioid tip endometrium kanseri olan olgularda myometrial invazyon derinliği için ROC analizi sonuçları

Tablo 18a. CA-125 için ROC analizi sonucu kesme değerlerinin değerlendirilmesi

Tablo 18b. HE-4 için ROC analizi sonucu kesme değerlerinin değerlendirilmesi

Tablo 19. Hastalığın tutulumu ile CA-125 ilişkisi

Tablo 20. Hastalığın tutulumu ile HE-4 ilişkisi

Tablo 21. Hastalığın evrelerine göre HE-4 dağılımı



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tüm hastalarda myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesi için ROC eğrisi

Şekil 2. Endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesi için ROC eğrisi



KISALTMALAR

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

HE-4: Human Epididymis Protein 4

WHO: World Health Organisation – Dünya Sağlık Örgütü

DNA: Deoksiribonükleik Asit

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

Pap Smear: Papanikolaou Smear Testi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PR: Progesteron reseptörü

ER: Östrojen reseptörü

MLH: Mut-L Protein Homolog

MSH: Mut-S Protein Homolog

K-ras: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu

RIA: Rahim İçi Araç

PORTEC: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer

CA- : Cancer Antigen

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

SGO: Society of Gynecologic Oncology

HNPPC: Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser

SPSS: Statistical Package for the Social Science

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

SAT: Son Adet Tarihi

BSO: Bilateral Salpingo-ooferektomi

TAH: Total Abdominal Histerektomi

PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

PPALND: Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu

LVSI: Lenfovasküler Aralık İnvazyonu

PS: Periton Sitolojisi

LN: Lenf Nodu

USG: Ultrasonografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

AUC: Area Under the Curve

WAP: Whey-Asidik Protein

ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE İNSAN EPİDİDİM PROTEİNİ-4 (HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 [HE-4]) İLE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN (MRG) KARŞILAŞTIRILMASI

AMAC: Endometrium kanseri dünyada en sık rastlanan malignitelerden biridir. Dünya çapında kadınlarda görülen kanserlerin %8-10'unu oluşturmaktadır. En sık görülen semptomu postmenopozal kanama ve premenopozal kadınlarda düzensiz vajinal kanamalardır. Hastalık erken evrelerde tedavi edildiğinde 5 yıllık sağkalım %84'lerde iken ileri evrede sağkalım oranları %40'lardadır. Prognozu en çok etkileyen faktör evredir. Endometrium kanserinde evreleme cerrahi olup evreleme cerrahisi histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte lenfadenektomiyi kapsar. Lenf nodu diseksiyonunun yaratacağı morbidite durumundan dolayı endometrium kanserinde hastalığın erken evre şartlarını karşılaması (myometrial invazyon <%50, <2cm tümör çapı, histolojik olarak endometrioid tip derece 1 ve 2 tümörler, servikal tutulum olmaması, cerrahi sırasında uterus dışına yayılıma yönelik kanıt olmaması) durumunda histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile sınırlı cerrahi önerilmektedir. Evre ve buna bağlı gerçekleştirilecek cerrahi işlemi preoperatif dönemde öngörebilmek için myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal tutulumu gösterebilmesi açısından MR ve BT gibi görüntüleme yöntemleri dışında birçok serum biyomarkerı daha önceden çalışılmıştır. Bunlardan CA-125 ve HE-4'ün hastalığın evre, derece ve yaygınlığı gibi parametreleri operasyon öncesi saptayabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, patolojik olarak endometrium kanseri tanısı almış hastalarda operasyon öncesi dönemde MRG, HE-4 ve CA-

125 düzeylerinin myometrial invazyon derinliğini predikte etmedeki başarısını karşılaştırmak ve bu tetkiklerin birbirlerine olan üstünlüklerini saptamaktır.

YÖNTEM: Bu prospektif çalışmaya Şubat 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrium kanseri tanısı alarak opere olmuş 47 olgu dahil edildi. Olgular operasyon öncesi hastalığın yaygınlığının saptanabilmesi açısından MR ile değerlendirildi. Yine operasyon öncesi serum CA-125 ve HE-4 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülerek karşılaştırıldı ve tetkiklerin myometrial invazyon derinliğini belirlemede birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirildi.

BULGULAR: Preoperatif CA-125 ve HE-4 seviyeleri endometrioid tip endometrium kanseri olan olgularda myometrial invazyon derinliğinin $>50\%$ olduğu durumlar ve lenfovasküler aralık invazyonunun pozitif olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı, belirgin yüksek olarak saptandı. (Myometrial invazyon derinliği $>50\%$ olduğu durumlarda sırasıyla CA-125 için $p=0,035$, HE-4 için $p=0,021$; LVSI pozitifliği durumunda CA-125 için $p=0,020$, HE-4 için $p=0,025$) Bununla birlikte MR'ın myometrial invazyon derinliğini saptamadaki sensitivitesi $87,1\%$, spesifisitesi $86,7\%$ olarak izlendi. CA-125 ve HE-4 hiçbir kesme değerinde bu değerlere erişememiş olup buna göre tetkiklerin myometrial invazyon derinliğini predikte etmedeki başarısı sırasıyla MR, HE-4 ve CA-125 şeklindedir.

SONUÇ: MRG, HE-4 ve CA-125 endometrium kanserli olgularda hastalığın yaygınlığının ve uygulanacak olan cerrahi tedavinin kapsamının belirlenmesinde kullanılan tetkikler olup her üç yöntemle de myometrial invazyon derinliğinin $>50\%$ olduğu durumlar saptanabilmektedir. MR bu yöntemler arasında sensitivite ve spesifisitesi en yüksek yöntem olup HE-4 ve CA-125 moleküllerinin serum seviyeleri de myometrial invazyon derinliğinin arttığı durumlarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, her üç yöntem de operasyon öncesinde

yüksek riskli olguların tespitinde kullanılabilir. Serum CA-125 ve HE-4 seviyelerinin hastalığın evrelerine göre dağılımı ve yöntemlerin birbirine olan üstünlükleri daha geniş serili araştırmalarla desteklenebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Endometrium kanseri, HE-4, MRG, CA-125, prognoz, tümör belirteçleri



SUMMARY

COMPARISON OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) WITH HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN-4 (HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 [HE-4]) IN PREDICING MYOMETRIAL INVASION DEPTH IN CASES WITH ENDOMETRIUM CANCER

OBJECTIVE: Endometrium cancer is one of the most common malignancies in the world. It accounts for 8-10% of cancers seen in women worldwide. The most common symptom is postmenopausal bleeding and irregular vaginal bleeding in premenopausal women. When the disease is treated in the early stages, the 5-year survival rate is around 84%, while in the advanced stage the survival rate is 40%. The most important factor affecting the prognosis is stage. Endometrium cancer is surgically staged and staging procedure includes total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and lymphadenectomy. Due to the morbidity caused by lymph node dissection, in endometrial cancer, if the patient meets the early stage conditions (myometrial invasion <50%, <2cm tumor diameter, histologically endometrioid type grade 1 and 2 tumors, no cervical involvement, no evidence of extension outside the uterus during surgery) surgery limited to hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy is recommended. In order to predict the stage and the surgical procedure to be performed in the preoperative period, many serum biomarkers have been studied before, apart from imaging methods such as MRI and CT, in order to show myometrial invasion, lymph node involvement and cervical involvement. It has been shown that CA-125 and HE-4 can detect parameters such as stage, degree and the extent of the disease before the operation. The aim of this study is to compare the success of MRI, HE-4 and CA-125 levels in predicting the depth of myometrial invasion in the preoperative period in patients with pathologically diagnosed endometrial cancer, and to determine the superiority of these examinations to each other.

METHOD: In this prospective study, 47 cases who were operated with the diagnosis of endometrial cancer in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between February 2019 and February 2020 were included. The cases were evaluated with MRI preoperatively to determine the extent of the disease. Again, preoperative serum CA-125 and HE-4 levels were measured by ELISA method and compared, and the superiority of the tests to each other in determining the depth of myometrial invasion was evaluated.

RESULTS: Preoperative CA-125 and HE-4 levels were found to be significantly higher in cases with endometrioid type endometrial cancer when myometrial invasion depth was > 50% and when lymphovascular space invasion was positive. ($p = 0.035$ for CA-125, $p = 0.021$ for HE-4 when myometrial invasion depth is > 50%; $p = 0.020$ for CA-125, $p = 0.025$ for HE-4 in case of LVSI positivity) However, the sensitivity of MRI in detecting the depth of myometrial invasion was 87.1%, and its specificity was 86.7%. CA-125 and HE-4 could not reach these values at any cut-off value. Accordingly, the success of the tests in predicting the depth of myometrial invasion is MR, HE-4 and CA-125, respectively.

CONCLUSION: MRI, HE-4 and CA-125 are the examinations used to determine the extent of the disease and the scope of the surgical treatment to be applied in patients with endometrial cancer, and cases which myometrial invasion depth is > 50% can be detected with all three methods. Among these methods, MRI has the highest sensitivity and specificity, and serum levels of HE-4 and CA-125 molecules are also found to be significantly higher when the depth of myometrial invasion increases. According to these results, all three methods can be used to detect high risk cases before the operation. The distribution of serum CA-125 and HE-4 levels according to the stages of the disease and the superiority of the methods over each other can be supported by further studies.

KEYWORDS: Endometrial cancer, HE-4, MRI, CA-125, prognosis, tumor markers



1. GİRİŞ VE AMAC

Endometrium kanseri yüksek gelirli ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup tüm dünya nüfusu ele alındığında serviks kanserinin ardından ikinci sıklıkta görülmektedir¹. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 288,000 yeni vaka ve endometrium kanserine bağlı 74,000 ölüm gözlenmektedir². Hastalığın ortalama görülme yaşı 62 olup hastalardaki en sık belirti postmenopozal dönemde görülen vajinal kanamalar ve premenopozal dönemdeki düzensiz vajinal kanamalardır. Histopatolojik olarak ikiye ayrılan endometrium kanserlerinde daha sık görülen tip %80 ile Tip 1 endometrium kanseri olup bu kanser tipini *grade 1* ve *grade 2* endometrioid tip kanserler oluşturur. Tip 2 kanserler ise *grade 3* endometrioid kanserler ve non-endometrioid tip kanserlerdir (seröz, berrak hücreli, müsinöz, andiferansiye, tranzisyonel hücreli)³. Hastalık erken evrelerde tedavi edildiği takdirde sağkalım oranları yüksekken hastalığın evresi ilerledikçe beş yıllık sağkalım oranları azalmaktadır⁴.

Endometrium kanserinde evreleme 2009 yılı FIGO/2017 yılı TNM evreleme sistemine göre cerrahi olarak yapılmakta olup evreleme cerrahisi total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomiye kapsar⁵. Literatürde, erken evre kanser olan hastalarda kapsamlı bir cerrahi evrelemenin hastanın yararına olup olmadığı konusunda bilgi eksikliği bulunmaktadır⁶. Erken evre şartlarını taşıyan (<%50 myometrial invazyon, <2 cm tümör çapı, histolojik olarak endometrioid tip derece 1 veya 2 korpus tümörü, cerrahi sırasında uterus dışına yayılımı yönelik kanıt bulunmaması, servikal tutulum olmaması) olgularda lenfadenektominin komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile sınırlı cerrahi önerilmektedir⁷. Evre ve buna bağlı gerçekleştirilecek cerrahi işlemi operasyon öncesi dönemde öngörebilmek adına myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum ve lenf nodu metastazını gösterebilmesi açısından MR görüntüleme en başarılı görüntüleme

yöntemidir. MR'ın tek başına myometrial invazyon derinliğini belirlemedeki sensitivitesinin %50-80 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁸.

Human epididim protein-4 (HE-4) iki whey asidik protein zinciri ve dört disülfid çekirdekten oluşmuş bir protein olup ilk olarak distal epididim epiteli üzerinde sperm matürasyonunda görevli bir proteaz inhibitörü olarak keşfedilmiştir⁹. Zamanla HE-4'ün respiratuvar, reproduktif, üriner, kolon mukozal yapılarının normal epitelyum dokularında da bulunduğu fark edilmiştir. HE-4 başlangıçta over kanseri teşhisinde kapsamlı olarak çalışılmış ve son zamanlarda endometrium kanseri açısından da umut verici bir serum biyomarker olarak kabul edilmiştir¹⁰⁻¹². HE-4 hastalığın evresinin ve myometrial invazyon derinliğinin öngörülebilmesini sağlamakta, bu da cerrahın yeterli ve uygun hazırlığı tamamladıktan sonra tedaviyi planlamasına olanak vermektedir¹³.

Bu çalışmanın amacı patolojik olarak endometrium kanser tanısı almış olan hastalarda ameliyat öncesi dönemde manyetik rezonans görüntüleme ve serum HE-4 düzeylerinin myometrial invazyon derinliğini öngörebilmedeki başarısını karşılaştırmak ve bu tetkiklerin birbirlerine olan üstünlüklerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriumun Normal Biyolojisi

Endometriumda reproduktif dönemde proliferasyon fazında gland/stroma oranı %50'den azdır. Sekretuar fazda endometriumdaki gland sayısı artarak oran %50'nin üzerine çıksa da organize bir halde bulunan bu glandlar mitotik olarak aktif değildir. Fonksiyonel tabaka olarak da adlandırılan üçte ikilik bu bölgede siklik değişiklikler meydana gelmekteyken alt üçte birlik bölgede bulunan bazal tabakada siklik değişiklikler minimaldir. Endometrium postmenopozal dönemde fetal-neonatal dönemdeki haline geri döner.

2.2. Nükleer Atipi

Gland oranının atipik hücrelerle birlikte artışı endometrial intraepitelyal neoplazinin ayırt edici bir özelliğidir. Sitolojik olarak atipinin izlenmediğı fakat kompleksitenin aşırı olduğı durumlar da nükleer atipiyi g sterebilmektedir¹⁴.

