



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

**ERKEN EVRE ENDOMETRİYUM KANSERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nesibe ZEYVELİ ÇELİK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ercan YILMAZ**

MALATYA-2023



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

**ERKEN EVRE ENDOMETRİYUM KANSERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Nesibe ZEYVELİ ÇELİK
ORCID ID:0000-0001-9538-3566**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ercan YILMAZ**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Risk Faktörleri.....	2
2.2.1. Obezite.....	2
2.2.2. Kronik Olarak Artmış Östrojen Seviyeleri veya Östrojenik Aktivite	3
2.2.3. Tamoksifen Maruziyeti	3
2.2.4. Kronik Anovulasyon Varlığı	4
2.2.5. Nulliparite ve İnfertilite.....	4
2.2.6. Östrojen Sekrete Eden Tümörler	4
2.2.7. Erken Menarş ve Geç Menopoz	4
2.2.8. Hipertansiyon	5
2.2.9. Kalıtsal Faktörler	5
2.3. Endometriyum Kanserinden Koruyucu faktörler	5
2.3.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı.....	5
2.3.2. Artan Gravidite ve Parite.....	6
2.3.3. Son Doğumda Daha İleri Yaş.....	6
2.3.4. Emzirme	6
2.3.5. Sigara İçmek.....	7
2.3.6. Fiziksel aktivite ve Beslenme	7
2.4. Klinik Özellikler.....	7
2.5. Teşhis	8
2.6. Patogenez	10
2.7. Patoloji	10
2.7.1. Endometrioid EK.....	11

2.7.2. Müsinöz Karsinom	11
2.7.3. Seröz Adenokarsinom	11
2.7.4. Clear Cell (Berrak Hücreli) Karsinom	12
2.7.5. Skuamöz Hücreli Karsinom	12
2.7.6. Mikst Tip EK.....	12
2.8. Yayılım.....	12
2.8.1. Direk/lokal Yayılım.....	12
2.8.2. Lenfojen Yayılım.....	13
2.8.3. Hematojen Yayılım	13
2.8.4. Transtubal/Peritoneal Yayılım.....	13
2.9. Endometriyum Kanserinin Cerrahi Evrelemesi	13
2.10. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler.....	15
2.10.1. Tümör Çapı.....	15
2.10.2. Histopatolojik Tip.....	15
2.10.3. Histolojik Grade	15
2.10.4. Myometrial İnvazyon Varlığı ve Derinliği.....	15
2.10.5. Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu.....	16
2.10.6. Serviks-İstmus Yayılımı	16
2.10.7. Hormonal Reseptör Varlığı ve Türü.....	16
2.10.8. Yaş.....	16
2.10.9. Adneks Tutulumu	16
2.10.10. Periton Sitoloji Pozitifliği.....	17
2.10.11. Lenf Düğümü Metastazı	17
2.10.12. Genetik ve Moleküler Tümör Belirteçleri	17
2.11. Tedavi.....	17
2.11.1. Cerrahi Tedavi	17
2.11.2. Endometriyum Kanserinde Adjuvan Tedavi Modaliteleri	21
2.11.3. Endometriyum Kanserinde Tedavi Sonrası Takip	21
2.11.4. Endometriyum Kanserinde Rekürrens	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	24
3.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri	24
3.3. Cerrahi Tedavi.....	25
3.4. Radyoterapi	26

3.5. Kemoterapi.....	26
3.6. İstatistik.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	63
EK-1. Olgu Rapor Formu.....	63
EK-2. Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu Karar Formu.....	65



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli tez danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ercan YILMAZ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU'na ve tıpta uzmanlık eğitimi boyunca bana katkı sağlayan diğer öğretim üyelerine ve beraber çalıştığım hemşire, personel ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince sabrını ve sevgisini eksik etmeyen sevgili eşim Turgut ÇELİK'e, sevgisiyle ve varlığıyla her an mutlu olduğum canım oğlum Ertuğrul Sıraç'a, bugünlerimin en büyük mimarı olan, benden bir an bile desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nesibe ZEYVELİ ÇELİK

Malatya, 2023

ÖZET

Erken Evre Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörlerin Belirlenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı erken evre endometriyum kanseri olgularında prognostik faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011- Aralık 2022 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde opere edilen ve takibi yapılan endometriyum kanseri olguları retrospektif olarak tarandı ve bu olgular içerisinde FIGO evrelemesine göre erken evre (Evre Ia, Ib ve II) olan 241 hasta değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların median yaşı 57 olup (en düşük: 34 -en yüksek: 86), 181 hastada (%75.10) evre Ia, 47 hastada (%19.50) evre Ib ve 13 hastada (%5.40) ise evre II endometriyal kanser saptandı. Gravida, parite, serum CA-125 seviyeleri ve histolojik derecenin mortalite gelişmeyen hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.047$, $p<0.001$ ve $p=0.029$). Univariate regresyon analizinde artmış serum CA-125 düzeyleri [Hazard ratio (HR), 1.009; 95% Confidence Interval (CI), 1.003–1.016; $p=0.004$], artmış hastalık evresi (HR, 2.69; %95 CI, 1.009–6.722; $p=0.048$) ve artmış histolojik grade'in (HR, 4.85; %95CI, 1.35–17.40; $p=0.015$) daha kısa genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu saptandı. Multivariate analiz, histolojik grade'in hem OS'ı hem hastalıksız sağkalım (DFS)'ı bağımsız olarak öngördüğü sonucunu ortaya koydu (sırasıyla HR, 5.942; %95CI, 1.593–22.158; $p=0.008$; HR, 4.830; %95CI, 1.487–15.687; $p=0.009$).

Sonuç: Çalışmamız erken evre endometrial kanser hastalarında histolojik tümör grade'inin hem OS hem de DFS için bağımsız belirleyici olduğu sonucunu ortaya koydu. Bu çalışmanın bulguları erken evre endometriyum kanseri vakalarında intraoperatif frozen kesit analizinde yüksek histolojik tümör grade'i saptanması durumunda kapsamlı bir değerlendirme sağlamak için tam bir cerrahi evreleme yapılması gerektiği önermesini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: CA-125 antijeni, Endometriyum Kanseri, Hastalıksız sağkalım, Prognoz, Sağkalım analizi.

ABSTRACT

Determination of Prognostic Factors in Early Stage Endometrium Cancer

Objective: The objective of this study is to investigate the prognostic factors associated with early stage endometrial cancer.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on patients diagnosed with early stage (Stage Ia, Ib, and II) endometrial cancer who underwent surgery and follow-up at the Obstetrics and Gynecology Department of İnönü University between January 2011 and December 2022.

Results: The median age of the patients enrolled in the study was 57 (ranging from 34 to 86). Among the patients, 181 (75.10%) were classified as stage Ia, 47 (19.50%) as stage Ib, and 13 (5.40%) as stage II endometrial cancer. Several factors, including gravida, parity, serum CA-125 levels, and histological grade, were significantly higher in the patient group without mortality ($p=0.011$, $p=0.047$, $p<0.001$, and $p=0.029$, respectively). Univariate regression analysis revealed that increased serum CA-125 levels [Hazard ratio (HR) 1.009; 95% Confidence Interval (CI) 1.003-1.016; $p=0.004$], higher disease stage (HR2.69; 95%CI 1.009-6.722; $p=0.048$), and elevated histological grade (HR4.85; 95%CI 1.35-17.40; $p=0.015$) were associated with overall survival (OS). Multivariate analysis demonstrated that histological grade independently predicted both OS and disease-free survival (DFS) (HR5.942; 95%CI 1.593-22.158; $p=0.008$; HR4.830; 95%CI 1,487-15,687; $p=0.009$), respectively.

Conclusion: This study highlights the independent predictive value of histological tumor grade for OS and DFS in early stage endometrial cancer patients. These findings emphasize the importance of performing comprehensive surgical staging in cases where a high histological tumor grade is detected during intraoperative frozen section analysis, ensuring a comprehensive assessment for early-stage endometrial cancer.

Keywords: CA-125 Antigen, Disease-free survival (DFS), Endometrial cancer, Survival Analysis, Prognosis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ark.	: Arkadaşları
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BRCA	: Breast Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanseri antijeni 125
cGY	: santiGrey
D&C	: Dilatasyon-Küretaj
DFS	: Hastalıksız sağkalım
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EK	: Endometriyum Kanseri
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetrics),
HT	: Hipertansiyon
LV(S)I	: Lenfovasküler (alan) invazyonu
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OS	: Genel sağkalım
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi
PLND	: Pelvik lenf nodu diseksiyonu
PPLND	: Pelvik - paraaortik lenf nodu diseksiyonu
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, 10. Kromozom üzerinde fosfataz ve tensin homolog delesyonu

RIA : Rahim içi araç

SHBG : Seks hormon bağlayan globülin

TAH+BSO : Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi

TVUSG : Transvajinal ultrasonografi

USG : Ultrasonografi

WHO : World Health Organization



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Endometriyal kanserli hastada ultrasound görüntüsü.....	9
Şekil 2.2. Endometriyum kanseri evrelemesi	14
Şekil 4.1. Çalışma kohortundaki hastaların histolojik grade'e göre dağılımı	30
Şekil 4.2. Mortalite gelişen ve gelişmeyen grupların Ca 125 seviyeleri	33
Şekil 4.3. Çalışma kohortundaki hastalara ait genel sağkalım grafiği.....	33
Şekil 4.4. Çalışma kohortundaki hastalara ait hastalıksız sağkalım grafiği	37
Şekil 4.5. Endometrial kanser evresine göre genel sağkalım (OS) için Kaplan-Meier Eğrileri.....	38
Şekil 4.6. Endometrial kanser evresine göre hastalıksız sağkalım (DFS) için Kaplan- Meier Eğrileri	39

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Endometrium kanserinde risk grupları	19
Tablo 4.1. Çalışma kohortunun demografik ve klinik verileri.....	29
Tablo 4.2. Erken evre endometrium kanserli hastalarda sağkalıma göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırması	31
Tablo 4.3. Erken evre endometrium kanserli hastalarda nükse göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırması	35
Tablo 4.4. Genel sağkalım (OS) ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi	38
Tablo 4.5. Hastalıksız sağkalım (DFS) ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi	40

1. GİRİŞ

Endometriyum kanseri (EK); son yıllarda gelişmiş ülkelerde giderek artış göstermektedir. 2020'de EK insidansı dünya çapında 417.336 hasta sayısı ile en sık görülen kadın kanserleri sıralamasında altıncı sırada yer almıştır. EK kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. Birleşik Devletler'de tüm jinekolojik kanserlerin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 morbidite verilerine göre EK yüz binde 11.1 insidansla kadınlarda görülen kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır (1).

Hastaların en sık şikayeti (%90'ında) genellikle postmenopozal dönemde ortaya çıkan anormal vajinal kanamadır. Premenopozal kadınlarda; aşırı, sık ve düzensiz tarzda anormal vajinal kanama veya menopoz yaşı geçildiği halde devam eden döngüsel vajinal kanamalar mevcuttur. Bu hastalarda EK şüphesini dışlamak için dilatasyon ve küretaj ile (D&C) ya da endometriyal aspirasyon biyopsisi ile örnekleme yapılmakta, materyal histopatolojik olarak incelenmektedir. Yapılan bu histolojik tanı; EK'de tedavi öncesi ilk aşamadır.

Malign tümörlerde erken evrede tanı koymak ve tedavi etmek hastanın prognozu açısından oldukça önemli olup, prognoza etki edebilecek belirteçlerin ortaya konulması hastanın klinik takibinde önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı erken evre endometriyum kanseri tanısı konulan hastalarda prognostik faktörleri belirlemek ve bu faktörlerin hasta kliniği ile olan ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

ABD’de EK prevalansı yılda yüz binde 25.7 olup, bu hastalığa yakalanma riski yaşam boyu yaklaşık %2.8’dir. Hastalık tanısı sıklıkla 55 ile 64 yaşları arasında konulmaktadır (medyan 62 yaş) (2). Türkiye Kanser İstatistikleri 2020 verilerine göre; kadınlarda yaygın görülen kanserlerden ilk beşi sırasıyla; meme, tiroid, kolorektal, akciğer ve endometriyum kanserleridir. EK’nin insidansı %2.5, mortalitesi ise %1.3 olarak belirlenmiştir (3). EK insidansı yüksek olsa da kansere bağlı ölümler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Bunun en büyük nedeni anormal vajinal kanaması olan hastaların kliniklere beklemeden başvurması ve bu sayede erken tanı alması ve hemen tedaviye başlanması olarak düşünülebilir. EK genel olarak postmenopozal dönemdeki kadınların hastalığıdır. Olguların yaklaşık %95’i 40 yaş üstü kadınlardır. Buna rağmen premenopozal dönemdeki kadınlarda endometriyum kanseri herediter kanser vakalarında görülebilmektedir. EK’nin iki farklı patogenetik tipi mevcuttur. %80-85’ini oluşturan tip 1EK; karşılanmamış eksojen veya endojen östrojen maruziyeti öyküsü olan perimenopozal daha erken yaşta olan kadınlarda görülür. Bu hastalarda tümör endometriyal hiperplazi olarak başlar ve karsinoma ilerler. Östrojen bağımlı olan bu tümörler iyi diferansiye olup, iyi prognoza sahiptir. Tip 2 EK ise; endometriyumu stimule edecek östrojen kaynağı olmayan kadınlarda görülür. Östrojen bağımlı olmayan bu tümörler daha geç yaşta ve postmenopozal kadınlarda görülmekte olup, daha kötü prognoza sahiptir (4).

2.2. Risk Faktörleri

2.2.1. Obezite

Son yapılan çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksi (BMI), tip 2 diyabet, insülin direnci, anovulasyon, menstrüel bozulma, amenore ve infertilite varlığı düşük gradeli EK gelişimi ile ilişkili olarak saptanmıştır (5). Endometriyal kanser, aşırı kilolu kadınlarda iki kat, obez kadınlarda ise 3 kat daha fazladır. İnsüline dirençli tip II diyabetin ortak bir özelliği olan obezite ve hiperinsülinemi, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerini düşürerek dolaşımdaki serbest östrojen düzeylerinin yükselmesine neden olur (6). Ayrıca yapılan kapsamlı bir vaka kontrol çalışmasında

insüline bağımlı tip 1 diyabetin endometrial kanser için risk oranının tip 2 diyabete göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Polikistik over sendromunda, hipertrofik ovaryan hilus hücreleri veya adrenal korteks tarafından üretilen androjen öncülleri, yağ dokularında östrojene dönüştürülür (7). Deri altı yağ dokusu fazlalığı ve androjenlerin östrojene daha verimli dönüşümü, kalıcı östrus durumlarına neden olabilir.

Daha genç kadınlarda, dolaşımdaki östrojenlerin sabit seviyelerinden hipotalamus üzerindeki negatif geri bildirimin etkisi gonadotropin salgılayan hormon salınımını azaltıp folikül stimüle edici hormon ve lüteinizan hormon mid- siklus dalgalanımını azaltır. Bu nedenle, ovaryan folikül östrojenleri ve öncü androjenleri üretmeye devam eder, böylece progesteronla uyarılan olgunlaşma ve sıklık menstrüel dökülme olmadan endometrial büyümeyi şiddetlendirir. Postmenopozal kadınlarda, overler ve adrenal bezler tarafından üretilen androjenler, adipoz dokularda endometrial stimülasyonu, büyümeyi ve hiperplaziyi sürdüren östrojenlere dönüştürüldüğünde hiperöstrojenik durumlar ortaya çıkar (8).

2.2.2. Kronik Olarak Artmış Östrojen Seviyeleri veya Östrojenik Aktivite

Tip 1 EK için birincil risk faktörü, bir progestin ile yeterince karşılanmadan, eksojen veya endojen bir kaynaktan artan östrojen seviyelerine uzun süreli maruz kalmadır. Bir hastada, herhangi bir yoldan (oral, transdermal yama, vajinal halka vb.) eşzamanlı olarak bir progestin uygulanmadan yapılan sistemik östrojen tedavisi, EK öncülleri (endometrial intraepitelyal neoplazi veya atipi ile birlikte hiperplazi) ve EK gelişme riskinde belirgin bir artışa yol açar. Postmenopozal hastalarda hormon tedavisine ilişkin randomize çalışmaların bir meta-analizinde, endometrial hiperplazi (herhangi bir tip) geliştirme riskindeki artış, bir yıllık orta veya yüksek doz karşılanmamış östrojen kullanımından sonra [olasılık oranları (OR) 8.4 ve 10.7] ve 18 ila 24 aylık düşük doz tedaviden sonra (OR 2.4) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (9).

2.2.3. Tamoksifen Maruziyeti

Hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip selektif bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen; hedef organa ve dolaşımdaki serum östrojen seviyelerine bağlı olarak etki gösterir. Endometrial dokuda, postmenopozal hastalarda (düşük östrojen seviyelerine sahip) bir östrojen agonisti görevi görürken, premenopozal hastalarda (yüksek östrojen seviyelerine sahip olan) bir östrojen antagonisti görevi

görür. Tamoksifen, postmenopozal hastalarda EK riskinin artmasına neden olur. Bu risk, tedavi süresi arttıkça artar ve tedavi kesildikten sonra en az iki yıl devam eder. Premenopozal hastalarda artmış bir risk belirlenmemiştir. Çoğu çalışma, tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda EK oranının genel popülasyonun iki ila üç katı olduğunu bulmuştur (10,11).

2.2.4. Kronik Anovulasyon Varlığı

Kronik anovulasyonu olan hastalarda; seks steroid hormonları üretilmeye siklik olarak olmasa da devam eder. Bunun sonucunda; normal endometriyal siklus oluşmaz ve yeterli progesteron üretiminin karşı koymadığı süregen östrojen üretimi, endometriyumun sürekli proliferasyonuna izin verir. Endojen karşılanmamış östrojen üretimi ve anovülasyon ile ilişkili yaygın görülen iki klinik durum; perimenopozal geçiş dönemi ve PCOS'tur. Her iki durumda da endometriyal hiperplazi ve EK gelişme riski artar (12).

