



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FİGO 2009 ENDOMETRİUM KANSERİ EVRELEMESİNE GÖRE
MANYETİK REZOSANS GÖRÜNTÜLEME (MRI)'NİN
ETKİNLİĞİ**

MELİH ŞAŞ

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**FIGO 2009 ENDOMETRİUM KANSERİ EVRELEMESİNE GÖRE
MANYETİK REZOSANS GÖRÜNTÜLEME (MRI)'NİN
ETKİNLİĞİ**

MELİH ŞAŞ

UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MEHMET SÜHHA BOSTANCI

2022-SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Melih ŞAŞ
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : Figo 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesine Göre
Manyetik Rezosans Görüntüleme (MRI)'nin Etkinliği

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Doç.Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI		
Üye	Prof.Dr. Selçuk ÖZDEN		
Üye	Prof.Dr. Orhan ÜNAL		

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././2022
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 29/05/2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:

26 / 04 / 2022

Adı-Soyadı

Melih ŞAŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi bilgilerini ve akademik birikimlerini benimle paylaşan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e, uzmanlık tezimin tasarlanmasında ve yürütülmesinde destek olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her aşamada yanımda olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI'ya, Mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bu alanda yetişmemde büyük emeği olan kliniğimizin diğer hocalarına Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e, Doç. Dr. Hilal USLU YUVACI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Onkoloji Bilim dalında eğitimim boyunca yoğun çalışma sürecimde sonsuz sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, deneyimleri ve yardımları ile katkıları olan değerli hocam Prof Dr. Orhan ÜNAL'a ve Jin Onk Cer. Osman KÖSE'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Tezimi hazırlamamda yardımlarını benden esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Özcan BUDAK'a, kliniğimizde asistanlık sürecim boyunca bilgi ve becerilerini bana aktaran, her zaman yanımda olan değerli uzman doktor abi ve ablalarım, teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Bu meşakatli, yoğun, yorucu aynı zamanda eğitici asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz beraber mesai harcadığımız, çok şey paylaştığımız asistan arkadaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma, bana hayatım boyunca güç veren ve bugünlere gelmemi sağlayan; ahlaki değerler katan, her daim ellerini omzumda hissettiğim annem, babam ve kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Bana her konuda yardımcı olan, sonsuz mutluluk duyduğum, her sıkıntıda en büyük desteğim, bu süreçte de desteğini ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen, kocaman yürekli canım eşim Büşra ŞAŞ'a şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Melih ŞAŞ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Endometriyum Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2.Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri	5
2.3.Endometriyum Kanserine Karşı Koruyucu Faktörler	9
2.4.Endometriyum Kanseri Klinik	10
2.4.1.Anormal uterin kanama	10
2.4.2.Servikal sitoloji (smear) bulguları	11
2.5.Endometriyum Kanseri Tanı	12
2.5.1.Fizik muayene	12
2.5.2.Pelvik ultrasonografi	12
2.5.3.Endometriyal örnekleme	12
2.5.4.Tarama	14
2.6. Histoloji ve Patogenez	14
2.6.1. Grade	15
2.6.2. Histolojik tipler	17
2.6.2.1. Endometriyal endometrioid adenokarsinom	17
2.6.2.2. Seröz karsinom	17
2.6.2.3. Berrak hücreli karsinom	18
2.6.2.4. Müsinöz kanser	18
2.6.2.5. Mikst tip hücreli karsinom	19
2.6.2.6. Malign mikst müllerian tümör	19

2.6.2.7. Farklılaşmamış endometriyal kanser.....	19
2.6.3. İntraoperatif makroskopik ve frozen inceleme	20
2.7. Yayılım	21
2.8. Evreleme	22
2.9. Endometriyal Kanserlerde Görüntüleme Yöntemleri	23
2.9.1. Ultrasonografi (USG)	24
2.9.2. Bilgisayarlı tomografi (BT)	25
2.9.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)	26
2.9.3.1. Evre 1.....	27
2.9.3.2. Evre 2	28
2.9.3.3. Evre 3	28
2.9.3.4. Evre 4	29
2.10. Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler	30
2.10.1. Yaş.....	30
2.10.2. Histopatolojik kanser tipi	31
2.10.3. Histolojik ve nükleer grade	31
2.10.4. Miyometriyal invazyon derinliği	32
2.10.5. Servikal stromal tutulum	33
2.10.6. Lenfovasküler alan invazyonu	33
2.10.7. Uterin serozal ve adneksiyel tutulum	33
2.10.8. Lenf nodu tutulumu	33
2.10.9. Peritoneal sitoloji	34
2.10.10. Tümörün hormon reseptör varlığı	34
2.10.11. Tümörün boyutu	35
2.10.12. Onkojen ve tümör supresyon gen mutasyonları	35
2.11. Tedavi	36
2.11.1. Evre 1 hastalıkta tedavi	36
2.11.2. Evre 2 hastalıkta tedavi	39
2.11.3. Evre 3 hastalıkta tedavi	39
2.11.4. Evre 4 hastalıkta tedavi	41
3.GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Popülasyonu	43