2.3. Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplaziler proliferatif endometriuma göre gland/stroma oranının arttığı patolojiler olup progesteron tarafından karşılanmamış östrojenin endometrium üzerindeki etkisi ile ortaya çıkarlar. Endometriumun invaziv hastalıkları açısından öncül lezyonlar olarak kabul edilmektedirler^{15,16}. 1994 yılında Dünya Sağlık  rg t  (WHO) tarafından yapılan endometrial hiperplazi sınıflaması 2014 yılında revize edilmiş ve endometrial hiperplaziler iki sınıfta incelenmiştir¹⁷. Buna göre, 1994 sınıflamasındaki basit-kompleks hiperplazi ayrımı terk edilmiş ve endometrial hiperplaziler atipisiz hiperplazi (non-neoplastik) ve atipili hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazi) olarak iki sınıfa ayrılmıştır.

Yapılan çalışmalarda endometrial biyopsi sonucu atipili hiperplazi olarak izlenen hastalarda eşzamanlı olarak endometrial kanser bulunma olasılığı %37 olarak g sterilmiştir¹⁸. Bununla birlikte atipisiz hiperplazilerde %2, atipili hiperplazilerde ise %23 oranında endometrial karsinoma progresyon g r lmektedir¹⁹.

2.4. Endometrium kanseri

2.4.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri yüksek gelirli ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup tüm dünya nüfusu ele alındığında serviks kanseri ardından ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme, akciğer ve kolon/rektum kanserinin ardından en sık görülen dördüncü kanser tipidir²⁰. İnsidansı 60-70 yaşları arasında pik

yapmasına karşın olguların küçük bir kısmı 40 yaş öncesinde de görülebilmektedir²¹. Toplumda artan obezite, diyabet, ortalama yaşam süresinde uzama ve reproduktif alışkanlıklardaki değişimlerden (ör, nulliparite prevalansında artış) dolayı endometrium kanseri insidansında artış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir²².

Endometrium kanseri farklı risk faktörleri ile ortaya çıkan ve farklı klinik özellikler gösteren iki alt tipe ayrılır. Tip 1 endometrium kanserleri, düşük histolojik dereceli endometrioid tip kanserlerin oluşturduğu grup olup tüm endometrium kanser vakalarının yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Östrojen bağımlı ve endometrial hiperplazi zemininde gelişen tip 1 endometrium kanserleri genellikle erken evrede saptanır ve prognozları iyidir. Tip 2 endometrium kanserleri ise östrojen bağımsız, yüksek dereceli endometrioid tip ve non-endometrioid tip endometrium kanserlerinin oluşturduğu (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, mezonefrik, andiferansiye, tranzisyonel hücreli) grup olup bu grubun prognozu kötüdür.

2.4.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

Endometrium kanserlerinde birçok faktörün hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte tip 1 endometrium kanserinde temel olarak suçlanan progesteron ile karşılanmamış uzun süreli endojen veya ekzojen östrojen maruziyetinin oluşturduğu direkt veya indirekt etkilerdir²³.

-Karşılanmamış Östrojen Tedavisi

Yapılan birçok çalışmada, progesteron ile karşılanmamış sistemik östrojen tedavisinin endometrium kanser prekürsör lezyonlarının insidansında artışa sebep olduğu gösterilmiştir²⁴.

-Obezite

Yağ dokuda androjenlerin aromatzasyonu ve azalmış seks hormon bağlayıcı globülin seviyesine bağlı kanda dolaşan östrojen miktarının artışının endometrium üzerinde proliferatif etki oluşturarak endometrium kanseri riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir²⁵.

-Menstrual Değişiklikler

Erken menarş, geç menopoz durumlarında östrojene maruziyet süresinin artışı ile endometrium kanseri riskinde de artış olduğu ortaya konmuştur. Bunun yanında anovulatuvar sikluslar dolayısıyla progesteronla karşılanmamış östrojen artışının görüldüğü durumlarda da (ör, anovulatuvar sikluslarla karakterize polikistik over sendromu) endometrium kanseri riskinde artış meydana gelir^{26,27}.

-Nulliparite

Nullipar kadınlarda endometrium kanseri riskinin arttığı ve doğum sayısı arttıkça riskin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir.

-Genetik Faktörler

DNA mismatch tamir genlerindeki bozukluk ile karakterize otozomal dominant geçişli bir sendrom olan Lynch sendromunda endometrium kanseri gelişme riski %60'tır²⁸. Yine otozomal dominant geçişli bir hastalık olan ve PTEN tümör süpressör genlerindeki bir mutasyon sonrası ortaya çıkan Cowden sendromunda da endometrium kanseri gelişme riski artar²⁹. Ailede birinci derece yakınlarında endometrium kanseri öyküsü olan kadınlarda da endometrium kanseri gelişme riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur³⁰.

-Ek Hastalıkların Varlığı

Diyabet, hipertansiyon, safra kesesi hastalıklarının endometrium kanseri riskini artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir³¹. Bu hastalıklardan diyabetin riski yaklaşık 2 kat artırdığı ve endometrium kanseri gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir²³.

Tip 2 endometrium kanserinde risk faktörleri birçok yönden tip 1 endometrium kanserinden farklılık göstermektedir. Obezite, nulliparite gibi durumlar tip 1 endometrium kanseri açısından risk faktörü olmasına karşın bu durumlar tip 2 endometrium kanserleri açısından herhangi bir risk artışına neden olmaz^{32,33}.

Tüm bunlar dışında oral kontraseptif kullanımı³⁴, artmış gravida ve artmış parite³⁵, sigara kullanımı³⁶ ve artmış fiziksel aktivite³⁷ durumlarının endometrium kanseri açısından koruyucu olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Endometrium kanseri risk faktörleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Endometrium kanseri risk faktörleri

Erken menarş, geç menopoz
Nulliparite
Genetik faktörler
Karşılanmamış östrojen tedavisi
Tamoksifen kullanımı
Menstrual değişiklikler (anovulasyon)
Ek hastalıklar (diyabet, hipertansiyon)
Beyaz ırk
Yağlı ve hayvansal proteinden zengin diyet

İleri yaş
İnfertilite

2.4.3. Endometrium Kanseri Belirti ve Bulgular

Endometrium kanserli olgular kliniğe en sık anormal uterin kanama şikayeti ile başvururlar (%75-90)³⁸. Endometrium kanseri insidansının pik yaptığı yaş grubu 60-70 yaş grubu olduğundan, postmenopozal dönemde vajinal kanama nedeniyle başvuran hastalarda endometrium ile ilgili maligniteler mutlaka akla gelmelidir. Postmenopozal kanama nedeniyle başvuran hastalarda endometrium kanseri görülme olasılığı hormon kullanımı ve coğrafi bölgelere bağlı değişiklik göstermekle birlikte yaklaşık %5-10 civarındadır^{39,40}. İleri evre hastalıkta pelviste bası hissi, karın ağrısı, distansiyon, gastrointestinal şikayetler izlenebilir. Premenopozal dönemde ise hastalarda düzensiz, yoğun menstrual kanamaların varlığında, uzun süreli anovulatuvar sikluslar nedeniyle karşılanmamış östrojen varlığında ve tedaviye dirençli menometroraji olgularında endometrial malignitelerden şüphelenilebilir.

Hastalar rutin servikal kanser taraması sırasında anormal servikal sitoloji varlığıyla da başvurabilirler. Pap-smear testinin endometrial kanser için sensitivitesi %40-55 arasında değişmektedir. Bu yöntem, endometrium kanseri tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem olmamakla birlikte anormal servikal sitoloji varlığında insidental olarak endometrium kanseri tanısı konabilmektedir⁴¹.

Bunun dışında hiçbir klinik bulgu vermeyen hastalarda da görüntüleme sırasında, abdominal cerrahi sırasında veya histerektomi sonrası postoperatif patoloji incelemesinde insidental olarak endometrium kanseri saptanabilmektedir.

2.4.4. Endometrium Kanseri Tanı

Endometrium kanseri tanısında altın standart yöntem endometrial biyopsi olup biyopsinin tanı koymadaki sensitivitesi %90'dır⁴². Fokal lezyonların varlığında endometrial biyopsi histeroskopi eşliğinde de uygulanabilir. Histeroskopinin peritoneal sitoloji pozitifliğine neden olabileceği farklı çalışmalarla öne sürülmüşse de bu etkinin hastalığın prognozunu etkilemediği ortaya konmuştur⁴³.

Endometrial biyopsi dışında görüntüleme yöntemleri ile de endometrium kanseri varlığından şüphelenilebilir. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın <4 mm olması endometrial hastalıklar açısından düşük risk olarak değerlendirilmektedir⁴⁴. Yapılan çalışmalarda postmenopozal kanaması olmayan hastalarda endometrial kalınlığın 11 mm, postmenopozal kanaması olan hastalarda ise endometrial kalınlığın 5 mm ve üzeri olduğu durumlarda endometrium kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir⁴⁵. Endometrium kanserinde evreleme cerrahi olmakla birlikte, klinik evrelemede ileri evre bir hastalık şüphesinde yayılımın değerlendirilmesi açısından bilgisayarlı tomografinin (BT) yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte klinik evrelemede en faydalı görüntüleme yöntemi kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Ultrason, BT ve kontrastsız MR ile karşılaştırıldığında kontrastlı MR myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum ve alt uterin segment tutulumu ile lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde daha başarılı bulunmuştur⁴⁶.

Endometrium kanserli hastalar genellikle hastalıklarının erken dönemlerinde tanı almalarını sağlayacak bulgu ve semptomlar ile başvurdıklarından hastalığın prognozu iyidir. Bu nedenle yalnız endometrium kanseri için rutin kullanıma girmiş bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda kullanılan belirteçler özellikle diğer kanserler için çalışılmış ve sonrasında endometrium kanserinde de etkinliği

araştırılmış olan belirteçlerdir. Bunların arasında CA-125 ve HE-4 etkinliği gösterilmiş olan tümör belirteçleri olup özellikle ileri evre hastalıklarda tedavi öncesi hastalığın yaygınlığını öngörmeye başarılı bulunmuşlardır.

2.4.5. Endometrium Kanserinin Sınıflaması

Endometrium kanseri için yapılmış en son sınıflama Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2014 yılında yapılmıştır ve **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Endometrium kanseri 2014 yılı WHO sınıflaması

ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM
Villoglanduler
Sekretuar
Silyalı
Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinom
SERÖZ KARSİNOM
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM
SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM
TRANZİSYONEL HÜCRELİ KARSİNOM
KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM
MİKST KARSİNOM
ANDİFERANSİYE KARSİNOM

2.4.6. Endometrium Kanseri Histopatolojisi

2.4.6.1. Endometrioid Adenokarsinom

En sık görülen endometrium kanseri tipidir. Toplam vakaların %75-80'ini oluşturmaktadır⁴⁷. Genellikle östrojen bağımlı, endometrial hiperplazi zemininde gelişen ve iyi prognozlu kanserlerdir. *Gradeleme* FIGO sistemine göre nükleer, yapısal veya her ikisine göre yapılır. Yapısal (histolojik) *grade* solid alanların oranına, nükleer *grade* ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir. Endometrium kanserinde *gradeleme* **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Endometrium kanserinde *gradeleme*

Grade-1	<%5 solid alan
Grade-2	%6-50 solid alan
Grade-3	>%50 solid alan

Grade 1 lezyonlar iyi prognozlu olarak bilinirler. Tümör *gradei* arttıkça myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyeli de artar. Yine tümör hücrelerinin diferansiyasyonu azaldıkça, solid alan içeriği ve sitolojik atipi arttıkça normal bez yapılanmasında azalma izlenir. Skuamöz farklılaşmalar endometrioid tip endometrium kanserlerinde yaygındır ve bu farklılaşmalar *grade* belirlemede kullanılmaz. Nükleer atipinin varlığı ise tümör *gradeini* bir basamak yükseltir⁴⁸.

Endometrioid Tip Adenokanserlerin Histopatolojik Varyantları

Villoglandüler Karsinom: Hücreler papiller uzantılar içerir. Endometrioid kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturur ve prognozları iyidir⁴⁹.

Sekretuar Karsinom: Nadir görülen bir varyanttır (%1). Genellikle iyi diferansiye tümörlerdir. Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Prognozları iyidir⁵⁰.

Silyalı Karsinom: Ekzojen östrojen tedavisi ile ilişkili bir türdür. İyi diferansiye glandlar etrafında irregüler nükleer membranlı, silyalı bir epitel mevcuttur. Literatürde silyalı karsinomu olan hiçbir hastada rekürrens veya bu tip kansere bağlı ölüm bildirilmemiştir⁵¹.

Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Karsinom: Endometrioid tip endometrium kanserlerinin çoğunda belli oranlarda skuamöz diferansiyasyon mevcuttur. Skuamöz diferansiyasyon oranının %10'dan fazla olduğu endometrioid kanser alt tiplerine verilen isimdir. Prognozu endometrioid karsinom ile aynıdır⁵². Eski çalışmalarda skuamöz komponentin diferansiyasyonuna göre adenoakantoma ve adenoskuamöz karsinom olarak adlandırılrsa da bu ayrımın prognoz üzerinde etkisinin olmadığı son çalışmalarda gösterilmiştir⁵³.

2.4.6.2. Non-endometrioid Tip Kanserler

Seröz Karsinom: Olguların yaklaşık %5'inde görülen ikinci en sık endometrium kanser tipidir⁴⁷. Hastalık genellikle kötü prognozludur ve tanı anında ekstrauterin yayılım göstermiş olarak gözlenir⁵⁴. Seröz karsinomda neoplastik hücrelerin oluşturduğu papiller yapılar nedeniyle glandların dış hatları girintili çıkıntılı görünümündedir. Tipik özellikleri belirgin nükleer atipi ve kompleks papiller büyüme paterni göstermeleridir. Olguların yaklaşık %30'unda psammom cisimleri izlenebilir⁵⁵.

Berrak Hücreli Karsinom: Endometrium kanser olgularının yaklaşık %1-5'ini oluştururlar. Aynı seröz karsinom gibi ileri evrede saptanırlar ve prognozları kötüdür. Belirgin berrak bir sitoplazmaya sahip olan tümör hücreleri yüksek derecede nükleer atipi gösterirler⁵⁶.

Müsinöz Adenokarsinom: Olguların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tümörün %50'den fazlasını intrasitoplazmik müsin içeren hücreler oluşturmaktayken geri kalan kısım endometrioid morfoloji gösterir. Düşük *gradeli* tümörler olup prognozları iyidir⁴⁷.