2.2.5. Nulliparite ve İnfertilite

Her iki durum da EK ile ilişkilendirilmiştir ancak bağımsız risk faktörleri gibi görünmemektedir; infertil hastalarda anovulatuvar döngülerin artmış sıklığı ile ilişkili olması muhtemeldir.

2.2.6. Östrojen Sekrete Eden Tümörler

Over tümörleri arasında endometriyal hiperplazi ve EK ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olan tümör tipi; granüloza hücreli over tümörleridir. Bu tümörleri olan hastalarda, endometriyal hiperplazi %25-50 oranında ve EK %5-10 oranında saptanır. EK'ler genellikle erken aşamadır ve iyi diferansiye olmuştur (13).

2.2.7. Erken Menarş ve Geç Menopoz

Her iki durumda da altta yatan esas neden; östrojen stimülasyonuna uzun süre maruz kalma olduğu düşünülmektedir. Erken menarş yaşı, bazı çalışmalarda EK için bir risk faktörü olarak görülmekte iken; geç menopoz, hastalık riskinin artmasıyla daha az tutarlı bir şekilde ilişkilidir (14).

2.2.8. Hipertansiyon

EK'ye yakalanan hastaların yaklaşık %25 ila 60'ında aterosklerotik kalp hastalığı ve hipertansiyon (HT) saptanmıştır. Bazı araştırmacılar ise HT'yi yaşlı hastalarda rastlanan bir hastalık olması nedeniyle EK için şüpheli risk faktörü olarak değerlendirirler.

2.2.9. Kalıtsal Faktörler

Lynch sendromu (kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser); birkaç DNA uyumsuzluk onarım genlerinden birindeki germ hattı mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Genel popülasyondaki yüzde 2.7'ye kıyasla Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu EK geliştirme riski yüzde 71'e varan oranlardadır ve bu oran EK 'li tüm hastaların yaklaşık %2-5'ini oluşturur (15). Karakteristik mukokutanöz lezyonlar gösteren, PTEN tümör baskılayıcı gende mutasyon mevcut olan ve otozomal dominant bir hastalık olan Cowden sendromlu hastalarda; uterin leiomyom prevalansı yüksektir. Bununla beraber bu sendroma sahip hastalarda; meme, tiroid, kolorektal, endometriyal ve renal kanserlerde de artmış risk bulunur. Bu hastalarda yaşam boyu EK'ye yakalanma riski %13-19 oranında tanımlanmıştır (16).

EK ile birinci derece akrabalık; 16 karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde, EK'li birinci derece akraba öyküsü olan hastalarda EK riski yüksek saptanmıştır (rölatif risk 1.82, 95% CI 1.65-1.98). 70 yaşına kadar EK'nin kümülatif riski genel popülasyonda <%2 iken, etkilenen birinci derece akrabası olan hastalarda %3.1 olduğu tahmin edilmiştir (17).

BRCA geni; BRCA 1 taşıyıcılarında uterin kanser riski ve sonuç olarak bunun BRCA sendromunun bir parçası olarak rolü tartışılmaktadır ve patojenik BRCA varyantları ile ilişkili EK riskinde küçük bir artış olup olmadığı belirsizdir. Gözlenen artışın çoğu veya tamamı, meme kanserinin önlenmesi veya tedavisi için tamoksifen kullanımına bağlanabilir (18)

2.3. Endometriyum Kanserinden Koruyucu faktörler

2.3.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı

Östrojen ile birlikte progestinlerin kombine edildiği oral kontraseptif (OKS)'lerin kullanımının; EK'ye yakalanma riskini %30-40 oranında azalttığı ve OKS

kullanımından sonra dahi uzun yıllar boyu risk azalmasının devam ettiği büyük epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu durumun, progestin bileşeninin endometriyal proliferasyonu baskılama potansiyelinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Saf progestin içeren; progestin implantları, depo medroksiprogesteron asetat ve progestin salgılayan rahim içi araçlar gibi kontraseptiflerin EK'ye karşı daha da fazla koruma sağladığı belirtilmektedir (19,20).

2.3.2. Artan Gravidite ve Parite

EK riski, gravidite ve parite ile ters orantılıdır (21). Danimarka'da ülke çapında, kayıt tabanlı bir kohort çalışması, ilk gebeliğin EK riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir [düzeltilmiş bağıl risk (aRR) 0.53, %95 confidence interval (CI) 0.45-0.64]. Ek olarak, sonraki her gebelik, muhtemelen gebelik boyunca progesteron aktivitesinin rolü nedeniyle, riskte ek azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (21).

2.3.3. Son Doğumda Daha İleri Yaş

8000'den fazla EK vakasını içeren 17 çalışmadan elde edilen bireysel verilerin meta-analizinde, daha ileri yaşta doğum yapmanın; parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak EK riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İleri yaşın neden koruyucu olduğu bilinmese de gebelik sırasındaki yüksek progesteron düzeylerinin, hastalar yaşlandıkça önemli bir koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir (22).

2.3.4. Emzirme

EK'li yaklaşık 9000 hastayı kapsayan, çok sayıda ülkeden katılım sağlanan 17 çalışmanın meta-analizi sonucunda; sürekli olarak emzirme, doğum yapmış ama emzirmeyen hastalara kıyasla EK'de %11'lik bir azalma (OR 0.89, %95 CI 0.81-0.98) ile ilişkilendirilmiştir. EK riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmek için her bir çocukta ortalama emzirme süresinin en az üç ay boyunca gerekli olduğu ve riskin derecesinin altı ila dokuz ay boyunca emzirme ile orantılı olarak azalmadığı görülmüştür. Emzirme ile ilişki, daha fazla doğum, BMI veya histolojik alt tipten etkilenmemiştir. Emzirmenin neden koruyucu olduğu bilinmemekte ancak emzirme dönemindeki düşük östrojen düzeylerinin koruyucu bir rolü olabileceğini düşünülmektedir (23).

2.3.5. Sigara İçmek

Sigara içimi postmenopozal hastalarda EK gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olmasına rağmen premenopozal hastalarda değildir (24). Sigaranın östrojenlerin hepatik metabolizmasını uyarak endometriyal anormalliklerin insidansında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir.

2.3.6. Fiziksel aktivite ve Beslenme

Meta-analizlerde, fiziksel aktivite artışı ile EK riski arasında ters orantı gözlemlenmiştir (25,26). Bu durumu açıklamak için öne sürülen mekanizmalar; azalmış obezite ve santral adipozite, immün yanıt ve endojen metabolik hormon düzeyleri ve büyüme faktörlerinin olumlu yönde değişiklikleri olarak gösterilebilir.

2.4. Klinik Özellikler

Endometriyal kanser tipik olarak, vakaların %5 ila 90'ında mevcut olan anormal uterin kanama ile kendini gösterir (27). İleri yaş hastalarda sıklıkla kötü prognoz göstergesi olan; kanlı-pürülan vajinal akıntı (piyometra) şeklinde de kendini gösterebilir. Olguların yüzde 5 ila 17' si asemptomatik olmakla birlikte; postmenopozal hastalarda tüm kanamalar, perimenapozal dönemde ise tekrarlayan ara kanamalar önemsenmeli ve ileri tetkik edilmelidir. Erken evre endometriyal karsinomlu hastalarda tipik olarak genişlemiş veya hassas bir uterusları olmadığından pelvik muayene genellikle normaldir. Daha ilerlemiş hastalıkta uterus büyüyebilir ve/veya fiksedir. Postmenopozal hastalarda, transvajinal ultrasonda endometriyal kalınlık 20 mm'ye yaklaştığında (endometriyal kalınlık <4 mm, düşük endometriyal hastalık riski ile ilişkilidir); kanser riski iyi huylu hastalığa göre artar. Premenopozal hastalarda endometriyal kalınlık kanser riski ile ilişkili değildir.

Serviks kanseri taraması için yapılan Pap smear testinde saptanabilen; endometriyal hücreler, atipik glandüler hücreler veya adenokarsinom (endometriyal veya endoservikal olabilir) gibi anormal sitolojik bulgular EK için şüphe uyandırmalıdır. Standart Pap smear testinin EK için duyarlılığı %40-55 iken; sıvı bazlı müstahzarların hassasiyeti (%60-65) daha yüksektir (28). Anemik olabilen, önemli ölçüde anormal uterin kanaması olan hastalar dışında, laboratuvar sonuçları genellikle normaldir. Preoperatif yüksek saptanan serum kanser antijeni 125 (Ca-125) düzeyi ileri evre EK belirtici olabilir. Ca-125 düzeyi tedavi sonrası izlemde kullanılabilir. Başka bir

endikasyon için yapılan ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) tetkiki sırasında insidental olarak kalın olduğu saptanan endometriyumu bulunan hastalar; EK açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir.

2.5. Teşhis

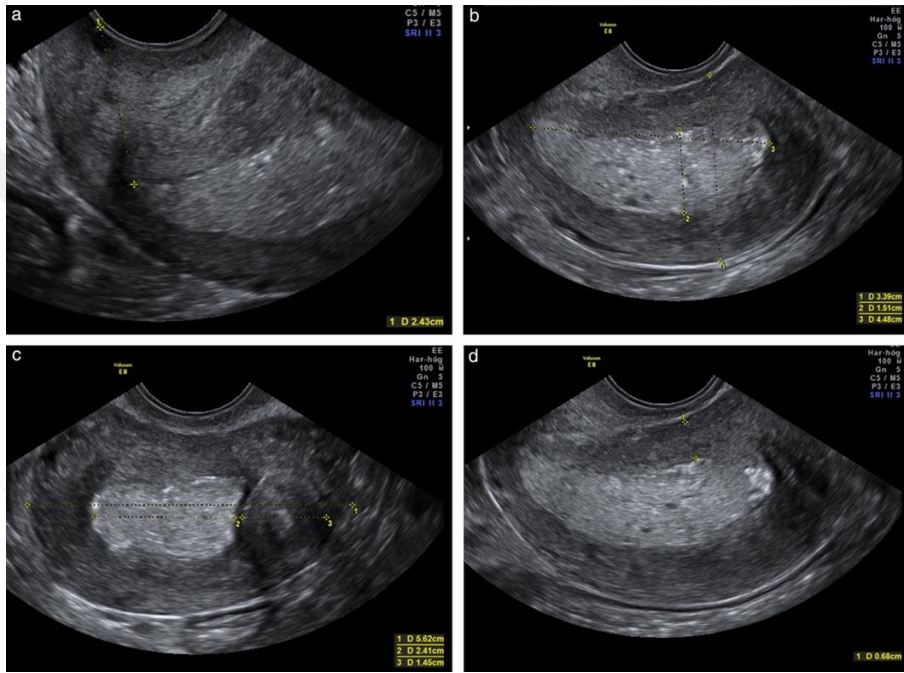
Her hastalıkta olduğu gibi EK’de de detaylı anamnez ve muayene tanıda esastır. Öncelikle vajinal ve pelvik muayene yapılmalı, sonrasında ileri tanı metotları uygulanmalıdır. Genellikle ilk tanı prosedürü olarak yeterli bulunan endometriyal aspirasyon biyopsisi; endometriyumun en az yüzde 50’si hastalıktan etkilendiğinde en güvenilir olmaktadır. Duyarlılığı yüzde 90 veya daha yüksek olan endometriyal örnekleme; kolorektal kanser öyküsü, endometriyal polipler ve sınıf II obezite ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) varlığında yanlış-negatif sonuç verebilir (29). Histereskopi ile biyopsi fokal lezyonları saptamakta avantajlı gibi olsa da klinisyen deneyimi gerektirmesi, maliyeti fazla olması ve invaziv olması gibi dezavantajları mevcuttur. Hem tanısallık hem de terapötik amaçlı kullanılabilen D&C; ofis biyopsisini tolere edemeyen veya ofis prosedürünün tanı için yetersiz olduğu vakalarda veya yoğun vajinal kanaması olan ve EK açısından yüksek risk bulunanlarda, kesin tanı için histeroskopi ile veya tek başına tercih edilir. İşlem öncesi servikal dilatasyon ile başarısız bir biyopsinin sık görülen nedeni olan servikal stenoz tedavi edilebilir. Daha etkin sonuçlar elde etmek için, endometriyal biyopsi USG eşliğinde yapılabilir. Benign bulgularla endometriyal örnekleme yapılmasına rağmen inatçı veya tekrarlayan anormal uterin kanama nedeniyle EK’den şüphelenilen hastalarda, kanama için başka bir etiyoloji belirlenmemişse kanser için ileri değerlendirme gereklidir. Leiomyomlar ve endometriyal polip gibi yapısal lezyonları ekarte etmek için transvajinal ultrasonografi (TVUSG), sonohisterografi ve/veya tanısallık histeroskopi yapılabilir.

Endometriyum Kanseri Teşhisinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri:

***USG:** Kullanımının kolay olması, invaziv olmaması nedeniyle hasta açısından konforlu olması, ayrıca radyasyon içermemesinden dolayı jinekolojik muayenede sık kullanılan tanı aracıdır. TVUSG ise; endometriyal kalınlığın ölçülmesi, lezyon boyutunun tespiti, olası myometrial invazyonun belirlenmesi ve servikal tutulumun değerlendirilmesi gibi durumlar hakkında bilgi vermesi nedeniyle EK’de oldukça etkindir.

***Histerosonografi:** İntrakaviter patolojilerin saptanmasında kullanılan, uterus kavitesi içine salın solüsyonu verilmesi ile yapılan bir görüntüleme yöntemidir.

***Doppler USG:** EK tanısında yüzde 60-70’lik doğruluk payına sahip olduğu bildirilen renkli Doppler USG’nin; ilerleyen yıllarda tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği öne sürülmektedir. (31). Malign olgularda artmış neovaskülarizasyon sonucunda oluşan yeni damarlarda kas tabakasının yokluğu ve/veya tunika media tabakasındaki defektlere bağlı olarak damar direncinin azaldığı tespit edilmiştir. Arteryal diastolik kan akım hızı bariz oranda artarken; aksine Doppler indeks değerleri azalmaktadır.



Şekil 2.1. Endometriyal kanserli hastada ultrasound görüntüsü (30)

***BT:** Myometrial invazyonun yüzdesini saptamada kesin bir yöntem olmasa da nüks olgularında bölgesel lenf nodlarının tutulumunun saptanmasında kullanılabilir (32).

***MR:** EK’lerde myometrial invazyon belirlenmesi (en güvenilir bulgusu, geçiş zonunda görülen kesintidir- postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir) ve tümörün servikal yayılımı, bölgesel lenf nodu yayılımı, mesane ve rektum sınırlarının değerlendirilmesinde kullanışlı ve güvenilirliği yüksek bir yöntemdir. Tümör boyutu küçük olan hastalarda; tümöre bağlı olarak endometriyal kavitede sıvı birikimi ve genişleme en yaygın MR bulgusudur.

***Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT):** EK'lerde kullanımı ile ilgili çalışma sayısı az olsa da preoperatif lenf nodu saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla; %67, %94 iken, primer tümörde duyarlılığı %84 olarak gösterilmiştir (33).

2.6. Patogenez

Bokhman 1983'te endokrin ve metabolik etkilerine, patolojik özelliklerine ve prognoza dayalı iki klinikopatogenetik EK tipi tanımlamıştır: Tip 1 EK'ler, EK'lerin yaklaşık yüzde 65'ini oluşturur. Östrojen bağımlı, çoğunlukla endometrioid histolojide, düşük dereceli ve tipik olarak tip 2 EK'lerden daha az myometriyal invazyon yaparlar. Bu hastaların prognozu oldukça iyidir. (5 yıllık sağkalım oranı > %85). Buna karşılık, tip 2 EK'ler, yüksek dereceli, klinik olarak agresif histolojilerin (seröz, berrak hücreli) çeşitli bir karışımını içerir. Progesteronlara zayıf yanıt oranlarına sahiptirler ve bu hastalar kötü prognoza sahip olma eğilimindedir (4,34).

2.7. Patoloji

EK genellikle uterin fundustan köken alsa da nadir olarak polip zemininde gelişir. EK'lerin çoğunluğu epitelyal kanser olup, tamamı adenokarsinomdur. En sık görülen alt tipi ise; endometrioid adenokarsinomdur.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' ne göre EK'ler; Görülme sıklıklarına göre sırasıyla, Endometrioid adenokarsinom (%75-80), Müsinöz karsinom (%5), Seröz karsinom (%3-4), Şeffaf hücreli karsinom (<%5), Skuamöz hücreli karsinom, Mikst hücreli karsinom, Undifferansiye karsinom olarak sınıflandırılırlar. Nadir olarak görülen diğer tipler arasında; Giant hücreli karsinom, Arginofilik hücreli karsinom, Koryokarsinom ve Yolk sac tümörü sayılabilir. Endometrioid adenokarsinom ise kendi içerisinde; Skuamöz differansiye (Adenoakantom, Adenoskuamöz karsinom), Villoglandüler, Sekretuar ve Silyalı hücreli varyant olarak da ayrılır. EK için en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, üç dereceden oluşan FIGO derecelendirme sistemidir (35). Esas olarak iyi prognoza sahip olanlar grade I, orta derecede bir prognoza sahip olanlar grade II ve sıklıkla kötü prognoza sahip olup, myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı riskinde artış ile ilişkili olanlar ise grade III lezyonlardır. Nükleer özelliklere ve yapısal büyüme patenlerine göre belirlenen derecelendirmede;

- Tümörün yüzde 5 ve daha azında solid ve non-glandüler, skuamöz olmayan büyüme paterni varsa Grade 1,

- Tümörün yüzde 6 ile 50'si solid büyüme paterni gösteriyorsa Grade 2,
- Tümörün yüzde 50 ve daha fazlasında solid büyüme paterni varsa Grade 3 olarak isimlendirilir.