Skumöz Hücreli Karsinom: Nadir görülen kötü prognozlu bir tiptir. Serviks kaynaklı skumöz hücreli karsinomdan ayrımının yapılması gerekmektedir.

Mikst Karsinom: Hem endometrioid hem de yüksek *graded* non-endometrioid tipler barındırır. Non-endometrioid olan komponent genellikle seröz tiptir. Bu komponent tümörün %5'ini oluştursa da prognoz endometrioid tip adenokarsinoma göre daha kötüdür⁵⁷.

Andiferansiye Karsinom: Epitelyal yapıda fakat kategorilendirilemeyen tümörlerdir. Glandular diferansiyasyon göstermez ve tamamen solid paterndeki hücrelerden oluşur. Bu bağlamda *grade 3* tümörlerdir. Prognozları kötüdür⁵⁸.

2.4.7. Endometrium Kanseri Evreleme

Endometrium kanseri evrelemesi 2017 yılından beri cerrahi olarak yapılmaktadır^{59,60}. Uygulanan standart prosedür total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonudur. Peritoneal sitoloji pozitifliği cerrahi evreleme açısından önem teşkil etmemekle birlikte peritoneal kavite içerisinde tümör hücrelerinin varlığı kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir⁵. FIGO, TNM ve WHO evreleme sistemleri mevcuttur. Endometrium kanser evrelemesi **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4. Endometrium kanserinde evreleme

TNM	FIGO	Anlamı
TX	-	Primer tümör tespit edilemedi
T0	-	Primer tümör bulunmuyor
T1	1	Tümör uterus korpusuna sınırlı
T1a	1a	Tümör endometriuma sınırlı, myometrial invazyon <%50
T1b	1b	Myometrial invazyon >%50
T2	2	Servikal stromal invazyon var fakat tümör uterusu sınırlı
T3	3	Lokal ve/veya bölgesel yayılım (seroza, adneks, vajen, parametrium)
T3a	3a	Korpusun serozası ve/veya adneks tutulumu (direkt yayılım veya metastaz ile)
T3b	3b	Vajinal veya parametrial tutulum (direkt yayılım veya metastaz ile)
N1	3c	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
N1	3c1	Pozitif pelvik lenf nodu

N2	3c2	Pozitif paraaortik lenf nodu (pelvik lenf nodu pozitif veya negatif)
T4	4a	Tümör mesaneye ve/veya barsak mukozasına invaze
M1	4b	Uzak metastaz (vajen, pelvik seroza, adneksler hariç. İntra-abdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazları dahil

2.4.8. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler

Endometrium kanserindeki prognostik faktörler rekürrens riskini ve sağkalımı belirler.

1. Tümörün cerrahi evresi: En önemli prognostik faktördür. Evre 1 hastalıkta 5 yıllık ortalama sağkalım %80-90 iken bu oran evre 3 ve evre 4 hastalıkta %20-60'lara kadar düşmektedir^{61,62}.
2. İleri yaş: İleri yaşta sağkalım oranının daha düşük olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yine yapılan çalışmalarda 65 yaş üzeri endometrium kanseri olan hastalarda derin myometrial invazyon, yüksek tümör *gradei* ve ileri evre hastalığın daha sık görüldüğü belirtilmektedir⁶³.
3. Histolojik tip: Endometrioid tip endometrium kanserlerinde prognoz iyi iken, non-endometrioid tip kanserde prognozun kötü olduğu bilinmektedir.
4. Grade: Yüksek tümör *gradei* kötü prognoz ile ilişkilidir. Yüksek *gradedeli* tümörler çoğunlukta atrofi zemininde gelişen kanserlerde gözlenirler⁶⁴.
5. Myometrial invazyon derinliği: Evre 1 ve evre 2 hastalıkta en önemli prognostik faktör olup myometrial invazyon derinliğinin %50'den fazla olduğu durumlar kötü prognozla ilişkilidir.

6. Lenfovasküler aralık invazyonu: Yapılan çalışmalarda tümörün evresi arttıkça lenfovasküler aralık invazyonu oranının arttığı ve lenfovasküler aralık invazyonu varlığıyla 5 yıllık sağkalım oranları arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir^{65,66}.

7. Pozitif periton sitolojisi: Periton sıvısında tümör hücresi varlığı evreyi değiştirmemekle birlikte negatif prognostik faktördür.

8. Lenf nodu tutulumu: Beş yıllık sağkalım ve rekürrens oranlarını etkileyen en önemli faktörlerdendir.

9. Servikal tutulum: Alt uterin segment ve servikte tutulumun görüldüğü endometrium kanserli olgularda rekürrens riskinin arttığı bilinmektedir. Yine bu hastaların nodal tutulum açısından daha yüksek risk altında oldukları gösterilmiştir.

10. Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu: Yapılan çalışmalarda, endometrium kanserinde tümör hücrelerinde progesteron reseptörü yokluğunun azalmış sağkalım ve daha yüksek lenf nodu tutulumu oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Östrojen reseptörü yokluğu da prognostik açıdan önem taşımakla birlikte bu etki progesteron reseptör yokluğu kadar fazla değildir⁶⁷⁻⁶⁹.

11. Endometrium kanserinde moleküler değişiklikler: Endometrium kanserinde anöploid oranı arttıkça prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Endometrioid tümörler çoğunlukla diploidiken, non-endometrioid tip tümörler non-diploidiktir. Endometrium kanserlerinde en sık görülen gen değişikliği PTEN gen mutasyonlarıdır. Tümör süpressör bir gen olan PTEN gen mutasyonları endometrium kanseri ile birlikte endometriumun prekanseröz lezyonlarında da sıklıkla gözlenmektedir⁷⁰. Genellikle tip 1 kanserlerde görülürler. Yine tip 1 endometrium kanserlerinde görülen bir diğer mutasyon K-ras onkogeninde görülen mutasyondur. K-ras mutasyonu endometrium kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir. Sinyal iletimi, diferansiyasyon, apoptoz ve hücre büyümesiyle

ilişkili olan bu onkogendeki mutasyon sürekli bir proliferasyon ve diferansiyasyonla sonuçlanmaktadır. DNA mismatch tamir bozuklukları (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ile seyreden mikrosatellit instabilite Lynch sendromunda sıklıkla görülmektedir ve yine tip 1 endometrium kanserinde de saptanabilir. p53 tümör süpressör gende izlenen mutasyonlar tip 2 endometrium kanserlerinde en sık ortaya çıkan değişiklikler olup seröz tümörlerde %90 oranında izlenmektedirler⁷¹. HER-2/neu (c-erbB-2) onkogeninin artmış ekspresyonu endometrium kanser olgularının %10-15'inde görülür. İleri evre, azalmış diferansiyasyon, agresif hücre tipi ve ileri myometrial invazyon ile ilişkili olup kötü prognostik kriterdir⁷². Ki67 de hücre proliferasyonu hakkında bilgi veren bir belirteç olup çalışmalarda evre, histolojik tip, *grade* ve sağkalım ile ilişkili saptanmıştır ve ekspresyonu kötü prognostik kriterdir⁷³.

12. Irk: Siyah ırk kadınlarda endometrium kanserinde sağkalım daha düşüktür. Bunun sebebinin siyah ırk kadınlarda HER2 overekspresyonunun daha sık olması olduğu düşünülmektedir⁷⁴. Bunun yanında Asyalı kadınlarda endometrium kanserinde sağkalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.4.9. Endometrium Kanserinde Tedavi

2.4.9.1. Cerrahi Tedavi

Histerektomi ile Birlikte Salpingo-ooferektomi

Endometrium kanserinde uygulanan cerrahide amaç primer tümörün eksize edilmesi ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek açısından prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir. Histerektomi laparotomi ile, vajinal yolla veya minimal invaziv yöntemlerle yapılabilir. Minimal invaziv yöntemlerin kullanıldığı durumlarda uterin manipülatörün tümör hücrelerinde yayılımı neden olmadığı bilinmektedir. Bunun yanında morselasyon kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır. Cerrahi sırasında peritoneal metastazın değerlendirilmesi açısından tüm batın eksplere edilmelidir. Metastazın izlenmediği durumlarda peritoneal sitoloji değerlendirmesi

düşünülebilir. FIGO endometrium kanser evrelemesinden çıkarılmış olmasına karşın çeşitli çalışmalarda peritoneal sitoloji pozitifliği hastalığın sonuçları açısından değerli bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir⁷⁵. Non-endometrioid tip hastalık haricinde cerrahi sırasında gözle görülür metastaz olmadığı sürece omental biyopsi yapmak gerekli değildir⁷⁶. Yüksek *graded*li histoloji varlığı, myometrial invazyon derinliği, uterus dışında tümör varlığı veya servikal tutulumun varlığı lenfadenektomi açısından önemlidir.

Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu FIGO'nun kabul ettiği cerrahi evrelemenin bir parçası olmakla birlikte günümüzde gerekliliği tartışılmaktadır. Çalışmalarda, lenf nodu metastazı oranının myometrial invazyon derinliğinin ve tümör *grade*inin artması ile birlikte yükseldiği gösterilmiştir⁷⁷. Bunun yanında tam bir lenf nodu diseksiyonu sonrasında operasyon süresinin uzamasına bağlı morbidite artışı ve alt ekstremitelerde lenfödem gibi sorunlar gözlenebilmektedir. Belirgin metastatik hastalığın olmadığı durumlarda aşağıdaki yaklaşımlar uygulanabilir:

Lenf nodu diseksiyonu yapmamak

Lenf nodu metastazı riskinin varlığında sistematik lenf nodu diseksiyonu

Rutin sentinel lenf nodu biyopsisi ve haritalandırma

Tüm hastalara sistematik lenf nodu diseksiyonu

Yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazı açısından yüksek risk altında olmayan hastalarda lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabileceği gösterilmiştir. Mariani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *grade* 1 ve 2 endometrioid histolojide, tümör çapının 2 cm'den küçük olduğu ve myometrial invazyon derinliğinin %50'nin altında olduğu durumlarda (*frozen* değerlendirme veya operasyon öncesi değerlendirme ile saptanan) lenf nodu metastazı oranı %5 veya daha az olarak saptanmıştır⁷⁸.

2.4.9.2. Hormonal Tedavi

Düşük riskli endometrium kanseri olan ve fertilité arzusu mevcut olan hastalarda fertilité tamamlanana kadar progesteron tedavisi uygulanabilir. Hormonal tedaviye başlamadan önce pelvik ve abdominal görüntüleme, endometrial örnekleme ve tam bir fizik muayene sonrası hastalığın düşük *gradeli* olduğundan ve derin myometrial invazyonun olmadığından emin olunmalıdır. Bunu belirlemek için kullanılan yöntemlerden kontrastlı manyetik rezonans görüntülemenin myometrial invazyon derinliğini saptamadaki sensitivitesi %80-90, servikal tutulumu saptamadaki sensitivitesi %56-100 olarak gösterilmiştir⁷⁹. Fertilitenin tamamlanmasını takiben standart tedavi olan total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektominin mutlaka uygulanması gerekmektedir. Tedavide Levonorgestrelli RIA veya oral ajanlar (medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat) kullanılabilir. Birinci tercih oral ajanların kullanımıdır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde üç aylık tedavi sonrası endometrial biyopsi önerilmektedir. Arka arkaya iki negatif biyopsi sonucu sonrasında gebeliğe izin verilmelidir. Persistan hastalıkta oral progestin dozu artırılarak üç ay daha beklemek uygundur. İkinci üç ayın sonunda hastalık persiste etmekteyse histerektomi düşünülmelidir⁸⁰.

2.4.9.3. Radyoterapi

Cerrahi tedavi açısından uygun olmayan hastalarda primer radyoterapi uygulanabilecek bir tedavi yöntemi olsa da sağkalım oranları cerrahiye göre daha düşüktür⁸¹. Adjuvan radyoterapi ise rekürrens riski göz önünde bulundurularak planlanması gereken bir tedavi yöntemidir. Vajinal brakiterapi, eksternal pelvik ışınlama ve tüm abdomen ışınlama olarak uygulanabilir. Bu tedavi şekilleri arasında morbiditesi en düşük olan vajinal brakiterapidir. Pelvik radyoterapi ile karşılaştırıldığında nüks oranları açısından her iki tedavi de benzerdir ve

aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır. Pelvik radyoterapi, yalnız cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında lokal rekürrens oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır⁸². Bununla birlikte pelvik radyoterapi uygulanan hastaların yaklaşık %60'ında erken dönemde diyare ve rektal kanama gibi gastrointestinal şikayetler ortaya çıkmaktadır. Yine pelvik radyoterapi grubunda gastrointestinal sistem ve üriner sistemle alakalı geç yan etkiler de sıklıkla görülebilmektedir.

Genişletilmiş saha ışınlanması kanıtlanmış paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda endikedir ve bu hastalarda sağkalımı artırmaktadır. Evre 3 ve evre 4 hastalıkta ise tüm batin ışınlanması metodu kullanılır. Özellikle nükse eğilimi fazla olan papiller seröz karsinom ve malign mikst müllerian tümörü olan hastalarda bu yöntem uygulanabilir.

2.4.9.4. Kemoterapi

Evre 3 hastalığa kadar pelvik radyoterapi adjuvan tedavide kemoterapiye üstün olarak değerlendirilse de PORTEC-3 çalışmasına göre yüksek riskli endometrium kanseri olan hastalarda (lenfovasküler aralık invazyonu mevcut olan, seröz tip kanser, evre 2 ve evre 3 hastalık) cerrahi sonrası kemoradyoterapi yalnız radyoterapiye göre daha üstün bir yöntem olarak gösterilmiştir⁸³.