Son zamanlarda ikili yapısal grade sistemi önerilmiştir. Solid büyüme oranları temel alınarak, düşük ve yüksek grade'li lezyonlar olarak tümörler ikiye ayrılabilir. Yapısal grade ile uyumsuz olan belirgin nükleer atipi varlığı tümör grade'ini 1 puan yükseltir. Seröz adenokarsinom gibi tümör tipleri yüksek gradeli tümörler olarak kabul edilirler (36).

2.7.1. Endometrioid EK

Tüm vakaların %75 ila 80'ini oluşturan en yaygın EK türüdür. Endometrioid EK, stroma olmadan uzun kolumnar hücrelerin oluşturduğu bezler şeklinde görülür. Bezlerin pürüzsüz, lümen konturu vardır. Kribriform (bez içindeki bez) desenleri de yaygındır. Nadiren, endometrioid EK'ler belirgin bir papiller veya villoglandüler büyüme modeline sahiptir (37). Glandüler kısım azalır, atipi ve solid komponent arttıkça tümör yüksek gradeli olur. Klasik tipi dışında, skuamöz differansiasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtiplerin davranışları klasik endometrioid adenokarsinoma benzer şekildedir.

2.7.2. Müsinöz Karsinom

EK'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Bu tümörlerde intrastoplazmik müsin içeren hücreler; tümörün yarısından fazlasını oluşturur. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar tipik olarak görülür. Hafif ya da orta derecede nükleer tipi mevcuttur, genellikle iyi diferansiyedir, belirgin mitotik aktivite yoktur.

2.7.3. Seröz Adenokarsinom

Tip 2 EK'lerin büyük çoğunluğunu oluşturan, oldukça agresif seyirli olan, ileri yaş, zayıf, postmenopozal kadınlarda ve atrofik endometriyum zemininde oluşurlar. EK'nin bu tipinde myometriyal ve lenfatik invazyon daha sık görülmekle birlikte; papiller varyantında omental kek görüntüsü gibi intraperitoneal yayılımın göstergesi olan durumlar, myometrial invazyon olmasa dahi saptanabilmektedir. Genellikle CA 125 salgıladıkları için bu tümörlerin epiteliyal over kanserleri ile ayırıcı tanısı güçtür.

Papiller seröz EK kötü prognozlu olup, mikst EK'nin yüzde 25'inden azını oluşturur. (38).

2.7.4. Clear Cell (Berrak Hücreli) Karsinom

At nalına benzer görünümdeki, yüksek dereceli atipili nükleus ve berrak veya belirgin eozinofilik sitoplazma içeren hücreler tipiktir. Genellikle postmenopozal yaşlı hastalarda görülür, oldukça agresif seyirli ve prognozu kötüdür.

2.7.5. Skuamöz Hücreli Karsinom

Prognozları kötü olmasına karşın nadir görülürler. Serviksin skuamöz epiteline invaze olmadığının gösterilmesi primer orjininin endometriyum olduğunu kesin olarak gösterir. Skuamöz karsinom; kronik inflamasyon, servikal stenoz ve piyometra ile ilişkilidir.

2.7.6. Mikst Tip EK

En az iki tipin kombinasyonu şeklinde görülebilen; tip 1 ve tip 2 karsinomların birleşimini ifade eden EK'nin mikst tip olarak değerlendirilmesi için; tümörü oluşturan komponentlerden birinin tüm tümöre oranı en az yüzde 10 olmalıdır.

2.7.7. Andifferensiye Karsinom: Diferensiasyon göstermeyen, çok nadir görülen, kötü prognozlu olan bu tümörlerde; epitel hücrelerinin herhangi bir spesifik patern oluşturmada solid tabakada yayılımı izlenir. (38).

2.8. Yayılım

Tip 1 EK'ler; direk/lokal yayılım, lenfojen ve hematojen yayılım ve intraperitoneal direk yayılım ile çevre dokulara ve vücuda yayılım gösterirken; Tip 2 EK'lerden seröz ve berrak hücreli karsinomlar, tıpkı epiteliyal over kanserleri gibi ekstrauterin metastaza yatkındır. EK'lerin tanı anında uterus dışına yayılım oranı %12 olarak bilinsede; %50' si endometriyuma sınırlı, %26' sı yüzeyel olarak, %12' si ise derin myometrial invazyon gösterir.

2.8.1. Direk/lokal Yayılım

Tümörün komşu organ ve dokulara doğrudan geçişi olan, en sık görülen invazyon şeklidir. Endometriyal kaviteye doğru büyüme eğilimi gösteren iyi diferansiye

tümörlerin aksine; kötü diferansiye tümörler, serozaya doğru myometriyum invazyonu yaparak büyümeye meyillidirler.

2.8.2. Lenfojen Yayılım

Uterus oldukça kompleks bir lenfatik drenaj sistemine sahiptir. Lenf nodu metastazı ile; tümör grade'inde artış, vasküler invazyon, derin myometrial invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği ve servikal tutulum arasında korelasyon izlenir. Yayılım sıklıkla pelvik lenf nodları ile paraaortik ve inguinal lenf nodlarına olur. Lenfatik metastazlar tümörün kaynakladığı uterus lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterebilmektedir. Fundusdaki tümörlerde, tümöral yayılım infundibulopelvik ligamentten eksternal iliak lenf nodlarına ve direkt paraaortik lenf nodlarına olabilir. Uterus orta ve alt kısım lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler aracılığıyla eksternal ve internal iliaklara ve obturator lenf nodlarına döküldüğü için; tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına ulaşır. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %60' ında paraaortik lenf nodu tutulumu da görülse de pelvik lenf nodları tutulumu olmaksızın paraaortik lenf nodu tutulumu oldukça nadirdir.

2.8.3. Hematojen Yayılım

Genellikle hastalığın ileri dönemlerinde en sık akciğere (%8.4) olmakla birlikte, karaciğer, beyin ve kemiğe hematojen yayılım görülebilir.

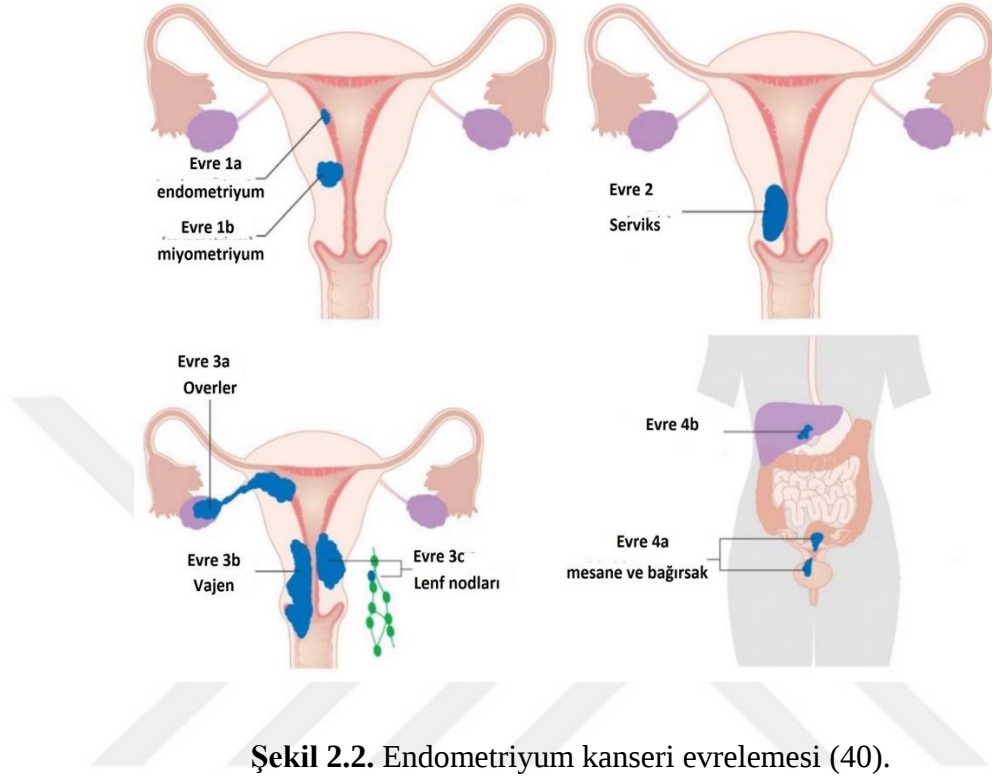
2.8.4. Transtubal/Peritoneal Yayılım

Periton boşluğuna tümör hücrelerinin tubalardan direk yayılımı düşünülse de tubal ligasyonu mevcut olan hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir. Tümörün serozaya ulaşp, serozayı perfore ederek de peritona ulaşmış olabilir. İntraabdominal yayılım; seröz tip EK veya adnekslere metastaz gibi yüksek riskli durum varlığında saptanmaktadır (38).

2.9. Endometriyum Kanserinin Cerrahi Evrelemesi

EK'de, FIGO 2009 evreleme sistemi kullanılmaktadır. Uygun insizyonla başlanılan operasyonda; abdomen ve pelvisin dikkatli eksplorasyonu, total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve intraoperatif frozen sonucuna göre gerekliyse pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkarılması, şüpheli tüm odaklardan biyopsi alınması

gerekir (39). Operasyon sonrası uterus materyali kesilerek tümör büyüklüğü, myometriyal invazyon varlığı ve derinliği ile servikal yayılım varlığı detaylıca incelenmeli; hastalık evresi belirlenmelidir.



Şekil 2.2. Endometriyum kanseri evrelemesi (40).

❖ Evre I; Uterus korpusuyla sınırlı olan EK'yi yansıtır.

*Evre IA (myometriyal invazyonun olmaması veya %50'den daha az olması) ve

*Evre IB (myometriyal invazyonun %50'sine eşit veya daha fazla olması)

❖ Evre II; Servikal stromaya invaze olan, ancak uterus dışına taşmayan tümörler olarak tanımlanır.

❖ Evre III, uterus ötesine yayılan, ancak gerçek pelvisin dışına yayılmayan tümörleri temsil eder.

*Evre IIIA (uterus serozasını ve/veya adneksi invaze eder),

*Evre IIIB (parametrium ve/veya vajinal tutulum) ve

*Evre IIIC1 (pozitif pelvik lenf nodları) ve Evre III C2 (pozitif paraaortik lenf nodları) olarak ayrılırlar.

❖ Evre IV ise;

*Evre IVA, mesaneye veya bağırsağa uzanan tümörleri ve

*Uzak metastazları olan Evre IVB tümörlerini içerir.

2.10. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler

2.10.1. Tümör Çapı

Çok değişkenli analizlerde tümör büyüklüğü bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirilmektedir. Tümör çapı<2cm olanlarda 5 yıllık sağkalım %98 iken, >2cm olan hastalarda %84'tür. Bu oran uterin kaviteyi kaplayan büyük tümörü olan hastalarda %64 olarak saptanmıştır (41).

2.10.2. Histopatolojik Tip

EK'li hastalar arasında en sık görülen histolojik tip; endometrioid adenokarsinomdur (%86,4). Bu hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %80-90'lara varmaktadır. Artmış nüks ve uzak metastaz riski taşıyan endometrioid dışındaki histolojik tip EK'ler, tüm EK'lerinin %10'unu oluşturur. Şeffaf hücreli tümörler ve seröz komponentle birlikte olan papiller tümörler daha kötü prognoza sahiptirler. Evre 1 clear cell tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %44 olarak bulunmuştur (41)

2.10.3. Histolojik Grade

Prognoz üzerinde kesin etkili bir faktör olarak kabul edilir. Grade 3 tümör varlığında rekürrens saptanma riski, grade 1 ve 2 hastalık grubuna göre beş kat fazladır. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım (DFS) oranları grade I, grade II ve grade III hastalıklarda sırasıyla; %92, %86 ve %64' tür (41).

2.10.4. Myometrial İnvazyon Varlığı ve Derinliği

Operasyonda lenf nodu diseksiyonuna karar verilmesinde myometrial invazyon yüzdesi ana faktörlerdendir. Sağkalımı etkileyen en önemli unsur ise tümörün myometriumdaki ilerleyişinin uterus serozasına olan mesafesidir. İnvazyon yüzdesi arttıkça; nüks ve mortalite riski artarken, genel sağkalım (OS) azalmaktadır.

2.10.5. Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu

EK için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen LVSI; erken evre EK'lerin yaklaşık %15' inde görülür. Ayrıca bu oran myometriyal invazyon yüzdesi ve hastalık grade'ine paralel olarak artış göstermektedir. LVSI pozitif olan olgularda 5 yıllık OS %64.5 iken, negatif olan olgularda bu oran %83 olarak saptanmıştır (41).

2.10.6. Serviks-İstmus Yayılımı

Tümörün uterustaki lokalizasyonu prognostik açıdan önem arz eder. Uterin istmus veya serviks tutulumu olan olgular; yüksek gradeli, büyük tümör çaplı ve derin myometriyal invazyonlu olmaya meyillidir. Bu durum; ekstrauterin yayılımında, lenf nodu metastazı ve rekürrens riskinde artış meydana getirmektedir.

2.10.7. Hormonal Reseptör Varlığı ve Türü

Yapılan çalışmalarda hormon reseptör pozitifliğinin EK'li hücrelerin diferansiyasyonunda rol oynamak koşuluyla prognoz üzerine bağımsız etkisi gösterilmiştir. Tek veya her iki reseptör pozitif olan olgularda OS süreleri; negatif olan olgulara oranla uzun olarak bulunmuştur. Östrojen reseptörünün OS üzerine etkisi progesteron reseptör düzeyine kıyasla daha azdır (41).

2.10.8. Yaş

EK'de bağımsız bir prognostik belirteçtir. Genç hasta gurubunda iyi prognoza sahipken; ileri yaş hasta gurubunda, artmış rekürrens riski, artmış grade III hastalık sıklığı ve endometrioid dışı histolojik tiplerin sık olması nedeniyle prognoz kötüdür. <50 yaş hastalarda sıklıkla rekürrens görülmezken, 50-75 yaş arası hastalarda ve >75 yaş hastalarda sırasıyla %12 ve %33 oranında rekürrens gözlenmiştir.

2.10.9. Adneks Tutulumu

Erken evre hastaların yaklaşık %10' unda patolojik düzeyde adneksiyal metastazlar vardır. Adneksiyel tutulum bağımsız bir prognostik faktör olarak düşünülmemektedir. Adneks tutulumu mevcut olan hastaların %60' ında peritonda malign hücreler saptanırken, bu hastalarda rekürrens riski yüzde 14'ten yüzde 38'e yükselmektedir.

2.10.10. Periton Sitoloji Pozitifliği

Ekstrauterin yayılmış tümörlerde pozitif periton sitolojisi saptansa da tek başına varlığı tedavi gerektirmez. Çünkü OS üzerine olumsuz etkisi ancak ekstrauterin tutulumunda mevcut olup, uterusu sınırlı tümörlerde etkisizdir.

2.10.11. Lenf Düğümü Metastazı

Uterusun orta ve alt kısımlarının lenf drenajı, broad ligament aracılığıyla pelvik lenf nodlarına giderken, endometriyumun lenfatik drenajı ise; fundustan başlayarak ovarian ligament içinden subovarian pleksuslara gider buradan da hem eksternal iliak hem de paraaortik lenf nodlarına dökülür. Bu nedenle lenf nodu metastazı erken evre EK'de en önemli prognostik belirteçtir. 5 yıllık OS oranı lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastalarda sırasıyla; %54 ve %90'dır. Evre I ve evre II EK'de pelvik tutulum %9, paraaortik tutulum ise %5-6 oranındadır. İzole paraaortik tutulumu oldukça az olsa da pelvik lenf nodu yayılımı olan hastaların %60' ında paraaortik lenf nodu tutulumu da görülmektedir. Pelvik lenf nodu tutulumu olan hastalarda rekürrens oranı tutulum olmayanlara göre %10.5'ten %56'ya çıkmaktadır. Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından paraaortik lenf nodu tutulumunun hastalık prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğu bildirilmiştir.

2.10.12. Genetik ve Moleküler Tümör Belirteçleri

%20 hastada papiller seröz tip, ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkili olan p53 tümör süpresör gen mutasyonu mevcuttur. K-ras onkojenindeki mutasyonlar EK'li hastaların %10-20'sinde tespit edilmiş ve bu mutasyonun varlığı kötü prognoza sebep olan bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

2.11. Tedavi

2.11.1. Cerrahi Tedavi

EK'nin standart cerrahi tedavisi; total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomiden oluşur. Ekstrauterin yayılım şüphesi olanlarda ise bu temel protokole; pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi ile omentum biyopsisi veya omentektomi de eklenir (42,43). Bu cerrahi yaklaşımla birlikte patolojik inceleme ile detaylıca yapılabilecek ve prognostik parametrelere göre belirlenen risk grubundaki hastalara uygun adjuvan tedavi belirlenebilecektir. Epitelyal over kanseri gibi peritona implant

eğilimi sık görülen; seröz ve şeffaf hücreli EK tiplerinde omentum normal görünümde olsa dahi bu hastalarda cerrahi prosedüre omentektomi mutlak eklenmelidir (44). EK'li hastaların yüzde beşinden az görülse de ameliyat öncesi ekstrauterin yayılım saptanan veya intraoperatif gross patoloji tespit edilen hastalarda; geride tümör kalmayacak şekilde cerrahi sitoredüksiyon (debulking) yapılmalıdır. İleri evre EK'li hastalarda oldukça nadir uygulanan bir diğer tedavi yaklaşımı; interval sitoredüksiyon ve neoadjuvan kemoterapidir. Bu protokol primer cerrahiyle benzer DFS ve OS oranları sunar ve optimal cerrahi rezeksiyon şansını artırır, ameliyat süresini kısaltır (45).

EK'li hasta popülasyonu genellikle diyabet, HT ve koroner kalp hastalığı gibi komorbid hastalıklara sahip olan; yaşlı ve obez hastalardan oluştuğu için perioperatif komplikasyon riski oldukça yüksektir. Bu nedenle gereksiz cerrahiden kaçınılmalı, özellikle de lenf nodu diseksiyonu yapılacak hastalar özenle seçilmelidir (46). Klinik olarak erken evre hastalığa sahip hastalara tam cerrahi evreleme uygulandığında; hastaların %20'sinde cerrahi ileri evre hastalık tespit edilir. Bu hastalarda %10 oranında lenf nodu yayılımı saptanır. Tam bir cerrahi yapılması için; cerrah ve patolog tarafından intraoperatif değerlendirme gerekir (47).

Lenf nodu metastazı belirlemede preoperatif görüntülemenin rolü kısıtlıdır. Ancak metastatik lenf nodlarının sadece %10'u palpe edilebildiği için intraoperatif palpasyonun da yalancı pozitif veya negatif sonuçları mevcut olabilir. Bu nedenle lenf nodu yayılımının; erken evre hastalıkta düşük riskli olsa da PPLND sonrası yapılan histopatolojik inceleme ile kesin olarak tanısı konulabilir (48,49). Yapılan retrospektif çalışmalarda cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısının fazlalığının EK'li hastalar için; metastatik lenf nodlarını yakalama oranını artırdığı, evre tespitinin daha net yapılmasına olanak sağladığı, daha doğru adjuvan tedavi uygulanmasını ve olası mikrometastazların dahi rezeke edildiğini göstermiştir (50,51). Ancak bazı meta-analizlerde ve prospektif randomize çalışmalarda; DFS veya OS için lenfadenektominin yararlı olmadığı görülmüştür (52,53). Lenf nodu diseksiyonunun uzamış ameliyat süresi, damar hasarı ve buna bağlı hemoraji, alt ekstremitelerde lenfödem, tromboz ve tromboemboli oluşumu gibi bazı ciddi komplikasyonları mevcut olduğu için EK'de selektif lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (52).

Tablo 2.1. Endometrium kanserinde risk grupları (54,55).

Düşük risk	• Evre 1 endometrioid kanser, • Grade 1-2 diferansiyasyon, • ½'den az myometrial invazyon varlığı, • Lenfovasküler invazyon yok
Orta risk	• Evre 1 endometrioid kanser, • Grade 1-2 diferansiyasyon, • ½'ye eşit veya daha fazla myometrial invazyon varlığı, • Lenfovasküler invazyon yok
Yüksek-orta risk	*Evre 1 endometrioid kanser, grade 3 diferansiyasyon, ½'den az myometrial invazyon varlığı *Evre 1 endometrioid kanser, grade 1-2 diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon varlığı
Yüksek risk	*Evre 1 endometrioid kanser, grade 3 diferansiyasyon, ½'ye eşit veya daha fazla myometrial invazyon *Evre 2 EK *Nüks bulunmayan Evre 3 endometrioid kanser, *Endometrioid dışı histolojik tip EK varlığı
İleri risk	*Nüks bulunan Evre 3 EK *Evre 4a EK
Metastatik	*Evre 4b EK

Yapılan geniş bir meta-analize göre; preoperatif endometriyal biyopsi örneklerinde tespit edilen histolojik grade ile operasyon sonrası uterus materyalinde saptanan grade arasında %33 oranında uyumsuzluk tespit edilmiştir. Grade uyumsuzluğu en fazla grade 2 grup hastalıkta saptanmıştır. Klinik için önem arz etmesi ve farklı tedavi modaliteleri gerektirmesi nedeniyle grade 1-2 hastalık ile grade 3 hastalık arasındaki grade uyumsuzluğuna; anlamlı grade uyumsuzluğu denir. Anlamlı grade uyumsuzluğu aynı meta-analizde %8 yüksek grade, %26 düşük grade olarak belirtilmiştir (56).

Lenf nodu metastazı olan hastaların %67'sinde paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut olup bunların; %51'inde pelvik lenf nodları tutulumu eşlik ederken, %16'sında ise izole paraaortik tutulum şeklindedir. Ayrıca paraaortik lenf nodu metastazı saptanan hastaların %77'sinde inferior mezenterik arter üzerinde de tutulum olabileceği için; diseksiyon sırasında PLND'ye ek olarak paraaortik lenf nodları da çıkarılmalı ve diseksiyon sol renal ven seviyesine kadar genişletilmelidir (55).

Benign endikasyon nedeniyle yapılan histerektomi materyallerinin patolojik incelemesi sonucunda EK saptanmışsa bu hastalarda risk faktörlerine göre yaklaşım önerilir. Tümör çapı 2 cm'den küçükse, diferansiyasyon grade 1-2 ise, derin myometrial invazyon ve LVSI mevcut değilse takip önerilmektedir. Sentinel lenf nodu uygulaması klinik erken evre hastalıkta uygulanabilir (57). Bu uygulamada yalancı negatiflik riski düşük iken, duyarlılık ve özgüllük oldukça yüksektir ve metastatik lenf nodlarını yakalama ihtimalini 3 kat artırmaktadır (58). Ancak EK'de sıralı lenf nodu yayılımı mevcut olmaması ve sentinel lenf nodunun lokalizasyonunun hastalara göre değişmesi nedeniyle; Avrupa rehberi sentinel lenf nodu uygulamasını standart olarak kabul etmemektedir (44).

EK çoğunlukla postmenopozal dönem kadınlarda görülse de obezite, PCOS veya genetik risk varlığı durumunda daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Bu hastalarda fertilite koruyucu yaklaşımlar da tedavide düşünülmelidir. Endometrioid tip, grade 1 ve endometriyuma sınırlı hastalık olan hastalarda uygulanan fertilite koruyucu yaklaşım sonucu 5 yıllık DFS>%95 oranındadır. Myometrial invazyon varlığının tespiti için çoğunlukla MR, nadiren de USG tercih edilir. Bu hastalarda progesteron salgılayan rahim içi araç veya çoğunlukla megestrol asetat gibi oral yüksek doz progesteron tercih edilir. 6 aylık periyotlar şeklinde kontrol endometriyal biyopsiler alınır. Onkolojik sonuçlar incelendiğinde bu hastaların %75'inde tam yanıt olsa da ortalama 15 aylık süreçte; %30-40 rekürrens olmakta, hastalığa bağlı mortalite ise %1'den az görülmektedir. Tedaviye yanıt alındığında ise rekürrens riskinde de azalma sağlamak amacıyla hemen gebelik önerilir, Gebe kalamayan hastalarda ise idame progesteron tedavisi başlanmalıdır. Ancak gebelik oranları yalnızca %30-40 oranındadır. Rekürrens riskinin yüksek olması nedeniyle doğum sonrası histerektomi önerilir (44,57,59).

EK'li hastaların %5'ten azı inoperabl olarak kabul edilir ki bunlar; ileri yaşlı, obez ve eşlik eden kalp ve damar hastalıkları mevcut olan hastalardır. Bu hastalarda genellikle brakiterapi ± eksternal pelvik radyoterapi şeklinde uygulanan primer tedavi seçeneği olarak radyoterapi seçilir. Bu hastalarda komorbid hastalıklar nedeni ile EK dışı mortalite riski yaklaşık 3.5 kat daha fazla olsa da, evre 1 hasta grubu için 2 yıllık lokal kontrol oranları %90'dan fazla ancak rekürrens oranları %14'lerdedir (44,57,60). Primer radyoterapi haricinde en sık medroksiprogesteron asetat veya megestrol asetat olmak üzere progesteronlu hormon tedavileri de tercih edilebilir. Bu tedavinin etkinliği grade 1- 2 endometrioid tip tümörlerde daha fazladır (44). Medroksiprogesteron asetata

yanıt oranları grade 1, 2 ve 3 hastalıklarda sırasıyla %37, %23 ve %9 civarındadır. Bu durum hormonal tedaviye cevabın grade arttıkça azaldığını göstermektedir (59). Östrojen-progesteron reseptörü pozitif olan tümörlerde tedaviye yanıt oranları %25-37, östrojen-progesteron reseptör negatifliğinde ise tedaviye yanıt oranı yalnızca %7-8 olarak bulunmuştur (61,62). Lenf nodu diseksiyonu gerektirmeyen erken evre ve abdominal cerrahiyi tolere edemeyecek hastalarda vajinal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi de uygulanabilir (44).

2.11.2. Endometriyum Kanserinde Adjuvan Tedavi Modaliteleri

EK'li hastaların büyük çoğunluğunda rekürrens riski düşüktür ve cerrahi tedavi yeterlidir. Hastalığın cerrahi evresi, hasta yaşı (>60 yaş), grade'i, histolojik alt tipi, LVSI varlığı, myometrial invazyon derinliği gibi prognostik faktörler ile belirlenen rekürrens riski yüksek olan hastalarda adjuvan tedavi gerekmektedir (44, 57). Adjuvan tedavi modaliteleri; risk gruplarına göre tek başına veya kombine olarak kullanılan radyoterapi ve kemoterapiden oluşur. Adjuvan radyoterapinin uzak rekürrensler üzerinde etkisi olmasa da lokal ve bölgesel rekürrensleri azaltıcı etkisi mevcuttur. Uzak rekürrens riski olan hastalarda kemoterapi endikasyonu gündeme gelmektedir. Radyoterapi; eksternal pelvik radyoterapi, paraaortik bölgeyi de kapsayan genişletilmiş alan radyoterapisi veya vajinal brakiterapi şeklinde uygulanırken, kemoterapi için en sık; paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu 3 hafta arayla verilen toplam 6 kür şeklinde uygulanır (57,63,64).

2.11.3. Endometriyum Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

EK'li hastaların genelinde prognoz çok iyi olduğu için bu hastalar uzun yıllar boyunca dikkatle takip edilmeli ve takipte temel amaç olası nüks gelişimini erken tespit etmek olmalıdır (65). Tedavi sonlandıktan sonraki ilk 2-3 yıl olası nüks açısından en riskli dönemdir. Tanı anında 60 yaş üzerinde olan hastalar, LVSI pozitif olanlar, myometrial invazyon derinliği fazla olanlar ve ilk tanı anında evre 3-4 hastalığı olanlar; rekürrens riski en yüksek olan hasta grubudur (57,66). Hasta takibinde genel olarak ilk 2-3 yıl; 3 ila 6 ayda bir, sonrasında ise 6 ila 12 ayda bir olmak üzere semptomların sorgulanması ve detaylı muayene önerilir. Sadece nüks ihtimali yüksek olan hastalarda görüntüleme istenmeli, ayrıca tüm hastalar nüks semptomları açısından detaylı bilgilendirilmeli ve bu semptomlar gelişirse kliniğe başvurmaları anlatılmalıdır (57).

Vajinal smear sitolojisinin; rekürrenslerin saptanmasında faydalı olmaması nedeniyle takipte kullanımı önerilmez (67).

2.11.4. Endometriyum Kanserinde Rekürrens

Evre 1 ve 2 EK'de %15, evre 3-4 hastalıkta ise %50'ye varan oranlarda rekürrens beklenmektedir (68). Rekürrens hastalığın yarısından fazlası tanı anından itibaren ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkarken, %75 kadarı ise ilk 3 yıl içinde ortaya çıkar. Sadece standart cerrahi uygulanan hastalarda rekürrenslerin %50'den fazlası vajinal ve/veya pelvik bölgede meydana gelirken; cerrahi ve radyoterapinin kombine kullanıldığı hastalarda rekürrenslerin yaklaşık %70'i pelvis dışında meydana gelir. Sıklık sırasına göre; akciğer, batin, paraaortik, inguinal, supraklavikular lenf nodları, beyin, karaciğer ve kemikte rekürrens görülür (69,70). Myometrial invazyon derinliği hematojen rekürrens riskini artırırken, LVSI varlığı ve grade III hastalık; vajinal rekürrens açısından risk taşımaktadır. Peritoneal rekürrens riski evre 4 hastalıkta yüksek iken; lenf nodları tutulumu, servikal tutulum, peritoneal sitoloji pozitifliği ve endometrioid tip dışındaki histolojik alt tiplerin varlığı gibi risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası varsa evre 2 ve 3 hastalıkta da bu nüks riski fazladır (71,72).

Rekürrens gelişen hastaların %30'u asemptomatik olup, rutin takip muayeneleri veya görüntüleme metodlarıyla nüks saptanır. Semptomatik olan hastaların %70'inde ise; ağrı (karında, pelviste, bel veya kalçada), kanama (vajinal, üriner veya rektal), öksürük, dispne, karında veya bacaklarda şişlik, iştahsızlık ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. Diğer bölgelerdeki nükslerin %90'ında nüks bölgesi ile ilişkili semptomlar saptanırken, akciğer metastazı mevcut olan hastaların yarısı asemptomatiktir (57,73). İzole vajinal nüks varlığında, pelvik rekürrens veya uzak metastaz varlığında prognozlar değişken olup; bu hastalarda 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %70, %8 ve %14'tür (74,75). Rekürren hastalıkta tedavi yaklaşımı rekürrens yerine ve paternine bağlıdır. İzole vajinal nüks gelişen hastalarda uzak metastaz varlığı; alt-üst abdomen BT + toraks BT veya PET-BT gibi görüntüleme yöntemleriyle araştırıldıktan sonra cerrahi tercih edilebilir (57,76). İzole akciğer metastazlarında da cerrahi kullanılabilir. Daha önce radyoterapi almış hastalarda izole santral pelvik rekürrens nadir olsa da seçili hasta grubunda pelvik radyoterapi uygulanabilir (77). Abdominal rekürrens varlığında abdominal sitoredüksiyon komplet rezeksiyon mümkün olan hastalarda uygulanabilir (78).

Öncesinde radyoterapi uygulanmayan ve izole lokal-bölgesel nüks meydana gelen hastalarda radyoterapi en uygun tedavi yaklaşımıdır. Radyoterapi öncesi uzak metastaz olmadığını göstermek için uygun görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (57). Eksternal radyoterapi ve sonrasında uygulanan pelvik brakiterapi ile izole vajinal nükslerde komplet remisyon oranları %40-80'lere kadar çıkmaktadır (79). İleri evre hastalıkta olduğu gibi rekürrens hastalıkta da standart kemoterapi; paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur. Sekonder tedavide ise tek ajanlı uygulamalarda en etkili ilaç paklitaksel olup; cevap oranları %4-27 arasındadır (44,80).

Asemptomatik rekürrensi olan hastalarda, pozitif hormon reseptör varlığı ve düşük grade söz konusu ise en uygun tedavi yaklaşımı; megestrol asetat veya medroksiprogesteron asetat ile uygulanan hormonal tedavidir. Optimal yanıt elde etmek için tedavi en az 2-3 ay uygulanmalı ve hastalık stabil olduğu müddetçe tedaviye devam edildiğinde yanıt oranları yüzde 15 ila 25'lere varmaktadır (57,81). Hormonal tedaviye yanıtın olmadığı hastalarda ise kemoterapi başlanmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onam alındı (26.04.2022 tarih ve 2022/3087 karar sayısı). Araştırmacılar araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (2013'te eklenen iyileştirmeler dahil) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nca; 51748 sayılı genelge eki olarak 29 Aralık 1995 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu' na uymayı taahhüt etti. Bu tez çalışmasına İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.01.2011- 31.12.2022 tarihleri arasında erken evre (Ia, Ib, II) endometrium kanseri tanısı alan ve çalışma kriterlerine uygun tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 2009 FIGO evre I veya evre II endometriyum kanseri olan hastalar
- Primer endometriyal adenokarsinom tanısının histopatolojik olarak doğrulanmış olması

3.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- Endometriod tip dışındaki diğer tümör tiplerinin varlığı
- Daha önce kanser teşhisi öyküsü olması
- Bilinen başka bir primer tümör varlığı

Başlangıçta, EK için cerrahi evreleme uygulanan tüm hastaların kayıtları gözden geçirildi ve demografik, klinik ve patolojik veriler toplandı. Klinik ve patolojik değişkenler arasında hasta yaşı, BMI, gravida, parite, aile öyküsü, sistemik hastalık varlığı, menopoz durumu, tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, preop Ca-125 değeri, patolojik grade, stage, LVI varlığı, yapılan operasyon türü, adjuvan tedavi modaliteleri (kemoterapi, eksternal radyoterapi, brakiterapi) ve takip bilgileri (ilk tanı-son takip tarihleri, nüks varlığı, nüks tarihi, rekürrens bölgesi) ile ilgili parametreler kaydedildi.

Nüks süresi operasyon tarihinden itibaren yeni tümör saptanana kadar geçen süre ve nükslü izlem süresi ise nüks saptandıktan sonra son poliklinik kontrolü veya ölüme

kadar geçen süre olarak hesaplandı. Toplam sağkalım; patolojik tanı tarihinden günümüze kadar olan süre veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Sağkalım süreleri ay olarak hesaplandı. Berrak hücreli karsinomu, papiller seröz karsinomu veya uterus karsinosarkomu olan hastalar; FIGO evre III–IV veya eşzamanlı veya metakron karsinom öyküsü olan hastalar dışlandı. Her hasta için ilk tanı endometriyal biyopsi ile konuldu. Jinekolojik onkoloji operasyonlarında deneyimli cerrahi ekip tarafından uygun cerrahi evreleme yapıldı ve histopatolojik analiz, jinekolojik olguları değerlendirmede deneyimli patologlar tarafından yapıldı.

3.3. Cerrahi Tedavi

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan tüm hastalara cerrahi olarak total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) operasyonu uygulandı. Uterus çıkarıldıktan sonra, ameliyata göre hastaları risk alt gruplarına ayırmak için cerrahi spesmen *frozen section* analizine gönderildi. Lenf nodu metastazı için yüksek risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak lenf nodu diseksiyonu uygulandı. *Frozen section*'da myometrial invazyonun %50'sinden daha azıyla grade 1 veya 2 lezyon gösteren hastalar düşük riskli kabul edildi. *Frozen section* grade 3 veya derin invaziv bir lezyon (>%50 myometrial invazyon) gösteriyorsa, hasta yüksek riskli kabul edildi. Yüksek riskli tüm hastalara ise ek olarak omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi operasyonu cerrahi prosedüre eklendi.