2.4.10. Nüks Hastalık

Endometrium kanserli hastalarda nüks hastaların çoğunda tedaviden sonra ilk 3 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır⁸⁴. Rekürrens sıklıkla vajinal cuff, pelvis, abdomen ve akciğerlerde gelişmektedir. Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi alan hastalarda lokal organlarda rekürrens daha az sıklıkta gözlenmektedir⁸⁵. Rekürrens durumlarında hastaların yaklaşık %70'i vajinal kanama, abdominal ve pelvik ağrı, kilo kaybı veya öksürük şikayetleriyle başvururlar. Semptomatik rekürrens vakaları ile asemptomatik olanlar arasında sağkalım oranları açısından

fark bulunmamaktadır⁸⁴. Daha önceden endometrium kanseri nedeniyle yalnız cerrahi tedavi uygulanmış ve sonrasında radyoterapi almamış olan hastalarda ortaya çıkan lokal nükslerde öneri öncelikle cerrahi tedavi değil radyoterapidir. PORTEC-1 çalışmasında önceden radyoterapi almamış izole vajinal rekürrensi bulunan hastalarda radyoterapiye yanıt %87 olarak bulunmuştur. Daha önce radyoterapi uygulanmış olan hastalarda ise lokal rekürrenslerde prognoz daha kötüdür⁸². Bu hastalarda nüks hastalık durumunda cerrahi tedavi (pelvik ekzenterasyon) düşünülebilir. Pelvik ekzenterasyon sonrası sağkalımın değerlendirildiği çok az sayıda çalışma mevcuttur. En yüksek hasta sayısına sahip olan çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 44'tür. Bu çalışmada cerrahi sonrası hastalarda ortalama sağkalım 10,2 ay, beş yıllık sağkalım oranı ise %20 olarak izlenmiştir⁸⁶. Endometrium kanserinde evrelere göre cerrahi sonrası tedavi yaklaşımları **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Endometrium kanserinde evrelere göre postoperatif tedavi yaklaşımları

Cerrahi- patolojik bulgular	Evre	Postoperatif tedavi
<u>Düşük risk grubu</u>		
G1, G2, myometrial invazyon yok	1a, G1, G2	Tedavi yok
Serviks/istmus invazyonu yok		
Periton sitoloji negatif		
Lenfovasküler alan invazyonu yok		
Metastaz belirtisi yok		
<u>Orta risk grubu</u>		
G1, G2, <%50 myometrial invazyon	1b G1, G2	Vajinal kubbe ışınlaması
G3, myometrial invazyon yok	1a G3	Pelvis ya da vajinal kubbe ışınlaması
G3 yarıdan az invazyon	1b G3	
G1, G2, istmus/serviks tutulumu	2a G1, G2	
G1,2,3, yarıdan fazla myometrial invazyon	1c G1, G2, G3	Pelvis + vajen kubbe ışınlaması
G3 istmus/serviks tutulumu	2a G3	
G1, 2, 3 serviks invazyonu	LVSI	

Pozitif periton sitolojisi	3a (+sitoloji)	Progestin
<u>Yüksek risk grubu</u>		
Adneksiyal / parametrial yayılım	3a, G1, G2, G3	Pelvis ve vajen ışınlaması
Vajen metastazı	3b G1, G2, G3	
Lenf nodu metastazı	3c G1, G2, G3	
Mesane/rektum invazyonu	4a	
İntraperitoneal yayılım	4	Pelvis, vajen, tüm batin ışınlaması, sistemik kemoterapi

2.4.11. Tedavi Sonuçları ve Sağkalım

Endometrium kanserinde prognoz hastalığın histolojik alt tipi ve evresine bağlı olarak değişmektedir. Olguların çoğu erken evrede saptandığı ve endometrioid histolojiye sahip olduğu için endometrium kanseri genellikle iyi prognozlu bir hastalıktır. **Tablo 6'**da hastalığın evrelere göre beş yıllık sağkalım oranları gösterilmiştir.

Tablo 6. Endometrium kanserinde FIGO evreleme sisteminde evrelere göre beş yıllık sağkalım yüzdeleri

FIGO Evre	Hastalığın 5 Yıllık Sağkalım Yüzdesi
1A	% 90,3
1B	% 80,8
2	% 80,5
3A	% 68,5
3B	% 53,1
3C1	% 58,3
3C2	% 51,2
4A	% 22
4B	% 21,1

2.4.12. Tedavi Sonrası Takip

Tedavi sonrası takipte amaç rekürrensi erken dönemde saptamaktır. Takip sırasında genellikle fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri yeterlidir. Serum CA-125 düzeyleri de nüks hastalıkta klinik seyirle korelasyon göstermekte olup tedavi sonrası takipte kullanılabilir⁸⁷.

Tedavi sonrası takip *United States National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ve *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) önerilerine göre ilk iki yıl her 3-6 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir veya yıllık olmalıdır. Lynch Sendromu (Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanser=HNPCC) nedeniyle endometrium kanseri görülen hastalara ve yakınlarına genetik danışmanlık verilmelidir⁸⁷.

2.4.13. Endometrium Kanseriinde Tümör Belirteçlerinin Yeri

Endometrium kanserinde bugüne kadar birçok tümör belirteci çalışılmış fakat bunlardan hiçbiri rutin kullanıma girememiştir. Bunlardan CA-125 klinikte kullanımı olan bir belirteçtir. Yapılan retrospektif bir çalışmada CA-125 seviyelerinde yükselmenin endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda ekstrauterin hastalık, 2 cm'den büyük tümör çapı, lenfovasküler aralık invazyonu, derin myometrial invazyon, serviks veya adnekslerin tutulumu, pozitif periton sitolojisi, lenf nodu metastazı ve adjuvan tedavi gereksinimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁸⁸. Klinikte esas kullanımı over kanseri takibinde olan CA-125'in endometrium kanserindeki başarısı over kanserindekinden daha düşüktür. Standart kullanılan kesme değeri olan 35 U/ml ele alındığında serum CA-125 seviyesinin evre 1'de %15, evre 2'de %33, evre 3'te %61 ve evre 4'te %100 oranında arttığı gösterilmiştir⁸⁹.

Son zamanlarda bir başka serum belirteci olan HE-4'ün ileri evre hastalığı saptamada başarılı olabileceği gösterilmiştir. HE-4 ilk olarak 1999 yılında Schummer ve arkadaşları tarafından over kanseri dokusunda saptanmıştır⁹⁰. “2012 NCCN epitelyal over kanseri için tanı ve tedavi kılavuzları” ile epitelyal over kanserinde bir belirteç olarak HE-4'ün değeri ortaya konmuştur. Bunun ardından endometrium kanser hastalarında da HE-4'ün yeri araştırılmaya başlanmıştır. Moore ve arkadaşları 156 sağlıklı ve 171 endometrium kanseri olan hastada serum HE-4 seviyelerini çalışmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptamıştır⁹¹. Öyle ki HE-4'ün endometrium kanserini saptamadaki sensitivitesi CA-125'ten daha yüksek olarak bulunmuştur. Angioli ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada endometrium kanseri için >70 pmol/L üzerindeki değerlerin en yüksek sensitivite, spesifisite ve pozitif prediktif değere sahip konsantrasyon olduğunu göstermişlerdir⁹². 2011 yılında yapılan bir çalışmada ise yine Moore ve arkadaşları serum HE-4 seviyelerinin myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu

diseksiyonu ihtiyacı operasyon öncesi dönemde saptamada faydalı olduğunu göstermişlerdir⁹³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Şubat 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrium kanseri tanısı alarak opere olmuş hastaların dahil edildiği prospektif bir çalışmadır. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır (06.03.2019 tarih ve 4594-GOA protokol numaralı 2019/05-23 karar numarası ile). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Belirlenen süre içerisinde endometrium kanseri nedeniyle opere olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların tamamının operasyon öncesi endometrial örnekleme sonucu ile myometrial invazyon derinliği hakkında bilgi vermesi açısından manyetik rezonans görüntülemeleri mevcuttur. Endometrial biyopsi sonucunda endometrium kanseri tanısı almamış veya endometrial biyopsi sonucu elinde olmayan hastalar, operasyon öncesi manyetik rezonans görüntülemesi olmayan hastalar, daha önceden endometrium kanseri tanısı ile kemoterapi-radyoterapi almış olan hastalar, senkron başka bir tümörü olan hastalar ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi dışında tedavi edilmiş olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların yaş, gravida, parite, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, vücut kitle indeksleri, menopoz durumları, operasyon öncesi spekulum muayeneleri ve ultrasonografi bulguları, operasyon öncesi yapılmış endometrial biyopsi sonuçları (fraksiyone küretaj veya pipelle biyopsi ile), operasyon öncesi yapılmış manyetik rezonans görüntülemedeki myometrial invazyon derinliği değerlendirmeleri, operasyon öncesi serum CA-125 seviyeleri ile operasyon sonrası patolojik tanıları veri kayıt formuna kaydedilmiştir.

Endometrium kanseri tanısı almış ve tedavi amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatırılan hastalardan operasyona hazırlık aşamasında yapılan rutin laboratuvar tetkikleri sırasında serum HE-4 seviyelerini belirlemek için biyokimya tüpüne 10 cc kan alınmış, alınan kan 10 dakika boyunca 3000 rpm devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80°C'de saklanmıştır.

Hastalara cerrahi tedavi olarak total histerektomi ile birlikte bilateral salpingo-ooferektomi uygulanmış, intraoperatif *frozen* incelemesi sonucuna göre pelvik $\pm$ paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Operasyon sonrasında hastaların nihai patoloji raporundaki veriler (evre, derece, myometrial invazyon derinliği, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu vb.) kaydedilmiştir.

Hedeflenen sürenin sonunda hastaların -80°C'de saklanan serumları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda oda ısısına getirildikten sonra HE-4 düzeyleri Human HE-4 PicoKine ELISA kiti ile 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sonrasında ise CA-125, HE-4 ve MR görüntülemenin verdiği bulgular ameliyat sonrası patoloji raporları ile karşılaştırılarak bu tetkiklerin birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirilmiştir.

Görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme kullanılmıştır. Manyetik rezonans görüntülemesi Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalı tarafından yapılan hastaların görüntülemesi Philips MR Systems Ingenia 1.5T MR görüntüleme cihazı ile (Philips Healthcare / Philips Medical Systems B.V, The Netherlands) elde edilmiştir. Kullanılan kontrast madde Gadoterat Meglumin (Dotarem, Guarbet İlaç Tıbbi Malzeme ve Cihazlar San. Ve Tic. A.Ş) 10 cc olarak uygulanmıştır. Başlangıçta ilaçsız seriler alınmış, kontrast maddenin verilmesini takiben ilaçlı serilere başlanmıştır. Görüntülemesi dış merkezde yapılmış olan hastaların görüntüleri Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan iş

istasyonuna (IntelliSpace Portal-v8.2.20820, Philips Medical Systems, The Netherlands) aktarılmış ve ölçümler burada yapılmış, görüntülemesi yetersiz olan hastalar için operasyon öncesi dönemde Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yeniden MR görüntüleme yapılmıştır. MR görüntülemesinde myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesi için postkontrast yağ baskılı sekans ve kontrastsız serilerde T2A görüntüler kullanılmıştır. Özellikle T2A görüntülerde endometrium-myometrium birleşme alanında düzensizlik görülmesi ve sürekliliğin kaybolması durumlarında postkontrast serilerde endometrium-myometrium oranı ölçülerek “İnvazyon derinliği/myometrial kalınlıkx%100” oranı ile invazyon derinliğinin %50’nin üzerinde veya altında olduğu durumlar kaydedilmiştir. Değerlendirme tüm hastalar için aynı radyoloji uzmanı tarafından yapılmıştır.

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-maks) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermediği bilinen parametreler gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Myometrial invazyon derinliğini değerlendirmede ultrasonografideki endometrial kalınlığın ölçümü, CA-125 ve HE-4 belirteçlerinin performanslarını tahmin etmek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır. Manyetik rezonans görüntülemesinde myometrial invazyon derinliği ve nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon derinliğinin uyumunun değerlendirilmesinde Cohen’s Kappa testi yapılmıştır. Yine endometrial örnekleme ve tanı tipinin uyumunun değerlendirilmesinde

Cohen's Kappa testi yapılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında endometrial örnekleme sonucunda endometrium kanseri saptanmış ve bu endikasyonla opere olmuş toplam 47 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamının tetkik ve tedavileri Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 7'**de gösterilmiştir.

Tablo 7. Katılımcıların Demografik Özellikleri

	N:47
Yaş	61,7 ± 8,4 (41-79)
Gravida	2,9 ± 1,8 (0-8)
Parite, ortalama	2,2 ± 1,4
Parite	
Nullipar	6 (%13)
Multipar	41 (%87)
Ek hastalık	
Yok	13 (%28)
Var	34 (%72)
Hipertansiyon	13
Diyabet	4
HT+DM	8
Diğer (OSAS, epilepsi, vertigo, depresyon vb.)	9
Menopoz durumu	
Postmenopoz	41 (%87)
Premenopoz	6 (%13)
Postmenopozal Kadınlarda SAT	15,2 ± 8,2

47 hastanın yaş ortalaması 61,7±8,4 olarak görülmektedir (41-79 arasında). Ortalama gravida değeri 2,9 (0-8 arasında), parite değeri ise 2,2 (0-7 arasında)'dır. Hastaların 34'ünde (%72) en az bir veya daha fazla sayıda ek hastalık saptanmıştır. 13 hastada sadece

hipertansiyon, 4 hastada sadece diyabet, 8 hastada hem diyabet hem hipertansiyon, 9 hastada diğer hastalıklar (OSAS, vertigo, depresyon, epilepsi vs.) mevcuttur.

Opere olan 47 hastanın 41'i postmenopozal, 6'sı ise premenopozal dönemde tanı almışlardır. Postmenopozal dönemde endometrium kanseri tanısı alan hastaların ortalama menopoz süresi $15,17 \pm 8,2$ yıldır. Postmenopozal dönemde kliniğe başvurmuş ve endometrium kanseri tanısı almış olan hastalarda en sık başvuru şikayeti postmenopozal kanamadır ve 38 hastada görülmüştür. Bunun dışında 1 hastada vajende ele gelen kitle, 1 hastada vajinal akıntı kliniğe başvuru şikayetleridir. 1 hastada herhangi bir klinik semptom olmayıp rutin kontrol amacıyla tarafımıza başvurmuş ve tetkikleri sırasında endometrium kanseri saptanmıştır.