Lokal nüksü önlemek için total histerektomi işlemi sırasında kardinal bağlar ve vajinal duvarın üst 1.5-2.0 cm'lik kısmı çıkarıldı. Pelvik lenf nodu diseksiyonu sağ ve sol *common* iliak, eksternal iliak, supra-inguinal, internal iliak, obturator, sakral ve parametrial lenf nodlarını içerecek şekilde uygulandı. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu ise aort bifurkasyonundan renal venlere kadar olan lenf nodlarını içerecek şekilde yapıldı. Omentektomi işlemi, transvers kolonun altında infrakolik omentektomi şeklinde uygulandı.

Histerektomi örneklerinin ve eksize edilen omentum ve tüm lenf nodlarının histopatolojisi, tümör evreleme ve derecelendirme prosedürünün bir parçası olarak yapıldı. Eksize edilen tümörün en büyük çapı ölçüldü ve makroskobik olarak gözlemlenen tümörün en büyük boyutu olarak tanımlandı. Birden fazla lezyon varsa, en büyük lezyonun çapı kaydedildi. Endometrium diffuz olarak etkilenmiş ise, mikroskobik inceleme ile tümör çapı yaklaşık olarak belirlendi. Myometrial invazyon

yüzdesi, myometrial invazyonun en derin noktasının aynı düzlemdeki toplam uterin duvar kalınlığına bölümü olarak tanımlandı. LVI endotelial hücrelerle kaplı bir vasküler veya lenfatik boşluk içinde tümör hücreleri görülmesi olarak kabul edildi. Tümör histolojisi, derecesi ve evresi, WHO ve FIGO sınıflandırmalarına göre histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.4. Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi kullanma kararı, endometriyal karsinomda postoperatif radyoterapi kullanımına ilişkin güncel kriterlere göre verilmiştir (82). Eksternal radyoterapi lineer hızlandırıcı ve kobalt-60 (Co-60) makinesi ile uygulandı. Brakiterapi yüksek doz oranlı (HDR) Nucletron sistemi ile uygulandı. Eksternal radyoterapi alanı, L5-S1 seviyesinden obturator foramenin alt kısmına kadar uzanan tüm pelvik bölgeye ve bilateral bölgesel lenfatik sistemi içerecek şekilde kemik yapıların lateral kenarlarının 1-2 cm ötesine uzanırken, brakiterapi alanı ise hastalarda radyoterapi bölgesinin ön sınırı simfizis pubisin önünü içerecek ve orta sakrum seviyesinde arka sınırı ile iskiyal tüberozitenin alt kısmına kadar uzanacak şekilde uygulandı. Brakiterapi, vajinanın proksimal yarısını kaplayan referans izodoz ile bir vajinal silindir kullanılarak uygulandı. Radyasyon dozu, silindirin yüzeyinden 5 mm mesafede uygulandı. Adjuvan radyoterapi ameliyattan sonraki sekiz hafta içinde başladı.

3.5. Kemoterapi

Genellikle erken evre EK adjuvan tedavisinde kemoterapi tercih edilmese de postoperatif dönemde yapılan ve alanında uzman medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve patoloji uzmanlarının katılımıyla oluşturulmuş jinekolojik onkoloji konseyinde yüksek riskli hastalarda bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi (tümör çapı, histolojik grade, myometrial invazyon ve lenfovasküler invazyon durumu göz önüne alınarak) sonucu kemoterapi alması kararlaştırılan hastalara adjuvan 3-6 kür paklitaksel, karboplatin, doksorubisin veya sisplatin içeren kombine kemoterapi rejimi başladı.

3.6. İstatistik

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-max) ve sayı (yüzde) ile özetlendi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Bağımsız örneklerde t testi (Independent Samples t-Test), Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Kesin Ki-Kare testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Hastalıksız sağkalım,

metastaz kanıtı veya herhangi bir ölüm nedeni olmaması olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) ve Genel Sağkalım (OS), ameliyat tarihinden itibaren tahmin edildi. CA125, myometriyal invazyon, stage, LVI, patolojik grade, kemoterapi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi faktörleri; DFS, OS ve nüks üzerindeki etkileri açısından değerlendirildi. Her spesifik faktörün DFS, OS ve nüks üzerindeki etkisi tek değişkenli analiz ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.02.2011-31.12.2022 tarihleri arasında jinekoloji polikliniğinde endometriyal biyopsi sonucunda endometrium kanseri tanısı alan ve postoperatif histopatolojik konfirmasyonu yapılan 385 EK hastası olduğu saptandı. Bu hastalardan 128 hasta ileri evre EK olarak değerlendirilir iken 16 hastanın postoperatif takip ve sonuçlarına ulaşamadı. Çalışma kriterlerine uygun erken evre EK olarak değerlendirilen ve tüm kayıtlarına ulaşılabilen 241 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4.1 çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özelliklerini göstermektedir. Hastaların ortalama yaşı 57 olup (en düşük: 34 -en yüksek: 86), 181 hastada (%75.10) evre Ia, 47 hastada (%19.50) evre Ib ve 13 hastada (%5.40) ise evre II endometriyal kanser saptandı. Çalışma kohortunun histolojik grade parametresine göre dağılımı göz önüne alındığında 108 hastada (%44.82) grade I tümör, 94 hastada (%39.00) grade II tümör ve 39 hastada (%16.18) ise grade III tümör olduğu görüldü. Çalışma kohortunun histolojik dereceye göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterildi. 60 hastada (%24.9) myometriyal invazyon saptanırken, 41 hastada (%17.01) lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) varlığı izlendi.

Tedavi yöntemlerine bakıldığında 40 hastaya (%16,60) postoperatif dönemde ortalama 4860 cGy dozda (en küçük: 3430– en büyük: 14020 cGy) adjuvan eksternal pelvik radyoterapi uygulandığı, 40 hastaya (%16,60) ise ortalama 1800 cGy dozda (en küçük: 1200–en büyük: 3600 cGy) adjuvan vajinal brakiterapi uygulandığı görüldü. Adjuvan kemoterapi alan 19 hastanın (%7,88) ise 17'sinin (%7.05) paklitaksel+karboplatin kombinasyonu ve 2'sinin (%0,83) ise sisplatin+doksorubisin kombinasyonu aldığı izlendi. Çalışma kohortundaki hastaların ortalama izlem süresi 75 ay (en küçük: 2- en büyük: 141) iken 11 hastada (%4.56) tümör nüksü saptandı. Tümör nüksü görülen vakaların nüks lokalizasyonları incelendiğinde 4 (%1.66)'ünde abdominal bölgede, 6 (%2.49)'sında pelvik bölgede, vakaların 1 (%0.41)'inde ise lenf nodu bölgesinde nüks olduğu görüldü. Veri analizi sırasında hastaların %92.12'si hayattayken, %7.88'inde ise mortalite geliştiği saptandı.

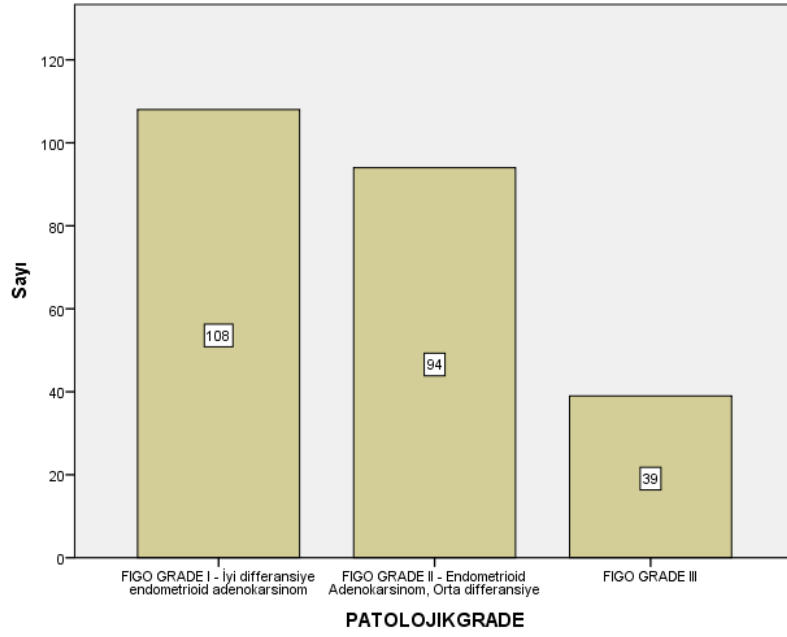
Tablo 4.1. Çalışma kohortunun demografik ve klinik verileri

		Erken evre endometrium kanseri (n=241)
Değişken		
Yaş (yıl)*		57 (34-86)
Gravida**		4.12±2.76
Parite*		3 (0-12)
Dilatasyon küretaj*		0 (0-3)
Abort*		0 (0-8)
Kilo (kg)**		84.9±13.58
Boy (cm)**		163.8±6.99
BMI (kg/m ²)**		31.85±6.07
Menopoz durumu***	Premenopoz	70 (29.05%)
	Postmenopoz	171 (70.95%)
Ailede kanser öyküsü***	Yok	166 (68.87%)
	Var	75 (31.13%)
Sigara***	İçmiyor	227 (94.21%)
	İçiyor	10 (4.14%)
	Bırakmış	4 (1.65%)
Ek hastalık***	Yok	90 (37.34%)
	HT	55 (22.82%)
	DM	71 (29.46%)
	Tiroid	9 (3.73%)
	Kalp	5 (2.07%)
	Astım	8 (3.32%)
	Karaciğer Hastalıkları	3 (1.24%)
Ca125 (U/mL)*		12.8 (2.7-273)
Tümör çapı (cm)*		3 (0.1-10)
Evre***	1a	181 (75.10%)
	1b	47 (19.50%)
	2	13 (5.40%)
Grade***	I	108 (44.82%)
	II	94 (39.00%)
	III	39 (16.18%)
Myometrial invazyon***	<1/2	181 (75.1%)
	>1/2	60 (24.9%)
LVSI***	Yok	200 (82.99%)
	Var	41 (17.01%)
Cerrahi prosedür***	TAH+BSO	114 (47.30)
	TAH+BSO+PPLND	74 (30.71)
	TAH+BSO+PPLND+omentektomi	53 (21.99)
Adjuvan kemoterapi***		19 (7.88)
Adjuvan kemoterapi rejimi***	Paklitaksel+Karboplatin	17 (7.05)
	Sisplatin+Doksorubisin	2 (0.83)
Kemoterapi kür sayısı**		4.55±1.96
Adjuvan radyoterapi*		80 (33.20)
Adjuvan radyoterapi tipi***	Eksternal radyoterapi	40 (16.60%)
	Brakiterapi	40 (16.60%)
Eksternal pelvik radyoterapi toplam doz (cGy)*		4860 (3430-14020)
Brakiterapi toplam doz (cGy)*		1800 (1200-3600)
Eksternal pelvik radyoterapi süresi (gün)*		25 (19-77)
Brakiterapi süresi (gün)*		3 (2-6)
Genel sağ kalım (ay)**		139.609±2.464
Hastalıksız sağ kalım (ay)**		144.093±2.025
İzlem süresi (ay)*		75 (2-141)

Rekürrens***	Nüks Yok	230 (95.44%)
	Nüks Var	11 (4.56%)
Rekürrens yeri***	Yok	230 (95.44%)
	Abdomen	4 (1.66%)
	Pelvik	6 (2.07%)
	Lenf nodu	1 (0.41%)
Mortalite***	Yok	222 (92.12%)
	Var	19 (7.88%)

(VKİ: Vücut kitle indeksi; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; LVI: Lenfovasküler invazyon; TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: Bilateral salpingooferektomi; PPLND: Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu)

*median (en küçük-en büyük), **mean±standart deviasyon, ***n (%)



Şekil 4.1. Çalışma kohortundaki hastaların histolojik grade'e göre dağılımı

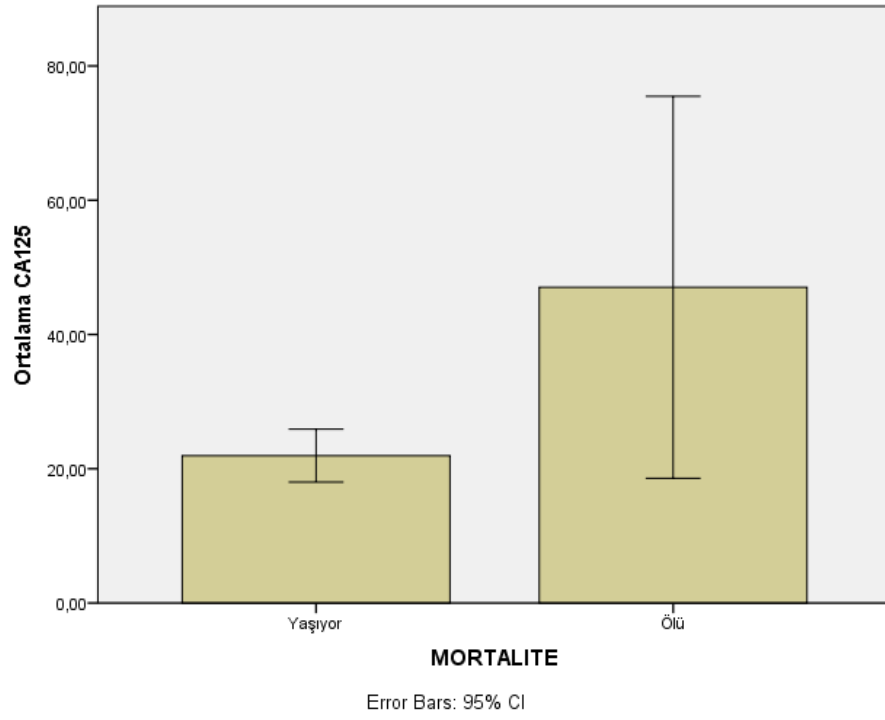
Bu tez çalışmasında sağkalım üzerine demografik ve klinik faktörlerin etkisi araştırıldı. Gravida, parite, serum CA-125 seviyeleri ve histolojik grade'in mortalite gelişmeyen hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0.011$, $p=0.047$, $p<0.001$ ve $p=0.029$). Erken evre endometriyal kanserli hastalarda sağ kalıma göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması Tablo 4.2'de verildi. Şekil 4.2, hayatta kalan ve hayatta kalmayan hasta gruplarının CA-125 seviyeleri gösterildi. Adjuvan kemoterapi, adjuvan eksternal pelvik radyoterapi ve adjuvan brakiterapi tipleri açısından sağ kalan ve mortalite gelişen grup arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.651$, $p=0.100$ ve $p=0.531$). Çalışma kohortunun genel sağkalım grafiği Şekil 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.2. Erken evre endometrium kanserli hastalarda sağkalıma göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırması

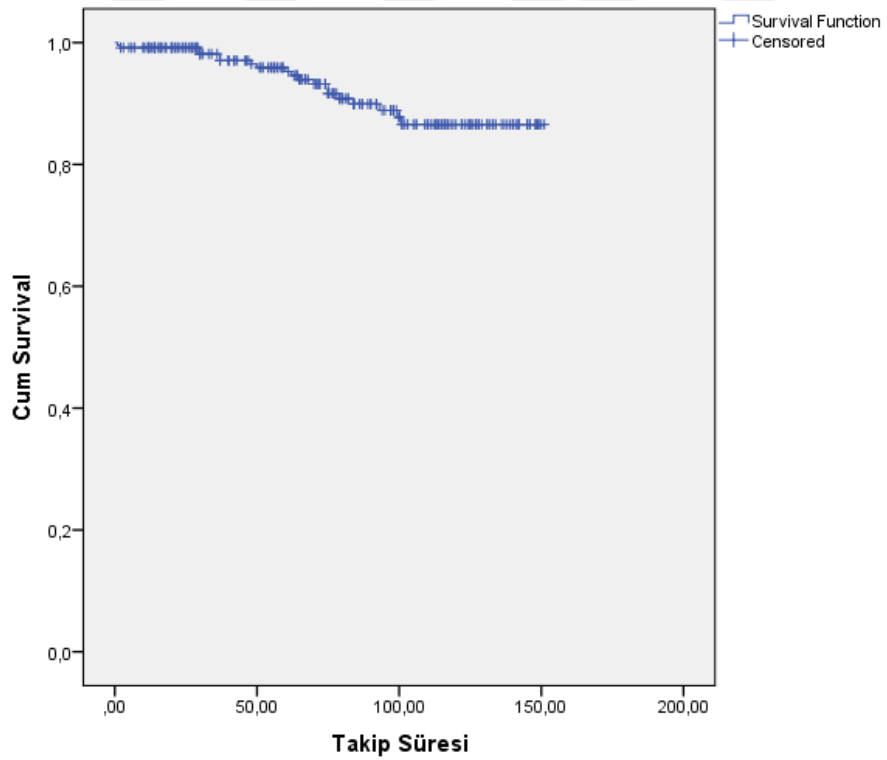
MORTALİTE						p- değeri	
Yaşıyor				Ölü			
Ortalama±SD		Ortanca (Min-Max)		Ortalama±SD			Ortanca (Min-Max)
Yaş (yıl)	57.2±10.09	57(34-86)	61.42±12.03	62(39-82)		0.092	
Gravida	3.97±2.66	4(0-14)	5.79±3.39	6(0-12)		0.011	
Parite	3.08±2.08	3(0-11)	4.53±3.22	4(0-12)		0.047	
Dilatasyon küretaj	0.36±0.75	0(0-3)	0.53±0.7	0(0-2)		0.109	
Abort	0.48±1.05	0(0-8)	0.74±1.05	0(0-4)		0.062	
Kilo (kg)	84.26±13.56	83(54-150)	92.37±11.84	88 (73-113)		0.007	
Boy (cm)	163.58±6.98	164.5(145-179)	166.37±6.78	167 (149-174)		0.076	
BMI (kg/m ²)	31.69±6.05	31.21(19.36-57.16)	33.67±6.16	31.05 (26.06-46.84)		0.156	
CA125 (U/mL)	21.95±29.79	12.45(2.7-230)	47.03±59.01	30.7 (7.94-273)		<0.001	
Tümör çapı (cm)	3.36±1.92	3(0.1-10)	4.24±2.23	4.2 (0.7-9.5)		0.064	
Menopoz durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
	67	95.7%	3	4.3%		0.288	
Ailede Ca öyküsü	Postmenopoz	155	90.6%	16	9.4%		
	Yok	152	91.6%	14	8.4%		0.853
	Var	69	92.0%	6	8.0%		
Ek hastalık	Yok	84	93.3%	6	6.7%		0.669
	Hipertansiyon	51	92.7%	4	7.3%		
	Diyabet	63	88.7%	8	11.3%		
	Tiroid	9	100.0%	0	0.0%		
	Kalp	4	80.0%	1	20.0%		
	Astım	8	100.0%	0	0.0%		
	Karaciğer Hastalıkları	3	100.0%	0	0.0%		
	İçmiyor	210	92.51%	17	7.49%		0.583
	İçiyor	10	100.0%	0	0.0%		
	Bırakmış	4	100.0%	0	0.0%		
Cerrahi prosedür	TAH+BS0	109	95.6%	5	4.4%		0.076
	TAH+BS0+PPLND	64	86.5%	10	13.5%		
	TAH+BS0+PPLND+Omentektomi	49	92.5%	4	7.5%		