Premenopozal dönemde tanı alan hastalarda ise en sık başvuru şikayeti menometrorajidir. Premenopozal dönemde başvuran 6 hastanın 5'inde menometroraji şikayeti mevcuttur. 1 hastanın herhangi bir klinik şikayeti bulunmayıp yine bu hasta da rutin kontroller sırasında endometrium kanseri tanısı almıştır. Hastaların başvuru şikayetleri ve yüzdeleri **Tablo 8**'de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların başvuru nedenleri

Başvuru nedeni	Sayı (%yüzde)
Postmenopozal kanama	38 (%81)
Menometroraji	5 (%11)
Şikayet yok (kontrol)	2 (%4)
Vajinal akıntı	1 (%2)
Vajende ele gelen kitle	1 (%2)
Toplam	47 (%100)

36 hastada spekulum muayenesinde herhangi bir bulgu izlenmemiştir. 10 hastada muayene sırasında spekulum kanamalıdır. 1 hastaya spekulum muayenesi yapılamamıştır. Jinekolojik muayene sırasında veya sonrasında yapılan endometrial biyopsi (pipelle biyopsi veya fraksiyone küretaj ile) sonucunda 39 hastada endometrioid tip kanser, 8 hastada ise non-endometrioid tip kanser saptanmıştır. Hastaların muayene bulguları ve endometrial biyopsi sonuçları **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların spekulum muayenesi ve endometrial biyopsi sonuçları

Spekulum Muayenesi		Sayı (%Yüzde)
	Temiz	36 (%76,5)
	Kanamalı	10 (%21,2)
	Yapılamadı	1 (%2,3)
Endometrial Biyopsi Sonucu		Sayı (%Yüzde)
	Endometroid	39 (%83,0)
	Endometroid Dışı	8 (%17,0)

Endometrium kanserli olgulara uygulanan cerrahi tedaviler **Tablo 10**'da gösterilmiştir. Opere olan 47 hastanın 8'ine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uygulanmıştır. 1 hastaya laparoskopik histerektomi ve BSO, 1 hastaya vajinal yolla histerektomi ve BSO yapılmıştır. 8 hastadan histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektominin yanında omentum biyopsisi alınmış, 2 hastaya histerektomi ve BSO sonrasında omentektomi yapılmıştır. 7 hastada tedaviye bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu, 20 hastada bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmiştir.

Tablo 10. Hastalara uygulanan tedaviler

Uygulanan tedavi	Sayı (%yüzde)
Histerektomi (abdominal, vajinal, laparoskopik) + BSO	10 (%21)
Histerektomi+BSO+Omentum biyopsi/Omentektomi	10 (%21)
Histerektomi+BSO+PLND	7 (%15)
Histerektomi+BSO+PPALND	20 (%43)
Toplam	47 (%100)

47 hastanın 40'ında operasyon sırasında *frozen* çalışılmış olup bu hastaların 32 tanesinde *frozen* sonucu “Myometrial invazyon yok veya myometrial invazyon derinliği %50'den az”, 8'inde ise “Myometrial invazyon derinliği %50'den fazla” olarak bildirilmiştir. *Frozen* sonuçlarının cerrahi sonrası nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırması **Tablo 11**'de gösterilmiştir. Buna göre *frozen* sonucunda myometrial invazyon derinliği %50'den az olarak bildirilen hastaların 3 tanesinde nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon derinliğinin %50'den fazla olduğu ortaya çıkmıştır.

Tablo 11. Frozen ve nihai patolojide myometrial invazyon derinliğinin dağılımı

	Myo inv <%50	Myo inv >%50	Toplam sayı
Frozen	32	8	40
Patoloji	29	11	40

Cerrahi sonrası nihai patoloji sonucunda 37 hastada endometrioid tip endometrium kanseri saptanmış olup 8 hastada non-endometrioid tip kanser saptanmıştır (Bir hastada dediferansiye tip, bir hastada mixt tip, iki hastada seröz komponenti baskın karsinosarkom, bir hastada berrak hücreli karsinom, üç hastada polip zemininde seröz tip karsinom). İki hastada operasyon sonrası patoloji sonucunda endometrium kanseri izlenmemiştir. Bu hastaların birinde atipili hiperplazi, birinde küretaja sınırlı kanser saptanmıştır. Tip 1 kanser saptanan hastalarda ortalama yaş 61,35, tip 2 kanser saptanan hastalarda ortalama yaş 63 olarak hesaplanmıştır. Endometrioid tip endometrium kanseri saptanan 37 hastanın 24 tanesinde *grade 1*, 7 tanesinde *grade 2*, 6 tanesinde *grade 3* kanser saptanmıştır. Toplam 30 hastada myometrial invazyon yok veya myometrial invazyon derinliği %50'den az, 15 hastada ise myometrial invazyon derinliği %50'den fazladır. Periton sitolojisi 4 hastada pozitif, 41 hastada negatif veya kuşkulu olarak sonuçlanmıştır. Lenfovasküler aralık invazyonu 12 hastada izlenmiştir. Yalnız 2 hastada lenf nodu tutulumu mevcuttur. Toplamda 32 hastada evre 1, 7 hastada evre 2, 6 hastada evre 3 hastalık saptanmıştır. Klinikopatolojik ve demografik özellikler **Tablo 12**'de sunulmuştur.

Tablo 12. Klinikopatolojik ve Demografik Özellikler

	Tipi			
	Endometrioid Tip		Non-Endometrioid Tip	
Hasta sayısı	37 (%82)		8 (%18)	
Hasta yaş ortalaması (±SS)	61,35 ± 8,99		63 ± 8,08	
Grade	<i>Grade 1</i>	24 (%64,8)		
	<i>Grade 2</i>	7 (%18,9)		
	<i>Grade 3</i>	6 (%16,3)		
Myometrial invazyon derinliği	<i>Yok</i>	5 (%14)	<i>Yok</i>	2 (%26)
	<i><%50</i>	20 (%54)	<i><%50</i>	3 (%37)
	<i>>%50</i>	12 (%32)	<i>>%50</i>	3 (%37)
Periton sitolojisi	<i>PS (+)</i>	4 (%11)	<i>PS (+)</i>	0 (%0)
	<i>PS (-)</i>	32 (%86)	<i>PS (-)</i>	7 (%88)
	<i>PS kuşkulu</i>	1 (%3)	<i>PS kuşkulu</i>	1 (%12)
LVSI	<i>LVSI (+)</i>	9 (%24)	<i>LVSI (+)</i>	3 (%38)
	<i>LVSI (-)</i>	28 (%76)	<i>LVSI (-)</i>	5 (%72)
Lenf nodu	<i>LN (+)</i>	0 (%0)	<i>LN (+)</i>	2 (%25)
	<i>LN (-)</i>	19 (%51)	<i>LN (-)</i>	5 (%63)
	<i>LN alınmadı</i>	18 (%49)	<i>LN alınmadı</i>	1 (%12)
Patolojik evre	<i>Evre 1</i>	28 (%76)	<i>Evre 1</i>	4 (%50)
	<i>Evre 2</i>	6 (%16)	<i>Evre 2</i>	1 (%12)
	<i>Evre 3</i>	3 (%8)	<i>Evre 3</i>	3 (%38)

Tablo 13'te hastalarda hastalığın yaygınlığına ilişkin bazı bulgular sunulmuştur. 20 hastada (%42,6) alt uterin segment tutulumu mevcuttur. 11 hastada (%23,4) servikal tutulum mevcuttur. 1 hastada omentum tutulumu mevcuttur ve 16 hastada (%34,0) omental örnekleme yapılmamıştır . 4 hastanın (%8,5) batın yıkama sıvısı pozitif olup 2 hastada batın yıkama sıvısı kuşkulu olarak raporlanmıştır (%4,3). 12 hastada (%25,5) lenfovasküler aralık invazyonu pozitifliği mevcuttur. 2 hastada (%4,3) pelvik lenf nodu tutulumu mevcuttur ve 20 hastada (%42,6) lenf nodu örnekleme yapılmamıştır. 2 hastada (%4,3) paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur ve 24 hastada (%51,1) örnekleme yapılmamıştır.

Tablo 13. Hastalarda hastalığın yaygınlığına ilişkin bulgular

		Değer
Alt Uterin Segment Tutulumu (n=47)		
	Yok	27 (%57,4)
	Var	20 (%42,6)
Servikal Tutulum (n=47)		
	Yok	36 (%76,6)
	Var	11 (%23,4)
Omentum Tutulumu (n=47)		
	Yok	30 (%63,8)
	Var	1 (%2,1)
	Örnekleme Yapılmamış	16 (%34,0)
Patolojik Batın Yıkama Sıvısı (n=47)		
	Yıkama Sıvısı Negatif	41 (%87,2)
	Yıkama Sıvısı Pozitif	4 (%8,5)

	Yıkama Sıvısı Kuşkulu	2 (%4,3)
LVSİ (n=47)		
	Negatif	35 (%74,5)
	Pozitif	12 (%25,5)
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu (n=47)		
	Tutulum Yok	25 (%53,2)
	Tutulum Var	2 (%4,3)
	Örnekleme Yapılmamış	20 (%42,6)
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu (n=47)		
	Tutulum Yok	21 (%44,7)
	Tutulum Var	2 (%4,3)
	Örnekleme Yapılmamış	24 (%51,1)

Hastaların endometrial biyopsi sonuçları ve operasyon sonrası patoloji sonuçlarının dağılımları **Tablo 14**'te sunulmuştur. İki grup karşılaştırıldığında değerlendirmeler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$). Kappa değeri 0,760 ve “iyi derecede uyum” olarak nitelendirilmiştir.

Tablo 14. Hastaların endometrial biyopsi sonuçları ve patoloji sonuçlarının uyumunun değerlendirilmesi

Endometrial Biyopsi	Patoloji, n (%)		Toplam, n (%)	Test Değer (p)
	Endometrioid	Endometrioid Dışı		
Endometrioid	36 (%97,3)	2 (%25,0)	38 (%84,4)	Kappa 0,760(<0,001)
Endometrioid Dışı	1 (%2,7)	6 (%75,0)	7 (%15,6)	
Toplam n (%)	37 (%100)	8 (%100)	45 (%100)	

Hastaların tamamının operasyon öncesi MR görüntülemeleri mevcuttur. Manyetik rezonans görüntüleme ya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmış ya da hastaların dış merkez görüntülemeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yorumlanmıştır. Manyetik rezonans görüntülemelerde myometrial invazyon derinliğine göre hastaların operasyon hazırlıkları yapılmış, MR yorumları intraoperatif *frozen* değerlendirmesi ile doğrulanmış ve cerrahinin kapsamı buna göre belirlenmiştir.

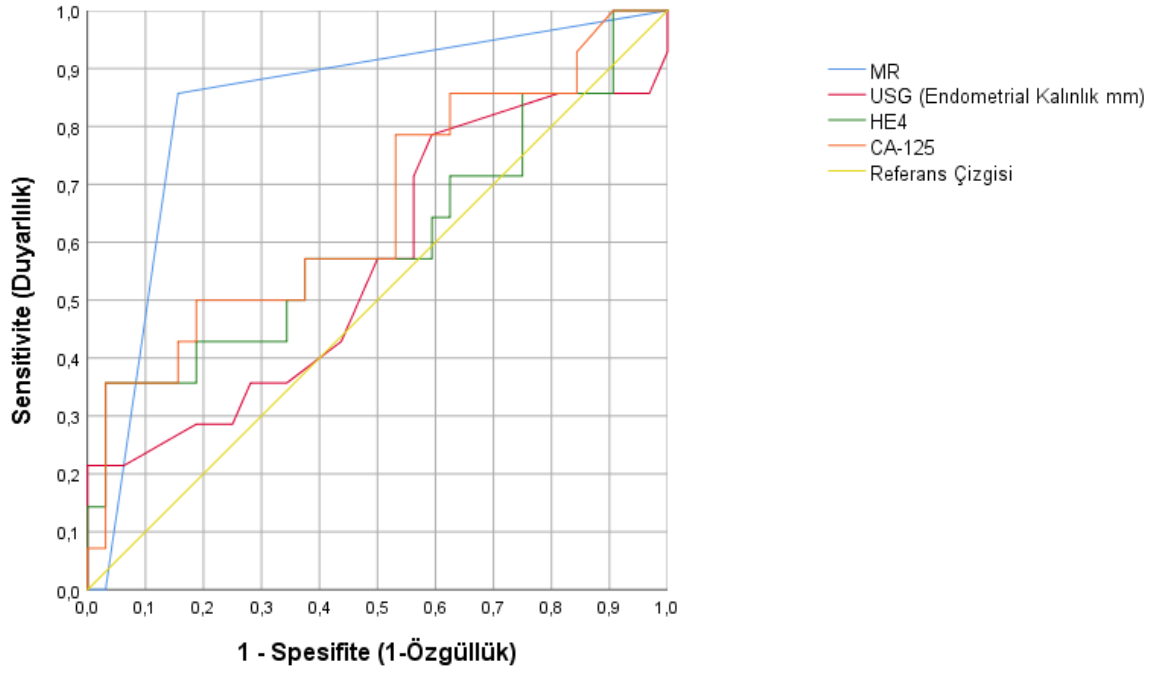
Tablo 15. Hastaların MRG sonuçları ve patoloji sonuçlarının uyumunun değerlendirilmesi

MR	Patoloji, n (%)		Toplam, n (%)	Test Değer (p)
	Myo inv <%50	Myo inv >%50		
Myo inv <%50	27 (%87,1)	2 (%13,3)	29 (%63,0)	Kappa 0,713 (<0,001)
Myo inv >%50	4 (%12,9)	13 (%86,7)	17 (%37,0)	
Toplam n (%)	31 (%100)	15 (%100)	46 (%100)	

Hastaların MR görüntüleme ve patoloji sonuçlarının dağılımları **Tablo 15**'te sunulmuştur. MR görüntülemeye myometrial invazyon derinliği “Kuşkulu” olarak raporlanan bir hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır. İki grup karşılaştırıldığında değerlendirmeler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlıdır(**p<0,001**). Kappa değeri 0,713 ve “iyi derece uyum” olarak nitelendirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında MR’ın myometrial invazyon derinliğini öngörmeye sensitivitesi %87,1, spesifisitesi %86,7 olarak hesaplanmıştır.