Grade	I	105	47.30%	3	15.8%	0.029
	II	83	37.40%	11	57.90%	
	III	34	15.30%	5	26.3%	
Myometrial invazyon	<1/2	170	93.92%	11	6.08%	0.172
	>1/2	52	86.67%	8	13.39%	
LVI	Yok	184	92.0%	16	8.0%	1.000
	Var	38	92.7%	3	7.3%	
Evre	Evre 1a	170	93.9%	11	6.1%	0.136
	Evre 1b	40	85.1%	7	14.9%	
	Evre 2	12	92.3%	1	7.7%	
Kemoterapi	Almamış	205	92.3%	17	7.7%	0.651
	Almış	17	89.5%	2	10.5%	
Adjuvan kemoterapi rejimi	Yok	205	92.3%	17	7.7%	0.764
	Paklitaksel + Karboplatin	15	88.2%	2	11.8%	
Kür sayısı	Sisplatin + Doksorubisin	2	100.0%	0	0.0%	
		4.47±1.37	4(2-6)	5±4.58	6(0-9)	0.543
Eksternal radyoterapi	Almamış	188	93.5%	13	6.5%	0.100
	Almış	34	85.0%	6	15.0%	
Brakiterapi	Almamış	186	92.5%	15	7.5%	0.531
	Almış	36	90.0%	4	10.0%	
Eksternal radyoterapi toplam doz (cGy)						
		4853.87±930.6	4600 (3430-9500)	7136.67±3962.31	4950 (4500-14020)	0.226
Eksternal pelvik radyoterapi süresi (gün)						
		26.61±4.77	25(19-50)	38.67±21.08	27.5(25-77)	0.140
Brakiterapi süresi (gün)						
		4.03±1.32	3(2-6)	2.75±0.5	3(2-3)	0.055
Brakiterapi toplam doz (cGy)						
		2416.67±791.92	1800 (1200-3600)	1650±300	1800 (1200-1800)	0.055

(BMI: Vücut kitle indeksi; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; LVI: Lenfovasküler invazyon; TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: Bilateral salpingo-ooferektomi; PPLND: Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu)



Şekil 4.2. Mortalite gelişen ve gelişmeyen grupların Ca 125 seviyeleri



Şekil 4.3. Çalışma kohortundaki hastalara ait genel sağkalım grafiği

Tümör nüksü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anamnezde artmış dilatasyon ve küretaj oranının ve adjuvan kemoterapi tedavisi almanın tümör nüksü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, $p<0.001$ ve $p=0.046$) (Tablo 4.3). LVI, myometrial invazyon, histolojik grade, adjuvan eksternal pelvik radyoterapi ve adjuvan brakiterapi oranlarında nüks eden ve nüks etmeyen grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.405$, $p=0.062$, $p=0.181$, $p=0.090$, ve $p=0.398$). Çalışma kohortuna ait genel hastalıksız sağkalım grafiği Şekil 4.4'te gösterildi.

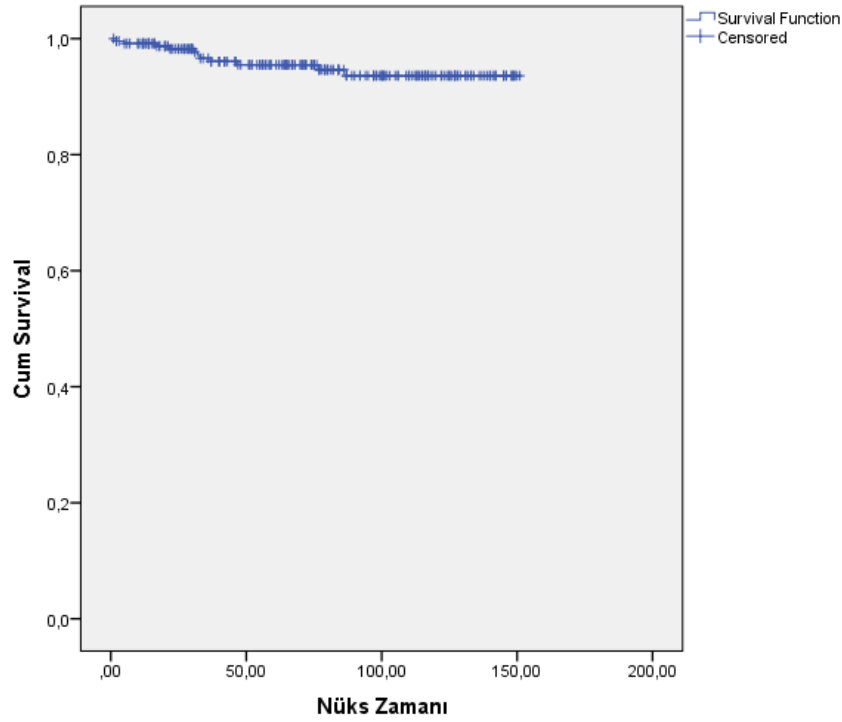


Tablo 4.3. Erken evre endometrium kanserli hastalarda nükse göre demografik ve klinik verilerin karşılaştırması

	Nüks Yok		Nüks		p-değeri
			Nüks Var		
	Ortalama±SD	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ±SD	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	57.4±10.4	57 (34-86)	60.36±7.62	61 (47-72)	0.31
Gravida	4.04±2.74	4 (0-14)	5.73±2.72	6 (2-12)	0.05
Parite	3.13±2.17	3 (0-11)	4.55±2.81	4 (2-12)	0.08
Dilatasyon küretaj	0.35±0.72	0 (0-3)	1±1	1(0-3)	<0.001
Abort	0.51±1.06	0 (0-8)	0.18±0.4	0 (0-1)	0.40
Kilo (kg)	84.7±13.63	84.5 (54-150)	89.09±12.35	89 (68-113)	0.21
Boy (cm)	163.76±6.91	165 (146-179)	164.55±8.99	167(145-174)	0.53
BMI (kg/m ²)	31.79±6.09	31.21 (19.36-57.16)	33.13±5.62	31.05 (26.06-43.76)	0.38
CA125 (U/mL)	23.9±33.89	12.9 (2.7-273)	24.43±26.13	10.7 (2.9-85)	1.00
Tümör çapı (cm)	3.38±1.96	3 (0.1-10)	4.38±1.8	4.2 (1-7.5)	0.06
Menopoz durumu	70	30.4%	0	0.0%	0.067
Postmenopoz	160	69.6%	11	100.0%	
Ailede Ca öyküsü	160	69.9%	6	50.0%	
Var	69	30.1%	6	50.0%	
Ek hastalık	85	37.0%	5	45.5%	0.958
Hipertansiyon	52	22.6%	3	27.3%	
Diyabet	68	29.6%	3	27.3%	
Tiroid	9	3.9%	0	0.0%	
Kalp	5	2.2%	0	0.0%	
Astım	8	3.5%	0	0.0%	
Karaciğer Hastalıkları	3	1.3%	0	0.0%	0.739
İçmiyor	218	96.03%	9	3.97%	
İçiyor	10	100%	0	0.0%	
Bırakmış	4	100%	0	0.0%	
TAH+BS0	109	95.61%	5	4.39%	0.905
TAH+BS0+PPLND	71	95.95%	3	4.05%	
TAH+BS0+PPLND+O mentektomi	50	94.34%	3	5.66%	

Grade	I	106	46.1%	2	18.2%
II	88	38.3%	6	54.5%	0.181
III	36	15.7%	3	27.3%	
Myometrial invazyon	<1/2	176	67.0%	5	36.4%
LVI	1/2>	54	23.5%	6	54.5%
Yok	192	83.5%	8	72.7%	0.405
Var	38	16.5%	3	27.3%	
Evre 1a	175	76.1%	6	54.5%	
Evre 1b	43	18.7%	4	36.4%	0.270
Evre 2	12	5.2%	1	9.1%	
Kemoterapi	Almamış	214	93.0%	8	72.7%
	Almış	16	7.0%	3	27.3%
Adjuvan	Yok	214	93.0%	8	72.7%
kemoterapi rejimi	Paklitaksel+Karboplatin	14	6.1%	3	27.3%
	Sisplatin +Doksorubisin	2	0.9%	0	0.0%
Kür sayısı			6.33±2.52	6 (4-9)	0.170
Eksternal radyoterapi	Almamış	194	84.3%	7	63.6%
	Almış	36	15.7%	4	36.4%
Brakiterapi	Almamış	193	83.9%	8	72.7%
	Almış	37	16.1%	3	27.3%
Eksternal radyoterapi toplam doz (cGy)	5148.18±1829.02	4860 (3430-14020)	5850±2700	4500 (4500-9900)	0.610
Eksternal pelvik radyoterapi süresi (gün)	28.24±9.90	25 (19-77)	31.25±12.50	25 (25-50)	0.810
Brakiterapi süresi (gün)	3.97±1.30	3(2-6)	3.0±0.0	3 (3-3)	0.250
Brakiterapi toplam doz (cGy)	2383.78±806.06	1800 (1200-3600)	1800±0	1800 (1800-1800)	0.250

(BMI: Vücut kitle indeksi; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; LVI: Lenfovasküler invazyon; TAH: Total abdominal histerektomi; BSO: Bilateral salpingooferektomi; PPLND: Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu)

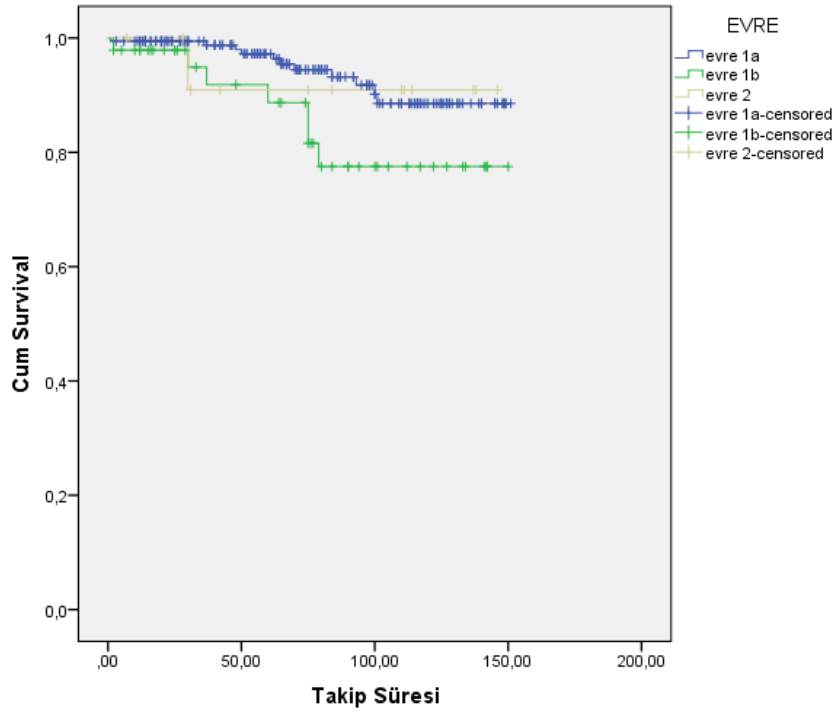


Şekil 4.4. Çalışma kohortundaki hastalara ait hastalıksız sağkalım grafiği

Univariate regresyon analizi sonucunda, artmış serum CA-125 düzeyleri [Hazard ratio (HR), 1.009; 95% CI, 1.003–1.016; $p=0.004$], artmış hastalık evresi (HR, 2.69; %95 CI, 1.009–6.722; $p=0.048$) ve artmış histolojik grade'in (HR, 4.85; %95 CI, 1.35–17.40; $p=0.015$) daha kısa genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu saptandı.

Endometriyal kanser evresine göre OS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4.5'te gösterildi. Multivariate analiz, histolojik grade'in genel sağkalımı bağımsız olarak öngördüğü sonucunu ortaya koydu (HR, 5.942; %95 CI, 1.593–22.158; $p=0.008$) (Tablo 4.4).

Adjuvan eksternal radyoterapi, adjuvan brakiterapi veya adjuvan kemoterapi parametrelerinin multivariate regresyon analizinde iyileştirilmiş OS ile ilişkili olmadığı saptandı (sırasıyla, HR, 3.543; %95 CI, 0.871–14.411; $p=0.077$, HR, 0.637; %95 CI, 0.171–2.373; $p=0.501$ ve HR, 1.912; %95 CI, 0.305–11.967; $p=0.489$).



Şekil 4.5. Endometrial kanser evresine göre genel sağkalım (OS) için Kaplan-Meier Eğrileri

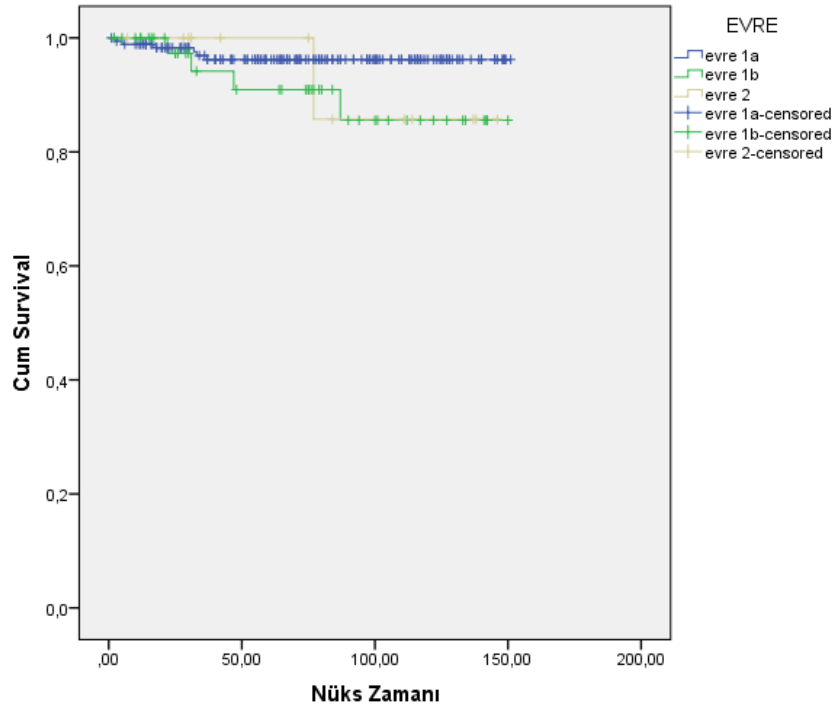
Tablo 4.4. Genel sağkalım (OS) ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi

	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
	HR	%95 Güven Aralığı		p-Değeri	HR	%95 Güven Aralığı		p-Değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır	
CA125	1.009	1.003	1.016	0.004	1.008	0.999	1.017	0.070
MYOMETRİAL İNVAZYON	0.827	0.178	3.83	0.808	0.538	0.110	2.629	0.444
EVRE	2.69	1.009	6.722	0.048	0.759	0.118	4.887	0.772
LVI	1.35	0.39	4.65	0.636	0.595	0.134	2.635	0.494
GRADE	4.85	1.35	17.4	0.015	5.942	1.593	22.158	0.008
KEMOTERAPİ	2.1	0.498	9.46	0.302	1.912	0.305	11.967	0.489
EKSTERNAL RADYOTERAPİ	2.68	1.02	7.07	0.046	3.543	0.871	14.411	0.077
BRAKİTERAPİ	1.28	0.42	3.85	0.663	0.637	0.171	2.373	0.501

(HR: Hazard Ratio; LVI: Lenfovasküler invazyon)

Bununla birlikte univariate regresyon analizi, sadece adjuvan kemoterapi tedavisi almanın (HR, 4.830; %95 GA, 1.487–15.687; p=0.009) daha kısa hastalıksız sağkalım (DFS) ile ilişkili olduğunu gösterdi. Endometrial kanser evresine göre DFS

için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4.6'da sunuldu. Multivariate regresyon analizin sonuçları histolojik grade'in DFS'yi bağımsız olarak öngördüğünü gösterdi (HR, 0.456; %95 GA, 0.060–3.438; p=0.046) (Tablo 4.5). Adjuvan eksternal radyoterapi, adjuvan brakiterapi veya adjuvan kemoterapi parametrelerinin, multivariate regresyon analizinde gelişmiş DFS ile ilişkili olmadığı saptandı (HR, 0.426; %95 CI, 0.051–3.548; p=0.430, HR, 0.778; %95 CI, 0.160–3.793; p=0.756 ve HR, 0.245; %95 GA, 0.038–1.567; p=0.137).