Endometrium kanser tipinden bağımsız olarak çalışmaya katılan tüm olgular ele alındığında patoloji sonucundaki %50’den fazla myometrial invazyon derinliği için MR, HE-4, CA-125 ve USG ile yapılan değerlendirmelerde ROC analizi sonuçları **Tablo 16** ve **Şekil 1**'de yer almaktadır. Buna göre MR için eğri altında kalan alan 0,842(**p<0,001**), HE-4 için eğri altında kalan alan 0,692, CA-125 için eğri altında kalan alan 0,656 ve USG için eğri altında kalan alan 0,564 olarak hesaplanmıştır. Bu değerlendirmeye göre endometrium kanser tipinden bağımsız tüm hastalar değerlendirildiğinde MR haricinde myometrial invazyon derinliğini anlamlı olarak predikte eden bir değerlendirme bulunmamaktadır.

Şekil 1. Tüm hastalarda myometrial invazyon derinliği için ROC eğrisi

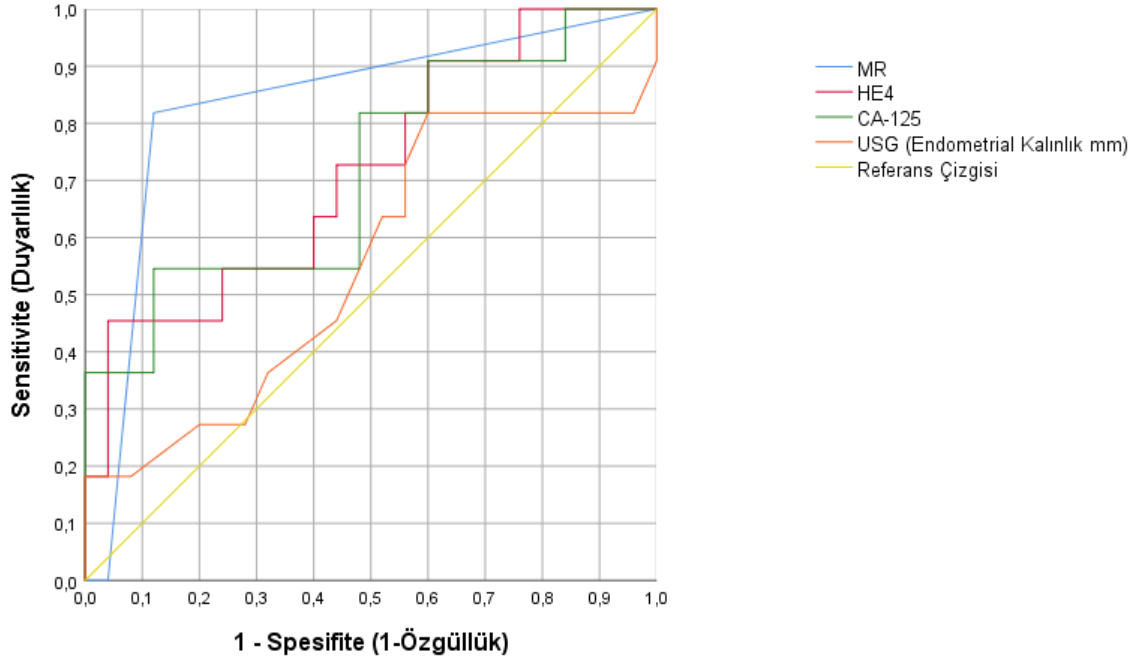


Tablo 16. Tüm hastalarda myometrial invazyon derinliği için ROC analizi

sonuçları

	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	%95 Güven Aralığı	p
MR	0,842	0,713-0,971	<0,001
HE-4	0,629	0,440-0,818	0,157
CA-125	0,656	0,483-0,830	0,087
USG	0,564	0,372-0,756	0,496

Şekil 2. Endometrioid tip kanser hastalarında myometrial invazyon derinliği için ROC eğrisi



Tablo 17. Endometrioid tip kanser hastalarında myometrial invazyon derinliği için

ROC analizi sonuçları

	AUC (Eğri Altında Kalan Alan)	%95 Güven Aralığı	p
MR	0,840	0,689-0,991	0,001
HE-4	0,737	0,561-0,913	0,021
CA-125	0,717	0,535-0,899	0,035
USG	0,555	0,336-0,773	0,606

Yalnız endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda MR, HE-4, CA-125 ve USG ile yapılan değerlendirmelerde operasyon sonrası nihai patolojideki >%50 myometrial invazyon derinliği için yapılan ROC analizinin sonuçları **Tablo 17** ve **Şekil 2'**de yer almaktadır.

MR için eğri altında kalan alan 0,840(**p=0,001**), HE-4 için eğri altında kalan alan 0,737(**p=0,021**) ve CA-125 için eğri altında kalan alan 0,717(**p=0,035**) olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. Ultrasonografi için yapılan analizde eğri altında kalan alan 0,555 olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir. Dolayısıyla ultrasonografi ile değerlendirmede myometrial invazyon derinliğini öngörmede yardımcı olabilecek bir endometrium kalınlığı kesme değeri elde edilememiştir. **Tablo 18a** ve **Tablo 18b**'de CA-125 ve HE-4 için ROC analizindeki kesme değerleri, bu değerlerdeki sensitivite ve spesifisite değerleri ve Youden indeksi değerleri sunulmuştur. CA-125 için >7,05 U/ml, HE-4 için ise >94,25 pmol/L kesme değeri olarak belirlenmiş olup **Tablo 18a** ve **Tablo 18b**'de bu değerlere karşılık gelen sensitivite ve spesifisite değerleri yer almaktadır. Yöntemlerin değerlendirme gücü eğri altında kalan alanlar değerlendirilerek karşılaştırıldığında en iyiden en kötüye sırasıyla MR, HE-4 ve CA-125 şeklinde sıralanmaktadır. Non-endometrioid tip endometrium kanserlerinde toplam vaka sayısı çok düşük olduğundan bu tümörler için ROC analizi yapılamamıştır.

Tablo 18a. CA-125 için ROC analizindeki kesme değerlerinin değerlendirilmesi

Kesme Değeri	Sensitivite	Spesifisite	Youden İndeksi
>4,45	1,00	0,16	0,16
>5,75	0,92	0,40	0,32
>7,05	0,83	0,52	0,35
>10,35	0,58	0,72	0,30
>14,65	0,50	0,88	0,38
>16,30	0,42	0,88	0,30
>35,00	0,33	1,00	0,33

Tablo 18b. HE-4 için ROC analizindeki kesme değerlerinin değerlendirilmesi

Kesme Değeri	Sensitivite	Spesifisite	Youden İndeksi
>41,80	1,00	0,24	0,24
>55,75	0,92	0,40	0,32
>61,80	0,83	0,44	0,27
>94,25	0,75	0,56	0,31
>98,00	0,67	0,60	0,27
>126,20	0,58	0,76	0,34
>217,25	0,50	0,96	0,46
>341,55	0,17	1,00	0,17

Tablo 19. Hastalığın tutulumu ile CA-125 ilişkisi

		n	CA-125	
			Ortalama (SD)	Ortanca (min-max)
Myometrial İnvazyon	Yok veya <%50	25	9,3 ± 6,5	6,9 (2,0-30,1)
	≥%50	12	23,5 ± 22,2	12,6 (4,5-71,8)
				p = 0,035
LVSI	Negatif	28	11,4 ± 13,8	7,4 (2,0-71,8)
	Pozitif	9	21,8 ± 16,4	17,9 (6,0-47,5)
				p = 0,020
LN Tutulumu	Yok	15	15,9 ± 12,8	11,0 (4,8-47,1)

	Var	1	22,6	22,6
				p = 0,500
Alt Segment	Yok	21	12,6 ± 12,4	7,2 (2,0-47,5)
Tutulumu	Var	16	15,6 ± 18,2	9,8 (4,5-71,8)
				p = 0,404
Servikal	Yok	30	13,3 ± 12,4	8,1 (2,0-47,5)
Tutulum	Var	7	16,8 ± 24,3	10,0 (4,5-71,8)
				p = 0,985
Batın Yıkama	Negatif	32	13,1 ± 15,2	7,9 (2,0-71,8)
Sıvısı	Pozitif	4	19,3 ± 15,6	16,4 (4,5-39,9)
				p = 0,393

Endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda hastalığın tutulumu ile CA-125 ilişkisi **Tablo 19**'da sunulmuştur. Myometrial invazyon derinliği %50'den fazla olanlarda ortalanca CA-125 değeri 12,6 U/ml (4,5-71,8 U/ml), az olanlarda 6,9 U/ml (2,0-30,1 U/ml)'dir (**p=0,035**). Lenfovasküler aralık invazyonu pozitif olanlarda ortalanca CA-125 değeri 17,9 U/ml (6,0-47,5 U/ml), negatif olanlarda 7,4 U/ml(2,0-71,8 U/ml)'dir (**p=0,020**). Lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, periton sitolojisi pozitifliği durumlarında serum CA-125 seviyelerinde artış izlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda hastalığın tutulumu ile HE-4 ilişkisi **Tablo 20**'de sunulmuştur. Myometrial invazyon derinliği %50'den fazla olanlarda ortalanca HE-4 değeri 181,5 pmol/L (51,9-450,5 pmol/L), az olanlarda 80,06 pmol/L (15,4-306,7 pmol/L)'dir (**p=0,021**). Lenfovasküler aralık invazyonu pozitif olanlarda HE-4 değeri 245,7 pmol/L (31,7-450,5 pmol/L), negatif olanlarda 85,7 pmol/L (15,4-376,4 pmol/L)'dir (**p=0,025**).

Lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu, servikal tutulum, periton sitolojisi pozitifliği durumları ile serum HE-4 seviyeleri arasında ilişki izlenmemiştir.

Tablo 20. Hastalığın tutulumu ile HE-4 ilişkisi

		n	HE-4	
			Ortalama (SD)	Ortanca (min-max)
Myometrial İnvazyon	Yok veya <%50	25	95,4 ± 68,5	80,06 (15,4-306,7)
	≥%50	12	193,1 ± 131,2	181,5 (51,9-450,5)
			p = 0,021	
LVSI	Negatif	28	102,6 ± 77,8	85,7 (15,4-376,4)
	Pozitif	9	203,3 ± 135,5	245,7 (31,7-450,5)
			p = 0,025	
LN Tutulumu	Yok	15	134,1 ± 110,8	97,1 (15,4-375,5)
	Var	1	31,7	31,7
			p = 0,500	
Alt Segment Tutulumu	Yok	21	136,2 ± 117,2	97,1 (15,4-375,5)
	Var	16	114,4 ± 81,1	82,3 (29,3-263,3)
			p = 0,639	
Servikal Tutulum	Yok	30	124,8 ± 103,3	97,7 (15,4-449,5)
	Var	7	135,2 ± 105,8	66,3 (29,9-263,3)
			p = 0,969	
Batın Yıkama Sıvısı	Negatif	32	137,1 ± 106,3	108 (15,4-375,5)
	Pozitif	4	62,1 ± 27,2	60,0 (31,7-96,9)

		p = 0,144
--	--	-----------

Hastalığın evreleri ile serum HE-4 seviyeleri arasındaki ilişki **Tablo 21**'de sunulmuştur. Evre 1 ile karşılaştırıldığında evre 2 hastalıkta serum HE-4 seviyelerinde yükselme izlenmiş fakat iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 21. Hastalığın evreleri ile serum HE-4 seviyeleri arasındaki ilişki

		n	HE-4	
			Ortalama (SD)	Ortanca (min-max)
Evre	1	32	130,6 ± 104,6	103,0 (15,4-449,5)
	2	7	148,7 ± 109,0	149,9 (29,9-263,3)
	3	6	47,1 ± 13,4	53,7 (31,7-55,9)
			p = 0,241	

HE-4 için kesme değeri 94,25 pmol/L, CA-125 için kesme değeri 7,05 U/ml olarak alındığında *frozen* sonucu <%50 myometrial invazyon olarak bildirilen fakat nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon derinliği %50'den fazla olarak saptanan üç hastanın 2 tanesinde serum HE-4 seviyeleri >%50 myometrial invazyon derinliği ile uyumlu iken, üç hastanın tamamında serum CA-125 seviyeleri >%50 myometrial invazyon derinliği ile uyumlu görülmektedir.

Yine aynı kesme değerleri ele alındığında, MR görüntülemeye <%50 myometrial invazyon derinliği olarak yorumlanan fakat patolojide >%50 myometrial invazyon saptanan 3 hastanın birini HE-4, ikisini ise CA-125 saptayabilmektedir. MR görüntülemeye myometrial invazyon derinliği %50'den fazla olarak yorumlanan fakat patolojide myometrial invazyon

derinliği %50'den az olarak saptanan 4 hastanın ikisini HE-4 saptayabilmekleyken, CA-125 bu hastaların yalnız bir tanesini saptayabilmektedir. 4 hastadan HE-4'ün saptayamadığı iki tanesinde de myometrial invazyon derinliği %50'nin altında olmasına rağmen alt uterin segment tutulumu mevcuttur. CA-125'in saptayamadığı üç hastanın bir tanesinde yine alt uterin segment tutulumu pozitif olarak izlenmiştir.

5. TARTIşMA

Endometrium kanseri kadın reproduktif sisteminin en sık görülen kanserlerinden biridir. Endometrium kanserli olgular genellikle erken dönemde tanı almalarını sağlayacak bulgularla kliniğe başvururlar. Dolayısıyla hastalığın tanısı erken evrelerde konabilmektedir ve bu nedenle de prognozu iyidir. Buna rağmen hastalığın insidansında ve hastalığa bağlı mortalitede artış izlenmektedir⁹⁴. Bunun nedeninin toplumda giderek artan obezite, ortalama yaşam sürelerinde, hastaların herhangi bir semptom olmadan rutin jinekolojik muayeneye gitme sıklığında, meme kanserinde kullanılan ve endometrium üzerindeki östrojen etkisini artıracak tamoksifen türevi ilaçların kullanımında ve diyabet-hipertansiyon gibi hastalıkların görülme sıklığındaki artış olduğu düşünölmektedir⁹⁴.

Endometrium kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılmakta ve lenf nodu diseksiyonu da cerrahi evrelemenin bir parçası olarak kabul görmektedir. Lenf nodu diseksiyonu nedeniyle uzayan operasyon süreleri ve lenf nodu diseksiyonu işleminin kendisinin getireceği morbidite durumlarından ötürü bazı merkezler bu işlemin histolojik *grade* ve endometrium dışına hastalığın yayılımına bağlı yapılması gerektiğini savunmaktadır. Önceden yapılmış iki büyük randomize kontrollü çalışmada da sistemik retroperitoneal evrelemenin düşük ve orta riskli hastalarda avantaj sağlamayacağı gösterilmiştir^{95,96}.