Şekil 4.6. Endometrial kanser evresine göre hastalıksız sağkalım (DFS) için Kaplan-Meier Eğrileri

Tablo 4.5. Hastaliksız sağkalım (DFS) ile ilişkili faktörlerin cox regresyon analizi

	Univariate Analiz				Multivariate Analiz			
	HR	%95 Güven		p-Değeri	HR	%95 Güven		p-Değeri
		Aralığı				Aralığı		
		Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır	
CA125	1.001	0.985	1.018	0.880	0.998	0.979	1.017	0.824
MYOMETRİAL İNVAZYON	0.618	0.069	5.549	0.668	0.476	0.050	4.541	0.519
EVRE	0.421	0.051	3.499	0.423	1.313	0.217	7.936	0.767
LVI	0.422	0.111	1.6	0.205	1.906	0.167	21.710	0.603
GRADE	0.227	0.038	1.359	0.104	0.456	0.060	3.438	0.046
KEMOTERAPİ	0.16	0.043	0.619	0.008	0.245	0.038	1.567	0.137
EKSTERNAL RADYOTERAPİ	0.3	0.09	1.01	0.052	0.426	0.051	3.548	0.430
BRAKİTERAPİ	0.538	0.143	2.031	0.361	0.778	0.160	3.793	0.756

(HR: Hazard Ratio; LVI: Lenfovasküler invazyon)

5. TARTIŞMA

Endometriyal kanser için cerrahi evreleme, lenfadenektomi ile beraber veya lenfadenektomi olmaksızın total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile yapılmaktadır. Lenfatik yayılım riski taşıyan hastalarda lenfadenektomi önerilirken riskli hastaları belirlemek için kullanılan kriterler kurumlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Erken evre EK'li kadınlar arasında lenfadenektomi için intraoperatif cerrahi karar, frozen kesit analizi ile tanımlanan tümörlerinin patolojik özelliklerine dayanmaktadır. Myometrial invazyonun derinliği ve tümör grade'i ile lenf nodu metastazları riskinin artması, hastalık nüksünün artması ve sağkalımın azalması arasındaki ilişkiyi gösteren cerrahi patolojik çalışmalara dayanarak, çoğu kanser merkezi, tam cerrahi evreleme için hastaları triajlamak üzere frozen kesit analizi ile birlikte bu değişkenleri de değerlendirir. Bununla birlikte, EK hastalarının doğru intraoperatif risk sınıflandırması ile ilgili olarak çözülmemiş sorunlar bulunmaktadır.

İlk olarak, çok sayıda intratümöral risk faktörü, lenf nodu metastazı riskini artırmaya az ya da çok bağımsız olarak katkıda bulunur ve risk altındaki hastaların kesin tanımı hala mevcut değildir (83). İkincisi, risk altındaki hastaları tanımlama kriterleri belirlendiğinde bile, frozen kesit ve kalıcı kesit analizi ile intratümöral özelliklerin tanımlanması önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir (84,85). Sonuç olarak, frozen kesit analizi ile lenfatik yayılım açısından düşük risk altında olduğu düşünülen hastalarda lenfadenektomi prosedürü uygunsuz bir şekilde ihmal edilebilmektedir.

Erken evre endometriyal adenokarsinomu olan 241 hastanın klinik verilerinin incelendiği bu tez çalışmasının bulguları hem OS hem de DFS için tümörün histolojik grade'inin bağımsız öngörücü olduğu sonucunu ortaya koydu. Bu çalışmada endometrial kanser için 2009 FIGO evreleme sistemi kullanıldı. Literatürde tümör grade'ine göre endometrial kanserli hastalar için bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları grade 1 için %71-88, grade 2 için %60-79 ve grade 3 için %32-65'tir (86). Bu tez çalışmasında univariate regresyon analizinde OS üzerinde etkili bulunsa da multivariate regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan diğer bir prognostik faktör olan tümör evresi için 5 yıllık sağkalım oranları Evre I, II, III ve IV endometriyal kanser için sırasıyla %83, %75, %42 ve %26 olarak bildirilmiştir (87).

Tümör derecesi hastalığın evresini değiştirmese de önemli prognostik ve terapötik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Evre I hastalıkta adjuvan tedavi, tümör grade'i dahil olmak üzere belirli kriterlere göre verilir. Grade 3 tümörler yüksek-orta risk grubuna dahil olmakla birlikte (88), grade 1 ve 2 erken evre tümörleri olan hastalar arasında sağkalım açısından çok az ama istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösteren veriler mevcuttur (89).

Endometrial kanserde hastalık evresi, tümör grade'i ve myometrial invazyon en önemli prognostik parametreler arasında kabul edilmektedir. Han ve ark.ları erken evre endometrioid endometrial kanserli 521 hastada miyometrial invazyon ve tümör derecesini; sırasıyla FIGO evre IA ve IB hastalığında bağımsız prognostik faktörler olarak saptamışlardır (90). Araştırmacılar, evre IB endometrioid endometrial kanseri olan hastaların 5 yıllık DFS'sinin, grade 1, 2 ve 3 tümörler için sırasıyla %94, %79 ve %74 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde grade 2 ve 3 tümörlerin grade 1 tümörlere göre nüks riskinin anlamlı olarak artırdığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, 1071 endometrial kanser hastasını değerlendiren retrospektif bir çalışmada, evre, tümör derecesi ve miyometrial invazyonu içeren bir Cox orantısal hazard ratio modeli, yalnızca histolojik grade'in, kötü OS ve DFS ile ilişkili bağımsız prognostik anlamlılık taşıdığını ortaya koymuştur (91).

Başka bir çalışmada, yaş ve LVI parametreleri, erken evre endometrial kanser hastalarında DFS ve OS açısından tek bağımsız olumsuz prognostik faktör olarak bulunmuştur (92). Türkmen ve ark. evre IB endometrial kanserli hastalarda prognostik faktörleri ortaya koymakla birlikte lenfadenektomi ve adjuvan tedavinin prognoz üzerine etkisini gösteren çalışmalarında, tümör grade'inin OS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuştur (93). Bu tez çalışmasının sonuçları erken evre endometrium kanserinde grade 2 ve 3 tümörlerin sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini, hastalık evresinin ve miyometrial invazyonun ise bağımsız bir prognostik faktör olmadığını gösterdi.

Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen hastalığıdır ve nispeten olumlu bir prognoza sahiptir (94). Bununla birlikte, erken evre endometrium kanseri olan kadınların yaklaşık %20'sinde nüks olmakta ve bunun sonucunda daha düşük OS gelişebilmektedir (95). Bu nedenle, özellikle adjuvan tedavinin her zaman önerilmediği hastalarda veya bu kararın tüm faktörlerinin bilinmediği durumlarda, nüks için risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir. Ana

tümörün dışında endotelial kaplı kanallarda tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanan LVI, endometriyal kanserin metastatik yayılımındaki ilk adımlardan biri olarak kabul edilmiştir (96). Pozitif LVSI ile nodal metastazlar, daha kısa DFS ve OS ile anlamlı ilişkili bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, düşük risk özelliklerine ve pozitif LVI'ya sahip hastalar, nüks açısından yüksek-orta risk sınıfına yükseltir ve pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve/veya adjuvan tedavi ile tam cerrahi evreleme önerilir (97).

Ne yazık ki, genellikle nihai bir patoloji raporuna kadar LVI durumunu bilmek mümkün değildir. LVI tanısı gözlemci deneyimine bağlıdır ve gözlemciler arasında düşük bir uyum oranı vardır (98). Bu tez çalışmasında LVI derecesi ve myometrial invazyon derecesinin erken evre endometriyal kanser tanısı alan hastalarda prognozu olumsuz etkilemediği bulundu. Çalışma sonuçlarımızın aksine, Pulgar ve ark. LVI varlığının olumsuz prognoz ve daha kısa sağkalım oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (99). Ayrıca, Cusano ve ark. da (T1N0) lenf nodu negatif, cerrahi olarak evrelenmiş endometrial kanserli hastalarda LVI'nun prognostik önemini analiz etmişler ve LVI'nun, yaş, histolojik grade ve tümör evresi gibi azalmış genel sağkalım (OS) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (100). Ayrıca, yakın zamanlı bir retrospektif çalışmada, yüksek gradeli endometriyal kanserde hasta sağkalımı için artan hasta yaşı, ileri tümör evresi, yüksek tümör grade'in ve LVI varlığının negatif prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (101). Bu tez çalışma kohortunu oluşturan hastaların büyük çoğunluğunu Evre Ia hastalarının oluşturması göz önüne alındığında çalışma sonuçlarındaki bu farklılık çalışma kohortuna alınan hastaların heterojenitesine bağlanabilir.

Bu çalışmanın bulguları, erken evre endometriyal karsinom tanısı alan hastalarda postoperatif ortalama 75 aylık takip süresi boyunca %4.56'lık bir nüks oranı gösterdi. Univariate regresyon analizi, adjuvan kemoterapi tedavisi almanın daha kısa DFS ile ilişkili olduğunu gösterirken multivariate regresyon analizin sonuçları ise histolojik grade'in DFS'yi bağımsız olarak öngördüğünü gösterdi.

Sözen ve ark. erken evre endometriyal kanserli hastalarda sağkalım ve nüks oranları ile ilişkili risk faktörlerini incelemiş ve >50 yaş, histolojik alt tip ve adjuvan radyoterapi tedavisinin tümör nüksü üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (102). Bu bulgular, postoperatif adjuvan kemoterapi alan hastalarda erken evre endometriyal kanserin tedavi sonuçlarını değerlendiren Yoneoka ve ark.'nın bulguları

tarafından desteklenmektedir (103). Bu araştırmacılar, yürüttükleri retrospektif çalışma sonucunda nüks risk faktörlerine sahip FIGO Evre I–II endometriyal kanser için adjuvan kemoterapinin DFS üzerine olumlu etkisini gösterememişlerdir. Endometriyum kanserinin standart tedavisi cerrahi olup, amacı tümörü çıkarmak ve cerrahi evreleme yapmaktır. Adjuvan tedavi kararı ise hastaya ait klinik ve patolojik risk faktörlerine göre belirlenmektedir. GOG122 çalışması, FIGO evre III veya IV endometriyal kanserli hastalarda tüm abdominal radyoterapinin etkisini doksorubisin-sisplatin kemoterapisiyle karşılaştırmış ve kemoterapinin tüm abdominal radyoterapiye kıyasla DFS ve OS'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini bildirmiştir (104). Bu nedenle, çeşitli kılavuzlar FIGO evre III veya IV endometriyum kanseri olan hastalar için adjuvan kemoterapi önermektedir (105).

Öte yandan, FIGO Evre I-II endometriyal kanserli hastalar için tedavi stratejileri Japonya ve Batı ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Japon jinekolojik onkologlar adjuvan kemoterapiyi radyoterapiye tercih etmektedirler. Japonya Jinekolojik Onkoloji Derneği kılavuzları, düşük lokal nüks oranı nedeniyle hastalara uzak metastazı önlemek için kemoterapi verildiğini bildirmektedir (106). Bununla birlikte, FIGO evre I-II endometriyal kanser için adjuvan kemoterapi konusunda fikir birliği yoktur. Adjuvan kemoterapinin erken evre endometriyal kanserli hastalardaki değerini araştırmak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Adjuvan radyoterapi kullanımı endometriyal kanserli hastalarda sağkalımı olumlu yönde etkilemesi beklenen bir parametredir.

Bu çalışma, tek başına eksternal radyoterapi veya brakiterapi ile adjuvan radyoterapinin, iyileştirilmiş OS ve DFS ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmadığını göstermiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2018 kılavuzuna göre, postoperatif dönemde eksternal radyoterapi ve/veya vajinal brakiterapi uygulanan hastalarda OS ve DFS'de anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmiştir (105).

Kim ve ark. cerrahiye takiben adjuvan radyoterapi sonrası evre I endometriyal kanser tanısı alan hastalarda tedavinin sonuçlarını bildirmiş ve adjuvan radyoterapi tipinin OS ve DFS üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (107). Ayrıca, Hass ve ark. endometriyal kanser tanısı konan hastalarda eksternal pelvik radyoterapi ve radyoterapi uygulanmamasına kıyasla vajinal brakiterapinin etkisini araştırmıştır. Çalışmacılar endometriyum kanserinin nüks etme riski olan hastalarda vajinal

brakiterapi tedavisinin önemini göstermiş ve vajinal brakiterapi ile veya vajinal brakiterapisiz eksternal radyoterapinin, orta ve yüksek nüks riski olan hastalarda tek başına vajinal brakiterapi ile karşılaştırıldığında herhangi bir sağkalım yararı göstermediğini göstermiştir (108).

Nout ve ark. vajinal brakiterapiyi endometriyal vajinal nüks etme açısından orta veya yüksek risk taşıyan hastalar için birinci basamak adjuvan tedavi olarak önermişler ve eksternal pelvik radyoterapiye kıyasla daha az gastrointestinal yan etki bildirmişlerdir (63).

Yakın zamanda bildirilen randomize bir çalışmanın sonuçları, tek başına vajinal brakiterapi tedavisinin, lokorejyonel tümör kontrolü elde etmede vajinal brakiterapi ile kombine adjuvan eksternal pelvik radyoterapi kadar etkili olduğunu ve evre I orta riskli ve yüksek riskli endometriyal karsinom teşhisi konan hastalarda daha az radyasyon toksisitesi epizoduyla benzer sağkalım oranlarıyla sonuçlandığını göstermiştir. (109).

Bu çalışma, bulguları yorumlarken dikkate alınması gereken çeşitli limitasyonlar mevcuttur. İlk olarak, çalışmanın retrospektif dizaynı nedeniyle, hasta tıbbi kayıtlarına güvenmemiz önemli bir sınırlama getirmektedir. İlgili verileri çıkarmak için yoğun çaba sarf etmemize rağmen, geriye dönük veri toplamanın doğasında var olan sınırlamalar, önemli prognostik faktörler hakkında kapsamlı bilgilere erişmemizi sınırlayan bir faktördü. Spesifik olarak, hastalığın ilerlemesini ve tedavi sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği bilinen ırk, hormon reseptör durumu ve gen mutasyonları gibi önemli faktörler hakkında veriler mevcut değildi. Sonuç olarak, bu veri öğelerinin yokluğu, bu faktörler ile ilgilenilen sonuçlar arasındaki karmaşık etkileşimin tam olarak anlaşılmasını sağlama yeteneğimizi sınırladı.

Retrospektif tasarımıyla ilgili sınırlamalara ek olarak, tek bir merkezden alınan verilerin kullanılması, dikkate değer başka bir sınırlama teşkil etmektedir. Tek merkezli bir çalışmadan elde edilen bulgular, hasta popülasyonlarındaki farklılıklar, tedavi protokolleri ve kurumsal uygulamalar dahil olmak üzere merkeze özgü faktörlerden etkilenebilir.

Sonuç olarak, bulgularımızın daha geniş bir popülasyona genellenebilirliği bir şekilde sınırlı olabilir ve bu nedenle sonuçlarımızın diğer sağlık hizmeti ortamlarına uygulanırken dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca, nispeten küçük hasta çalışması örneklem büyüklüğünü bir sınırlama olarak kabul etmek önemlidir. Daha büyük

örneklem büyüklüğü, eldeki araştırma sorularının daha kapsamlı şekilde analizine izin vererek, sonuçlarımızın kesinliğini ve güvenilirliğini geliştirebilme olanağı sunabilme potansiyeline sahip olacaktır.

Son olarak, bias olasılığını azaltmak için elimizden gelenin en iyisini yapmamıza rağmen, bazı bias kaynaklarının çalışma sonuçlarını etkilemiş olabileceğini belirtmek önemlidir. Belirli hasta özellikleri veya dahil etme kriterleriyle ilgili faktörler nedeniyle seçim yanlılığı ortaya çıkmış olabilir. Ek olarak, veri toplama biası, kayıt tutma uygulamalarındaki tutarsızlıklardan veya tıbbi kayıtlardaki eksik bilgilerden kaynaklanmış olabilir. Bu önyargılar, bulgularımızın geçerliliğini ve genellenebilirliğini etkilemiş olabilecek potansiyel sınırlamalar olarak kabul edilmelidir. Bu sınırlamaları kabul ederek, gelecekteki araştırmaların bu boşlukları ele alması zorunludur. Irk, hormon reseptör durumu ve gen mutasyonları gibi prognostik faktörler hakkında aktif olarak kapsamlı veriler toplayan ileriye dönük çalışmalar, hastalık dinamiklerinin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, daha büyük ve daha çeşitli hasta örnekleriyle çok merkezli çalışmalar yapmak, genellenebilirliği ve istatistiksel gücü artıracak, araştırma sorularının daha sağlam bir şekilde değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma erken evre endometriyal kanser için prognostik faktörlere ve adjuvan tedavi konularına ışık tutmaktadır. Mevcut klinik yönetim kılavuzları, risk gruplarını sınıflandırmak ve adjuvan tedavi kararlarına rehberlik etmek için myometriyal invazyon, histolojik grade ve LVI gibi parametrelere dayansa da çalışma bulgularımız spesifik olarak, erken evre endometriyal kanser hastalarında histolojik tümör grade'inin hem OS hem de DFS için bağımsız belirleyici olarak ortaya çıktığını ortaya koydu. Öte yandan, evre, myometrial invazyon ve LVI gibi parametrelerin OS ve DFS'yi öngörmeye etkinlik göstermediği saptandı.