Endometrium kanseri çok sık görülen bir kanser türü olmasına karşın hastaları saptayacak ve operasyon öncesi dönemde endometrium kanserli hastaları düşük riskli ve orta-yüksek riskli hastalar olarak sınıflandırabilecek, böylece cerrahın tedavisini planlamasında ona yardımcı olabilecek, rekürrens açısından risk altındaki hastaları saptayarak bunların takibine yardımcı olabilecek rutin klinik kullanımı olan ve endometrium kanserine spesifik bir tümör belirteci henüz kullanıma girmemiştir.

Konuyla ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda genellikle diğer kanser türlerinde etkinliğe sahip olan CA-125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, adiponektin gibi belirteçler endometrium kanseri açısından da araştırılmıştır.

Bu belirteçler arasından CA-125 mezotel ve çölemik epitelden kaynaklanan periton, plevra, perikard, endometrium, endoserviks, tuba uterina gibi dokulardan salgılanan bir moleküldür. Over kanseri için yüksek sensitivitesi olan bir belirteç olan CA-125'in endometrium kanserinde de serum seviyelerinde artış olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Özellikle endometrium kanserinde >%50 myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, ileri evre hastalıkta serum CA-125 seviyelerinde anlamlı olarak artış saptandığı gösterilmiştir. 2010 yılında Sebastianellia ve arkadaşları ileri evre hastalıkta CA-125 seviyelerinde anlamlı artış olduğunu, böylece bu belirteç yardımıyla operasyon öncesinde yüksek riskli hastaların triajının yapılabileceğini göstermişlerdir⁹⁷. 2002 yılında Hsieh ve arkadaşları metastatik hastalıkta CA-125 seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiğini ortaya koymuş, dolayısıyla preoperatif dönemde yüksek CA-125 seviyelerinin pelvik lenfadenektomi açısından endikasyon olabileceğini savunmuşlardır⁹⁸. 2006 yılında Chung ve arkadaşları yaptıkları 92 olgulu bir çalışmada lenf nodu metastazı açısından CA-125'in iyi bir prediktör olabileceğini göstermişlerdir⁹⁹. Hatta Todo ve arkadaşları 210 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada lenf nodu metastazını öngörmeye CA-125'in myometrial invazyon derinliği ve histolojik *grade*'den

daha değerli olabileceğini savunmuşlardır¹⁰⁰. Az sayıda çalışmada ise CA-125 seviyeleri ile kötü prognostik faktörler arasındaki ilişki klinik kullanım açısından zayıf bulunmuştur^{101,102}. CA-125 için standart kesme değeri 35 U/ml'dir. Powell ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, kesme değeri 35 U/ml olarak alındığında CA-125'in ekstrasuterin endometrial kanseri saptamadaki sensitivitesini %63, spesifisitesini %88 olarak bulmuşlardır¹⁰³. Bununla birlikte CA-125 kesme değeri, standart kesme değerinin altında bir değerde alındığında myometrial invazyon derinliğini ve lenf nodu pozitifliğini saptamada daha yüksek sensitiviteye sahip olabilir. Kurihara ve arkadaşları 20 U/ml CA-125 kesme değerinin myometrial invazyonu %63 sensitivite ve %71 spesifisite ile saptayacağını göstermişlerdir¹⁰⁴. Bir başka çalışmada da 20 U/ml'nin üzerindeki CA-125 değerlerinde endometrium kanserini saptama açısından bu belirtecin sensitivitesi %70, spesifisitesi %85 olarak bulunmuştur¹⁰⁵. Bizim çalışmamızda da endometrioid tip endometrium kanseri varlığında myometrial invazyon derinliğinin %50'nin üzerinde olduğu ve lenfovasküler aralık invazyonunun bulunduğu hastalarda preoperatif serum CA-125 seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. CA-125 kesme değeri 7,05 U/ml olarak kabul edildiğinde myometrial invazyon derinliğini predikte etmedeki sensitivite %83, spesifisite %52 olarak görülmektedir. Myometrial invazyon derinliği %50'den az olan hastalarda ortalama değeri 6,9 U/ml, %50'den fazla myometrial invazyon derinliği saptanan hastalarda ortalama değeri 12,6 U/ml'dir. Bunun yanında lenfovasküler aralık invazyonunun pozitif olduğu durumlarda CA-125 seviyelerinde anlamlı oranda yükselme olduğu da çalışmamızda görülmektedir. LVSI pozitifliğinde ortalama CA-125 seviyesi 17,9 U/ml, negatifliğinde ortalama CA-125 seviyesi 7,4 U/ml olarak saptanmıştır. Sonuç olarak CA-125 standart kesme değerinin daha düşük seviyelere çekilmesi durumunda endometrium kanseri için sensitivitesi daha yüksek bir serum belirteci elde edilebileceği düşünülebilir. Önceki çalışmalarda lenf nodu metastazı, ileri evre hastalık gibi kötü prognostik faktörlerin varlığında

da CA-125'in anlamlı olarak artabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da serum CA-125 seviyelerinde artış saptanmış olmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeninin çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğunda erken evre hastalık saptanmış olması olduğu düşünülebilir.

Human Epididimal Protein-4, ilk kez distal epididim epiteli üzerinde bulunup sperm maturasyonunda görevli bir proteaz inhibitörü olarak keşfedilmiştir^{106,107}. Whey asidik protein (WAP) ailesinin bir üyesi olan HE-4 immünoprotektif etkileri olan bir proteaz inhibitörüdür⁹. HE-4'ün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte ekstrasellüler matriksin düzenlenmesi, hücre göçü, hücre invazyonu açısından önemli rol oynadığı düşünülmektedir. 2012 yılında HE-4'ün "NCCN epitelyal over kanseri için tanı ve tedavi kılavuzları"na girmesinin ardından bu belirtecin benzer embriyonik orijinli endometrium kanseri açısından da araştırılmasına başlanmıştır. Moore ve arkadaşları endometrium kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada her iki grup arasında serum HE-4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir⁹¹. Angioli ve arkadaşları endometrium kanserinde en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip serum HE-4 seviyesinin 70 pmol/L olduğunu saptamışlardır¹⁰⁸. Daha sonra yapılan çalışmalarda operasyon öncesi serum HE-4 seviyelerinde yükselmenin ortalama sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olduğu ve lenf nodu diseksiyonu ihtiyacını operasyon öncesi öngörmede değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir^{93,109}. Çoğu endometrium kanseri endometrioid tiptedir ve östrojen bağımlıdır. Seröz papiller karsinom, berrak hücreli karsinom gibi özel histolojik tipler östrojen bağımlı değildir. Yapılan çalışmalarda HE-4 yükselişinin patolojik alt tipler ve östrojen duyarlılığı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir¹¹⁰. Bizim çalışmamızda da az sayıdaki tip 2 endometrium kanserli hasta çalışmaya dahil edildiğinde, bu hastaların tamamında tip 2 endometrium kanseri olmasına karşın serum CA-125 ve HE-4 seviyelerinde düşüş izlenmiştir.

Tip 1 endometrioid tip endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliği ile bu iki serum tümör belirteçleri arasındaki anlamlı ilişkinin tüm hastalar dahil edildiğinde ortadan kalktığı düşünüldüğünde tip 2 endometrium kanserinde serum HE-4 ve CA-125 seviyelerinin artmadığı, dolayısıyla endometrium kanser tipi ve bu iki tümör belirteci arasında anlamlı ilişki olmadığı düşünülebilir. Moore ve Mutz-Dehbalaie'nin yaptığı çalışmalarda HE-4 ile lenf nodu metastazı varlığı açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır^{93,111}. Bunun yanında serum HE-4 seviyeleri ve lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişkinin bulunduğuna dair de literatürde birçok çalışma mevcuttur^{112,113}. Bizim  alışmamızda da serum CA-125 ve HE-4 seviyeleri ile endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin çalışmanın örneklem büyüklüğünün fazla sayıda olgudan oluşmaması ve var olan hastalar içerisinde lenf nodu tutulumu pozitif olan hasta sayısının çalışmaya dahil olan tüm hastalar içerisinde az bir orana sahip olması olduğu düşünülebilir.

Bizim  alışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak myometrial invazyon derinliğinin %50'den fazla olduğu durumlarda serum HE-4 seviyeleri anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Kesme değer 94,25 pmol/L olarak alındığında HE-4' n sensitivitesi %75, spesifisitesi %56 olarak saptanmıştır. Bu kesme değerin daha düşük bir değer olarak kabul edildiği durumlarda sensitivitede artış izlenebilir. Örneğin, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak HE-4 kesme değerinin 61,8 pmol/L olarak alındığı durumda myometrial invazyon derinliğini belirlemede HE-4' n sensitivitesi %83 olmakta fakat spesifisitesi %44'e düşmektedir. Myometrial invazyon derinliğinin %50'den fazla olduğu durumlarda serum HE-4 ortanca değer 181,5 pmol/L, düşük olduğu durumlarda serum HE-4 ortanca değer 80,06 pmol/L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda lenfovasküler aralık invazyonu pozitifliği ve serum HE-4 seviyeleri arasında da anlamlı ilişki olduğu görülmektedir. Lenfovasküler aralık

invazyonunun bulunduğu olgularda ortalama serum HE-4 seviyesi 245,7 pmol/L, bulunmadığı durumlarda ortalama serum HE-4 seviyesi 85,7 pmol/L olarak izlenmiştir.

Serum HE-4 seviyeleri ile hastalığın evresi arasındaki ilişki ele alındığında endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda evre 1'den evre 2'ye geçişte serum HE-4 seviyelerinde artış izlenmesine karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Evre 2'den evre 3'e geçişte yine serum HE-4 seviyeleri arasında anlamlı ilişki izlenmemektedir. Erken evre ve ileri evre hastalık ele alındığında iki grup arasında yine anlamlı ilişki izlenmemiştir. Bunun da yine örneklem büyüklüğünün az olması (N=47) ve çalışmaya dahil olan hastaların çoğunluğunun endometrioid tip kansere sahip evre 1 hastalar olması (N=28) nedeniyle bu şekilde sonuçlandığı düşünülmektedir.

Çalışmalarda manyetik rezonans görüntüleme endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip tetkik olarak görülmektedir. 2008 yılında Savelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MR'ın myometrial invazyon derinliğini %84 sensitivite ve %71 spesifisite ile saptadığı görülmüştür¹¹⁴. Yine 2007 yılında yapılan bir çalışmada MR'ın sensitivitesi %89, spesifisitesi %100 olarak görülmektedir¹¹⁵. Bizim çalışmamızda da endometrium kanserli olgularda myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntülemenin sensitivitesi %87,1, spesifisitesi %86,7 olarak izlenmektedir. HE-4 kesme değeri 94,25 pmol/L olarak alındığında sensitivite %75, spesifisite %56 olarak görülmektedir. MR'a en yakın sensitiviteye sahip serum HE-4 kesme değeri 61,8 pmol/L'dir. Bu değer standart kesme değer olarak alındığında HE-4'ün myometrial invazyon derinliğini öngörmedeki sensitivitesi %83 iken spesifisite %44'lerde kalmaktadır. Yine CA-125 için kesme değeri 7,05 U/ml olarak ele alındığında sensitivite %83, spesifisite %52 olarak görülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında önceki çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da endometrium kanserli hastalarda

operasyon öncesi myometrial invazyon derinliğini öngörmeye en başarılı yöntem manyetik rezonans görüntüleme olup bunu sırasıyla HE-4 ve CA-125 takip etmektedir. Yine de CA-125 ve HE-4 ölçümü endometrial kanserli hastalarda hastalığın yayılımının operasyon öncesi öngörülebilmesinde değerli, manyetik rezonans görüntülemeye göre de basit ve daha az maliyetli bir yöntem olarak göze çarpmaktadır.

Ultrasonografi ile değerlendirmenin myometrial invazyon derinliğinin %50'den fazla olduğu durumları öngörmeye anlamlı başarısı saptanmamış olup, ultrasonografi ile muayenede endometrial kalınlık açısından bir kesme değeri belirlenememiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları prospektif bir çalışma olması ve myometrial invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, LVSI pozitifliği, evrenin operasyon öncesi öngörülmesinde aynı hastada hem MR hem de serum belirteçlerinin kullanılması, bu farklı tetkiklerin başarısının farklı hastalarda değerlendirilmemiş olmasıdır. Literatürdeki benzer çalışmalarda endometrium kanserinin yaygınlığının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri, serum tümör belirteçleri ve bunların birbirleriyle kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamız hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri ile serum tümör belirteçlerinin başarısının karşılaştırıldığı ilk çalışma olma özelliği taşımakta olup bu da çalışmamızın güçlü yanlarından. Çalışmamızın zayıf yanları ise MR görüntülerinin tek radyolog tarafından değerlendirilmiş olması, çalışmanın tek merkezde gerçekleştirilmiş olması, tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmamıza dahil olan hasta sayısının az olması ve hasta dağılımının evre, lenf nodu pozitifliği, alt uterin segment tutulumu, lenfovasküler aralık invazyonu, endometrium kanser tipleri açısından homojen olmamasıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler içerisinde en sık görülen kanserlerden biri olmasına karşın diğer kanser tiplerinden farklı olarak etkin bir tarama testi bulunmamaktadır. Hastaların operasyon öncesi operasyon tipinin belirlenmesi, hastaların yüksek riskli ve düşük riskli hastalar olarak sınıflamasının yapılabilmesi için değerlendirmede MR, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmakta olup bunların yerini alabilecek daha az maliyetli, kullanımı basit, etkin bir serum tümör belirteci standart kullanıma girememiştir. Bizim çalışmamızda myometrial invazyon derinliğini ve lenfovasküler aralık invazyonunu öngörmeye serum HE-4 ve CA-125 değerli birer serum belirteci olarak göze çarpmaktadır.

CA-125 seviyeleri için kullanılan standart kesme değerin daha düşük seviyelere çekilmesi ile endometrium kanseri açısından myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler aralık invazyonu pozitifliğini değerlendirmede sensitivitesi daha yüksek bir tümör belirteci elde edilebilir. Bunun yanında serum CA-125 seviyelerinin birçok malign ve benign patolojide yükseldiği bilinmekte olup bu durum CA-125'in bir tümör belirteci olarak etkinliğini azaltmaktadır. HE-4 endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler aralık invazyonunu öngörmeye önceki çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da CA-125'e göre daha başarılı bir belirteç olarak göze çarpmaktadır. Bunun yanında serum HE-4 düzeyleri ile endometrium kanser tipleri, lenf nodu pozitifliği, servikal tutulum ve evre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. MR görüntüleme ise endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler aralık invazyonunu değerlendirmede diğer serum belirteçlerinden daha yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olarak bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda serum HE-4 ve CA-125 belirteçlerinin kombine kullanımının, her iki belirtecin tek tek kullanımından daha yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu gösterilmiştir^{112,113}. Daha yüksek hasta popülasyonu olan, evre ve endometrium kanser tiplerinin toplam hasta popülasyonu içerisinde dağılımının daha iyi olduğu ileri tarihli çalışmalarda bu serum belirteçlerinin tek başına veya kombine kullanımlarında daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği akılda tutulmalıdır. Her ne kadar bizim çalışmamızda manyetik rezonans görüntüleme endometrium kanseri yayılımı ve myometrial invazyon derinliğini operasyon öncesi öngörmede halen en değerli tetkik olarak görülse de kullanımı daha basit ve daha az maliyetli yöntemler olan CA-125 ve HE-4 seviyelerini saptamanın da hastalığın yayılım riski ve preoperatif değerlendirmede operasyon kapsamının belirlenmesinde önemli rol oynayabileceği bu çalışmamızda net olarak gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
3. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
4. Diefenbach CSM, Shah Z, Iasonos A, et al. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):435-442. doi:10.1016/j.ygyno.2006.08.028
5. Seagle BLL, 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):329.e1-329.e15. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.601
6. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(10). doi:10.1002/14651858.CD007585.pub4
7. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Endometrial cancer : A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109(1):11-18. doi:10.1016/j.ygyno.2008.01.023.Pro prospective
8. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24(6):1327-1338. doi:10.1007/s00330-014-3139-4
9. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene.* 2002;21(17):2768-2773. doi:10.1038/sj.onc.1205363
10. Fawzy A, Mohamed MR, Ali MAM, Abd El-Magied MH, Helal AM. Tissue CA125 and

- HE4 gene expression levels offer superior accuracy in discriminating benign from malignant pelvic masses. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(1):323-333. doi:10.7314/APJCP.2016.17.1.323
11. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: A systematic review and meta-analysis. In: *International Journal of Gynecological Cancer*. Vol 22. BMJ Specialist Journals; 2012:1106-1112. doi:10.1097/IGC.0b013e318263efa2
 12. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):196-201. doi:10.1016/j.ygyno.2008.04.002
 13. Guppy AE, Rustin GJS. CA125 Response: Can it Replace the Traditional Response Criteria in Ovarian Cancer? *Oncologist*. 2002;7(5):437-443. doi:10.1634/theoncologist.7-5-437
 14. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;49(12):2547-2559. doi:10.1002/1097-0142(19820615)49:12<2547::AID-CNCR2820491224>3.0.CO;2-0
 15. Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett, BM (Eds), Springer, New York 2010. p.360-361. -
 16. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: The diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-254. doi:10.1093/humupd/dmw042
 17. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(2):135-136. doi:10.1055/s-0034-1396256
 18. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical Outcome of Atypical Endometrial Hyperplasia Diagnosed on an Endometrial Biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1683-1690. doi:10.1097/PAS.0b013e31825dd4ff
 19. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::AID-CNCR2820560233>3.0.CO;2-X
 20. American Cancer Society. Facts & Figures 2019. *Am Cancer Soc*. Published online

- 2019;1-76. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
21. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) | EGRP/DCCPS/NCI/NIH. Accessed August 21, 2020. <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/>
 22. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The growing burden of endometrial cancer: A major racial disparity affecting black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(9):1407-1415. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0316
 23. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1317-1325. doi:10.1016/S0002-9378(11)91709-8
 24. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1127-1135. doi:10.1093/jnci/88.16.1127
 25. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527-537. doi:10.1093/jnci/86.7.527
 26. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2006;17(7):949-955. doi:10.1007/s10552-006-0034-6
 27. Pettersson B, Adami H -O, Bergström R, Johansson EDB. Menstruation Span – a Time-Limited Risk Factor for Endometrial Carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(3):247-255. doi:10.3109/00016348609155179
 28. NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. version 3.2019
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
 29. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1927-1933. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.061
 30. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family History and Risk of Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):89-98. doi:10.1097/AOG.0000000000000563
 31. Morimoto LM, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A. Cholecystectomy and

- endometrial cancer: A marker of long-term elevated estrogen exposure? *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1348-1353. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00537.x
32. MOORE KN, NICKLES FADER A. Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):278-291. doi:10.1097/GRF.0b013e318218c755
 33. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):418-426. doi:10.1016/0002-9378(90)90399-R
 34. Group C, Cancer E. Endometrial cancer and oral contraceptives: An individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061-1070. doi:10.1016/S1470-2045(15)00212-0
 35. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2019;366:1-7. doi:10.1136/bmj.l4693
 36. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2008;121(6):501-508.e3. doi:10.1016/j.amjmed.2008.01.044
 37. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):397-412. doi:10.1007/s10654-015-0017-6
 38. Management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):413-425. doi:10.1097/00006250-200508000-00050
 39. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson L. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1995;102(2):133-136. doi:10.1111/j.1471-0528.1995.tb09066.x
 40. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G, et al. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1997;24(3):157.
 41. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep® Pap Test(TM). *Diagn Cytopathol*. 2000;23(4):260-265. doi:10.1002/1097-0339(200010)23:4<260::AID-DC9>3.0.CO;2-Y
 42. Torres ML, Weaver AL, Kumar S et al. risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Bone*. 2013;23(1):1-7. doi:10.1038/jid.2014.371
 43. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ. Retrograde

- seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):55-58. doi:10.1006/gyno.2000.5892
44. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1):119-123. doi:10.1016/S0002-9378(11)90683-8
 45. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):558-565. doi:10.1002/uog.1704
 46. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Radiology.* 1999;212(3):711-718. doi:10.1148/radiology.212.3.r99au29711
 47. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* (Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds.); 2014.
 48. Conlon N, Leita MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading Uterine Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12):1583-1587. doi:10.1097/PAS.0000000000000327
 49. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: Two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(4):279-288. doi:10.1097/00004347-198512000-00001
 50. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: A clinical pathological study 46 cases. *Am J Clin Pathol.* 1982;77(5):534-540. doi:10.1093/ajcp/77.5.534
 51. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Endometrial carcinoma In: Kurman RJ editor. Blaustein's pathology of female genital tract, 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 2002: 501–559.
 52. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a gynecologic oncology group study. *Cancer.* 1991;68(10):2293-2302. doi:10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2293::AID-CNCR2820681032>3.0.CO;2-V
 53. Alberhasky RC, Connelly PJ, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. IV.

- Mixed adenosquamous carcinoma. A clinical-pathological study of 68 cases with long-term follow-up. *Am J Clin Pathol*. 1982;77(6):655-664. doi:10.1093/ajcp/77.6.655
54. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - A Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):221-228. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.010
 55. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F ve ark. Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P (eds):World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, IARC Press, 2003, p 221.
 56. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642-646. doi:10.1038/sj.bjc.6603012
 57. Ruhul Quddus M, Sung CJ, Cunxian Zhang, Dwayne Lawrence W. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in mixed-type endometrial carcinomas: A clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci*. 2010;17(7):673-678. doi:10.1177/1933719110368433
 58. Hanby AM, Walker C. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press: 2003. 250pp. ISBN 92 832 2412 4. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):133. doi:10.1186/bcr788
 59. American Joint Committee on Cancer. *Corpus Uteri*. In: *AJCC Staging Manual, 7th, Springer, New York 2010. p.403*. Vol 7th Editio.; 2010.
 60. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70(2):209-262. doi:10.1016/S0020-7292(00)90001-8
 61. Lewin SN, Herzog TJ, Medel NIB, et al. Comparative performance of the 2009 international federation of gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141-1149. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f39849
 62. CREASMAN W, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0020-7292(06)60031-3
 63. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol*.

- 2006;103(1):87-93. doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.038
64. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: A prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):28-33. doi:10.1006/gyno.1996.0273
 65. Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE, et al. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer.* 1985;55(8):1753-1757. doi:10.1002/1097-0142(19850415)55:8<1753::AID-CNCR2820550823>3.0.CO;2-P
 66. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer.* 1991;67(12):3093-3103. doi:10.1002/1097-0142(19910615)67:12<3093::AID-CNCR2820671226>3.0.CO;2-L
 67. Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;72(3):351-359. doi:10.1006/gyno.1998.5286
 68. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998;69(3):220-225. doi:10.1006/gyno.1998.5023
 69. Gehrig PA, Van Le L, Olatidoya B, Geradts J. Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer.* 1999;86(10):2083-2089. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<2083::AID-CNCR28>3.0.CO;2-2
 70. Lacey J V., Mutter GL, Ronnett BM, et al. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2008;68(14):6014-6020. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1154
 71. Lax SF KBTH ve ark. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways . *Cancer.* ;88(4). Published 2000.
 72. Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, Niehans GA. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol.* 1994;25(10):1075-1083. doi:10.1016/0046-8177(94)90068-X
 73. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin*

- Cancer Res.* 1998;4(11).
74. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2 neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 PART 1):15-21. doi:10.1016/0002-9378(91)90615-X
 75. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. In: *Gynecologic Oncology*. Vol 128. Gynecol Oncol; 2013:77-82. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.026
 76. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3695-3700. doi:10.1245/s10434-015-4443-1
 77. WT C, CP M, BN B, HD H, JE G, PB H. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl). doi:10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::AID-CNCR2820601515>3.0.CO;2-8
 78. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: Is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 182. Mosby Inc.; 2000:1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335
 79. Haldorsen IS, Berg A, Werner HMJ, et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):413-418. doi:10.1016/j.ygyno.2012.05.009
 80. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* . 2000;89:1765. Accessed August 21, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11042572/>
 81. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers SK. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1996;61(2):189-196. doi:10.1006/gyno.1996.0123
 82. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89(2):201-209. doi:10.1016/S0090-8258(03)00126-4

83. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309. doi:10.1016/S1470-2045(18)30079-2
84. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):520-529. doi:10.1016/j.ygyno.2006.02.011
85. Menczer J. Endometrial carcinoma. Is routine intensive periodic follow-up of value? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(5):461-465.
86. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, Venkatraman ES, Curtin JP. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;75(1):99-102. doi:10.1006/gyno.1999.5536
87. Salani R, Backes FJ, Fung Kee Fung M, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):466-478. doi:10.1016/j.ajog.2011.03.008
88. Baser E, Gungor T, Togrul C, Turkoglu O, Celen S. Preoperative prediction of poor prognostic parameters and adjuvant treatment in women with pure endometrioid type endometrial cancer: what is the significance of tumor markers? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35:513-518.
89. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA. The value of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:315-317.
90. Schummer M, Ng WL V., Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene.* 1999;238(2):375-385. doi:10.1016/S0378-1119(99)00342-X
91. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):402-408. doi:10.1016/j.ygyno.2007.10.017
92. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: A case control prospective study. *Tumor Biol.* 2013;34(1):571-576. doi:10.1007/s13277-012-0583-0
93. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G.

- Utility of Tumor Marker HE4 to Predict Depth of Myometrial Invasion in Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(7):1. doi:10.1097/IGC.0b013e3182229ad8
94. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(2):363-377. doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.10.015
 95. Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage i endometrial cancer: Results from the ILIAD randomised study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3431-3441. doi:10.1245/s10434-009-0736-6
 96. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-4224. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2878
 97. Sebastianelli A, Renaud MC, Grégoire J, Roy M, Plante M. Preoperative CA 125 Tumour Marker in Endometrial Cancer: Correlation With Advanced Stage Disease. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2010;32(9):856-860. doi:10.1016/S1701-2163(16)34657-6
 98. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002;86(1):28-33. doi:10.1006/gyno.2002.6664
 99. Hoon Chung H, Weon Kim J, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1501-1505. doi:10.1080/00016340601022777
 100. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1265-1272. doi:10.1067/mob.2003.318
 101. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: A multi-center study. *Gynecol Oncol*. 2010;118(3):283-288. doi:10.1016/j.ygyno.2010.04.018
 102. Price F V., Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. CA

- 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer*. 1998;82(9):1720-1725. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980501)82:9<1720::AID-CNCR19>3.0.CO;2-6
103. Powell JL, Hill KA, Shiro BC. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer . *J Reprod Med*. 2005;50(8):585-590.
 104. Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998;69(3):192-196. doi:10.1006/gyno.1998.5018
 105. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: Is it useful? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 182. Mosby Inc.; 2000:1328-1334. doi:10.1067/mob.2000.106251
 106. Kirchhoff C, Habben I, Iveli R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod*. 1991;45(2):350-357. doi:10.1095/biolreprod45.2.350
 107. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod*. 1998;3(2):86-95. doi:10.1530/revreprod/3.2.86
 108. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: A case control prospective study. *Tumor Biol*. 2013;34(1):571-576. doi:10.1007/s13277-012-0583-0
 109. Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2189-2198. doi:10.1515/cclm-2011-0757
 110. Li X, Gao Y, Tan M, et al. Expression of HE4 in Endometrial Cancer and Its Clinical Significance. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/437468
 111. Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):186-191. doi:10.1016/j.ygyno.2012.04.022
 112. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1418-1425. doi:10.1038/bjc.2011.109
 113. Antonsen SL, Høgdall E, Christensen IJ, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative

- assessment of endometrial cancer patients: A prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(11):1313-1322. doi:10.1111/aogs.12235
114. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: Transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):560-566. doi:10.1002/uog.5295
115. Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: Comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2007;27(1):65-70. doi:10.1080/01443610601056418