Ayrıca, çalışmamız adjuvan radyoterapi veya kemoterapi ile iyileştirilmiş OS veya DFS arasında anlamlı bir ilişki bulmadı. Bu bulgular, erken evre endometriyal kanserde adjuvan tedaviye yönelik mevcut yaklaşımların yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın bulguları erken evre endometriyum kanseri olgularında intraoperatif frozen kesit analizinde tümör içi risk faktörlerinin bulunmadığı vakalarda yüksek histolojik tümör grade'nin var olmasının kapsamlı bir değerlendirme sağlamak için tam bir cerrahi evreleme yapılması gerektiği önermesini desteklemektedir. Erken evre endometrium kanseri olgularına prognostik faktörleri değerlendirdiğimiz bu tez çalışmasında aşağıdaki sonuçlara varılmıştır;

1. Erken evre endometrial kanser hasta kohortunda mortalite gelişmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında mortalite gelişen hasta grubunda gravida, parite, serum CA-125 seviyeleri ve histolojik grade'in anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu.

2. Erken evre endometrial kanser hasta kohortunda tümör nüksü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anamnezde artmış dilatasyon ve küretaj oranının ve adjuvan kemoterapi tedavisi almanın tümör nüksü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu.

3. Univariate regresyon analizi sonucunda, artmış serum CA-125 düzeyleri, artmış hastalık evresi ve artmış histolojik grade'in daha kısa OS ile ilişkili olduğu saptandı. Multivariate analiz, histolojik grade'in OS'yi bağımsız olarak öngördüğü sonucunu ortaya koydu. Adjuvan eksternal radyoterapi, adjuvan brakiterapi veya adjuvan kemoterapi parametrelerinin ise multivariate regresyon analizinde iyileştirilmiş OS ile ilişkili olmadığı saptandı.

4. Univariate regresyon analizi, sadece adjuvan kemoterapi tedavisi almanın; daha kısa DFS ile ilişkili olduğunu gösterdi. Multivariate regresyon analizin sonuçları histolojik grade'in DFS'yi bağımsız olarak öngördüğünü gösterdi. Adjuvan eksternal radyoterapi, adjuvan brakiterapi veya adjuvan kemoterapi parametrelerinin ise multivariate regresyon analizinde gelişmiş DFS ile ilişkili olmadığı saptandı.

Bununla birlikte, çalışmamızın limitasyonlarını kabul etmek önemlidir. Bulgularımızı doğrulamak ve güçlendirmek için daha büyük ölçekli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalardan elde edilen sağlam kanıtlar, erken evre EK olan hastalarda tedavi kararlarına rehberlik etmek için çok önemli olacaktır.

Şu anda, erken evre endometrium kanseri risk sınıflandırılması için standartlaştırılmış kriterlerin olmaması bu hastaların yönetiminde zorluk teşkil etmektedir. Önceki çalışmalarda açıklanan yöntemler, rutin klinik uygulama için çok karmaşıktır. Bu nedenle, tümör prognozunu uygun bir şekilde değerlendirebilen ve uygun postoperatif yönetimi seçmede jinekolojik onkologlara yardımcı olabilen FIGO evrelemesine dayalı prognostik faktörlerin oluşturulmasına yönelik çabalar sürdürülmelidir.

Ayrıca, jinekolojik onkologlar arasındaki uygulama farklılıklarını azaltmak ve hastalar için optimal bakımı sağlamak için evreleme sistemine dayalı takip ve adjuvan tedaviye odaklanan ek araştırmalar gereklidir. Hasta sonuçlarını iyileştirmek ve erken evre endometriyal kanser için kişiselleştirilmiş, kanıta dayalı tedavi oluşturmak için alanda fikir birliği ve standardizasyon sağlamaya yönelik çalışmaların sürmesi esastır.

Özetle, çalışmamız erken evre endometriyal kanserde OS ve DFS için bağımsız bir belirteç olarak histolojik tümör grade'inin önemini vurgulamaktadır. Kanıt tabanını büyük ölçekli kontrollü çalışmalar yoluyla daha da genişleterek ve FIGO evrelemesine dayalı standartlaştırılmış kriterler oluşturarak, tedavi karar verme sürecinin geliştirilmesi ve erken evre endometriyum kanseri olan hastalar için klinik sonuçların iyileştirilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021, 71: 209- 49.
2. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, Chan JK. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008, 198(2): 218.e1-6.
3. Türkiye sağlık istatistikleri yillığı 2021 <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/45316,siy2021-turkcepdf.pdf?0> 19.06.2023
4. Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 1983, 15(1): 10–17.
5. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2008, 26(1):62-71.
6. Setiawan, V. W., Yang, H. P., Pike, M. C., McCann, S. E., Yu, H., Xiang, Y. B., Wolk, A., Wentzensen, N., Weiss, N. S., Webb, P. M., van den Brandt, P. A., van de Vijver, K., Thompson, P. J., Australian National Endometrial Cancer Study Group, Strom, B. L., Spurdle, A. B., Soslow, R. A., Shu, X. O., Schairer, C., Sacerdote, C., ... Horn-Ross, P. L. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, 31(20): 2607–18.
7. Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010, 24(1):19-27.
8. Lukanova A, Lundin E, Akhmedkhanov A, Micheli A, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Lenner P, Muti P, Biessy C, Krogh V, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R, Toniolo P. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003, 104(5):636-42.

9. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (2):CD000402.
10. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, Zalel Y, Figer A, Yigael D, Beyth Y. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996, 15(2):152-7.
11. Machado F, Rodríguez JR, León JP, Rodríguez JR, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005, 26(3):257-65.
12. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015, 136(1):99-103.
13. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004, 25(4):431-8.
14. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010, 126(1):208-16.
15. 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 (Accessed on June 19, 2023).
16. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010, 8(1):6.
17. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015, 125(1):89-98.
18. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, Nathanson KL, Konner JA, Arnold AG, Bogomolnii F, Dao F, Olvera N, Bancroft EK, Goldfrank DJ, Stadler ZK, Robson ME, Brown CL, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Blum JL, Neuhausen SL, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Eeles RA, Ganz PA, Barakat RR, Offit K, Domchek SM, Rebbeck TR, Kauff ND.

- Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016, 2(11):1434-40.
19. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996, 41(5 Suppl):419-27.
 20. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014, 124(2 Pt 1):292-9.
 21. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019, 366: l4693.
 22. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, Brinton LA, Cai H, Cerhan JR, Cozen W, Chen C, Doherty J, Freudenheim JL, Goodman MT, Hankinson SE, Lacey JV Jr, Liang X, Lissowska J, Lu L, Lurie G, Mack T, Matsuno RK, McCann S, Moysich KB, Olson SH, Rastogi R, Rebbeck TR, Risch H, Robien K, Schairer C, Shu XO, Spurdle AB, Strom BL, Thompson PJ, Ursin G, Webb PM, Weiss NS, Wentzensen N, Xiang YB, Yang HP, Yu H, Horn-Ross PL, De Vivo I; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012, 176(4):269-78.
 23. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017, 129(6):1059-67.
 24. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008, 121(6):501-8.e3.

25. 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.
26. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010, 103(7):933-8.
27. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004, 85(2):145-50.
28. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002 96(6):338-43.
29. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, Dowdy SC, Gostout BS, Mariani A. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012, Nov;120(5):998-1004.
30. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, Frühauf F, Lindqvist PG, Mascilini F, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Pascual MA, Alcazar JL, Chiappa V, Guerriero S, Carlson JW, Van Holsbeke C, Leone FPG, De Moor B, Bourne T, van Calster B, Installé A, Timmerman D, Verbakel JY, Van den Bosch T. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51(6):818-28.
31. DiSaia Bourne TH, Campbell S, Steer CV: Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991, 40:253
32. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006, 103:431.
33. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006, 36: 93-104.

34. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010, 21:1851-6.
35. Conlon N, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *Am J Surg Pathol* 2014, 38(12):1583-7.
36. Nielsen AL, Thomsen HK, Nyholm HC. Evaluation of the reproducibility of the revised 1988 International Federation of Gynecology and Obstetrics grading system of endometrial cancers with special emphasis on nuclear grading. *Cancer* 1991, 68(10):2303-9.
37. Han G, Lim D, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology* 2014, 64(3):389-98.
38. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000, 24(9):1201-8.
39. Edey K, Murdoch J. FIGO staging in vulval and endometrial cancer. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2010, 12: 245-9.
40. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009, 105, 103–104.
41. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. Çeviri: Erk A, Demirtürk F. 14th Ed, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011:1358-1361
42. Gu H, Li J, Gu Y, Tu H, Zhou Y, Liu J. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017, 27:77-84.
43. Sun C, ChenG, YangZ, JiangJ, YangX, LiN, ZhouB, ZhuT, WeiJ, WengD, MaD, Wang C, Kong B. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013, 100:782- 7.

44. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016, 26:2-30.
45. Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, Stewart Massad L, Thaker PH, Powell MA, Mutch DG, Hagemann AR. Neoadjuvant chemotherapy versus primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015, 25:63-8.
46. Falcone F, Balbi G, Di Martino L, Grauso F, Salzillo ME, Messalli EM. Surgical management of early endometrial cancer: an update and proposal of a therapeutic algorithm. *Med Sci Monit* 2014, 20:1298-313.
47. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014, 134:385-92.
48. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008, 8:8.
49. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010, 116:293-4.
50. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010, 375:1165-72.
51. Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008, 87:1361-9.
52. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 10:CD007585.

53. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
54. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006, 95 Suppl 1: S105-43.
55. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
56. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017, 130:803-13.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. 19.06.2023
58. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
59. De Felice F, Marchetti C, Di Pinto A, Musella A, Palaia I, Porpora MG, Muzii L, Tombolini V, Panici PB, Tomao F. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience* 2018;12:798.
60. Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, Escobar PF, Cohn DE, Quick AM, Chino JP, Lopez-Acevedo M, Seitz JL, Zook JE, Seamon LG. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:36-41.

61. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999,17:1736-44.
62. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007,17:964-78.
63. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high- intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010, 375:816-23.
64. Lupe K, D'Souza DP, Kwon JS, Radwan JS, Harle IA, Hammond JA, Carey MS. Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009,114:94-8.
65. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2014, 64:252-71.
66. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003, 89:201-9.
67. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011, 204:466-78.
68. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole- abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006, 24:36-44.

69. Barlin JN, Wysham WZ, Ferda AM, Khoury-Collado F, Cassella DK, Alektiar KM, Hensley ML, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Location of disease in patients who die from endometrial cancer: a study of 414 patients from a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2012, 22:1527-31.
70. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Smit VT, Lambin P. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015, 91:530-9.
71. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003, 89:236-42.
72. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005, 97:820-7.
73. Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, Birrer MJ, Dizon DS. Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2015, 38:206-12.
74. Topfedaisi Ozkan N, Meydanlı MM, Sarı ME, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Bese T, Arvas M, Şahin H, Haberal A, Celik H, Coban G, Oge T, Yalcin OT, Akbayır Ö, Erdem B, Numanoğlu C, Özgül N, Boyraz G, Salman MC, Yüce K, Dede M, Yenen MC, Taşkın S, Altın D, Ortaç UF, Aydın Ayık H, Şimşek T, Güngör T, Güngördük K, Sancı M, Ayhan A. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone. *J Gynecol Oncol* 2017, 28:e65.
75. Del Carmen MG, Boruta DM 2nd, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011, 54:266-77.
76. Domenici L, Nixon K, Sorbi F, Kyrgiou M, Yazbek J, Hall M, Campbell J, Gibbons N, Park WE, Gabra H, Fotopoulou C. Surgery for recurrent uterine cancer: Surgical outcomes and implications for survival - A case series. *Int J Gynecol Cancer* 2017, 27:759-67.

77. Seagle BL, Dayno M, Strohl AE, Graves S, Nieves-Neira W, Shahabi S. Survival after pelvic exenteration for uterine malignancy: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol* 2016, 143:472-8.
78. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010, 118:14-8.
79. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, Levin W, Manchul L, Milosevic M, Fyles A. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000, 77:66-72.
80. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013, 23:929-34.
81. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985, 66:106-10.
82. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000, 355(9213):1404-11.
83. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol* 2012, 13(8):e353-61.
84. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, Huh WK. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006, 108(6):1375-9.
85. Papadia A, Azioni G, Brusacà B, Fulcheri E, Nishida K, Menoni S, Simpkins F, Lucci JA 3rd, Ragni N. Frozen section underestimates the need for surgical staging in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19(9):1570-3.

86. Isrow D, Burmeister C, Hanna RK, Elshaikh MA. Survival endpoints for young women with early stage uterine endometrioid carcinoma: A matched analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016, 207: 115–20.
87. Ezendam NPM, de Rooij BH, Kruitwagen RFPM, Creutzberg CL, van Loon I, Boll D, Vos MC, van de Poll-Franse LV. ENdometrial cancer SURvivors' follow-up carE (ENSURE): Less is more? Evaluating patient satisfaction and cost-effectiveness of a reduced follow-up schedule: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials* 2018, 19(1):227.
88. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Mens JWM, Slot A, Kroese MCS, van Triest B, Nijman HW, Stelloo E, Bosse T, de Boer SM, van Putten WLJ, Smit VTHBM, Nout RA; PORTEC Study Group. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018, 119(9):1067-74.
89. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, Parkash V, Carlson J, McCluggage WG, Gilks CB. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S64-S74.
90. Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96(21):e6976).
91. Esselen KM, Boruta DM, del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB. Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer* 2011, 21(6):1078-83.
92. Cusano E, Myers V, Samant R, Sudai T, Keller A, Le T, E C, Grimes S, Xu Y. Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion in the Absence of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018, 28(5):890-4.
93. Turkmen O, Tasci T, Basaran D, Comert Kimyon G, Karalök A, Ureyen I, Turan T. Stage IB Endometrioid Type Endometrial Cancer: The Role of Lymphadenectomy and Adjuvant Radiation Therapy. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2018, 24(3):156-61.

94. Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF, Vizzielli G, Chiantera V, Cappuccio S, Gioè A, La Fera E, Dinoi G, Angelico G, Scambia G, Fanfani F. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2021, 32(2):e11.
95. Harris KL, Maurer KA, Jarboe E, Werner TL, Gaffney D. LVSI positive and NX in early endometrial cancer: Surgical restaging (and no further treatment if N0), or adjuvant ERT? *Gynecol Oncol* 2020, 156(1):243-50
96. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021, 31(1):12-39.
97. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, Campos SM, Chino J, Chon HS, Chu C, Crispens MA, Damast S, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Giuntoli R, Han E, Holmes J, Howitt BE, Lea J, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Podoll M, Salani R, Schorge J, Siedel J, Sisodia R, Soliman P, Ueda S, Urban R, Wethington SL, Wyse E, Zanotti K, McMillian NR, Aggarwal S. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023, 21(2):181-209.
98. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014,15(7):e268-78.].
99. Gorostidi Pulgar M, Diaz de la Noval B, Gil-Ibañez B, Lago Leal V, Jaunarena Marin I, Padilla Iserte P. Lymphovascular Space Invasion for Endometrial Cancer: Undertreatment and Overtreatment Risks: A Survey of the Spanish Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2017, 27(6):1191-9.
100. Cusano E, Myers V, Samant R, Sudai T, Keller A, Le T, E C, Grimes S, Xu Y. Prognostic Significance of Lymphovascular Space Invasion in the Absence of Lymph Node Metastases in Early-Stage Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018, 28(5):890-4.

101. Ercelep O, Gumus M. Comparison of clinicopathologic and survival characteristics of high grade endometrial cancers; single center experience. *Curr Probl Cancer* 2019, 43(2):160-6.
102. Sozen H, Çiftçi R, Vatansever D, Topuz S, Iyibozkurt AC, Bozbey HU, Yaşa C, Çali H, Yavuz E, Kucucuk S, Aydiner A, Salihoglu Y. Combination of adjuvant chemotherapy and radiotherapy is associated with improved survival at early stage type II endometrial cancer and carcinosarcoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016, 56(2):199-206.
103. Yoneoka Y, Amano T, Tsuji S, Uno M, Ishikawa M, Kato T, Murakami T. The efficacy of adjuvant chemotherapy on the survival of early stage endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023, 287:155-160.
104. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006, 24(1):36-44.
105. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, George S, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Wyse E, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018, 16(2):170-99.
106. Yamagami W, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kobayashi Y, Kaneuchi M, Kobayashi H, Yamada H, Hasegawa K, Fujiwara H, Katabuchi H, Aoki D. Japan Society of Gynecologic Oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms. *J Gynecol Oncol* 2020, 31(1): e18.
107. Kim J, Lee KJ, Park KR, Ha B, Kim YJ, Jung W, Lee R, Kim SC, Moon HS, Ju W, Kim YH, Lee J. Treatment outcomes after adjuvant radiotherapy following surgery for patients with stage I endometrial cancer. *Radiat Oncol J* 2016, 34(4):265-72.

108. Hass P, Seinsch S, Eggemann H, Ignatov T, Seitz S, Ignatov A. Vaginal brachytherapy for endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018, 144(8):1523-30.
109. Sunil RA, Bhavsar D, Shruthi MN, Kunikullaya US, Vyas RK, Parikh A, Mehta MJ, Patel PN. Combined external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy versus vaginal brachytherapy in stage I, intermediate- and high-risk cases of endometrium carcinoma. *J Contemp Brachytherapy* 2018,10(2):105-14.



EKLER

EK-1. Olgu Rapor Formu

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

- Yaş (yıl)
- Gravida
- Parite
- Dilatasyon & küretaj
- Abortus
- Menopoz durumu
- Ailede kanser öyküsü
- Sistemik hastalık varlığı
- Sigara kullanımı
- Preoperatif Ca-125 değeri
- Hastanın kilosu (kg)
- Hastanın boyu (m)
- BMI (kg/m²)
- Yapılan cerrahi prosedür
- Patolojik grade
- En büyük tümör çapı
- Myometrial invazyon yüzdesi
- Lenfovasküler invazyon varlığı
- Hastalık evresi (stage)
- Adjuvan kemoterapi/ eksternal radyoterapi/ brakiterapi durumu
- Adjuvan tedavi doz ve süresi

- Operasyon sonrası sağ kalım (ay)
- Operasyon sonrası nüks varlığı ve nüks yeri
- Operasyon sonrası hastalığa bağlı mortalite



EK-2. Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu Karar Formu