3.2. MRI Protokolü	43
3.3. Frozen ve Nihai Patoloji Prosedürü	43
3.4. Cerrahi Prosedür	44
3.5. İstatiksel Analiz	45
4.BULGULAR	46
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	61
6.KAYNAKLAR	74
7.EKLER	92
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	92
ÖZGEÇMİŞ	93



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
BKİ: Beden Kitle İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DM: Diyabet Mellitus
FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu
HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
HT: Hipertansiyon
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
LN: Lenf Nodu
LVSI: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH: Uluslararası Sağlık Enstitüsü
NPD: Negatif Prediktif Değer
PPD: Pozitif Prediktif Değer
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi
USG: Ultrasonografi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Evre 3A hastalarında tedavi şeması	40
Şekil 2.2. Evre 3B ve 3C hastalarında tedavi şeması.....	41
Şekil 4.1. Hastanın demografik verileri III	47
Şekil 4.2. Hastaların başvuru şikayet oranları	47
Şekil 4.3. Endometriyal biyopsilerin histolojik grade oranları	48
Şekil 4.4. Hastalara uygulanan cerrahi prosedür yöntemleri	49
Şekil 4.5. Hastalara uygulanan operasyon sayıları ve oranları	50
Şekil 4.6. Patoloji sonuçlarının histolojik grade oranları	51
Şekil 4.7. Pelvik ve Paraaortik LN diseksiyonu total sayıları	52
Şekil 4.8. Pelvik ve Paraaortik LN tutulumu sayı ve oranları	52
Şekil 4.9. Hastaların FIGO 2009 evrelemesine göre dağılımı	53
Şekil 4.10. Hastaların cerrahi sonrası adjuvan tedavi alma oranları	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Endometriyum kanserinin yaşa göre görülme sıklığı	4
Tablo 2.2. Endometriyum kanseri gelişim riskini etkileyen faktörler	5
Tablo 2.3. Grade'in belirlenmesinde kullanılan histopatolojik kriterler.....	15
Tablo 2.4. Korpus uteri kanserleri sınıflaması	16
Tablo 2.5. Endometriyum kanseri tiplerinin görülme sıklığı	20
Tablo 2.6. Evre 1 endometriyal kanserlerde histopatolojik grade ve miyometriyal invazyon derinliğinin ilişkisi	21
Tablo 2.7. FIGO 2009 endometriyum kanseri cerrahi evrelemesi	23
Tablo 2.8. Endometriyum kanserinde sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler	30
Tablo 2.9. Evre 1 endometrioid adenokarsinomda 5 yıllık sağ kalım oranları	31
Tablo 2.10. Histolojik grade ile pelvik ve paraaortik LN tutulumu ilişkisi	31
Tablo 2.11. Evre 1 endometriyal kanserli hastalarda miyometriyal invazyon ile rekürrens ilişkisi	32
Tablo 4.1. Hastaların demografik veriler I	46
Tablo 4.2. Hastaların demografik veriler II	46
Tablo 4.3. Hastaların endometriyal biyopsilerinin histolojik tanıları	48
Tablo 4.4. Operasyon öncesi tümör marker düzeyleri	49
Tablo 4.5. Hastaların nihai patolojilerinin histolojik tanıları	51
Tablo 4.6. Frozen ve MRI'nin miyometriyal invazyon derinliği belirlemedeki genel doğruluk oranları	55
Tablo 4.7. MRI'nin miyometriyal invazyon derinliği belirlemedeki rolü	55
Tablo 4.8. Frozen incelemenin miyometriyal invazyonu belirlemedeki rolü.....	56

Tablo 4.9. MRI ve frozen incelemenin miyometriyal invazyonu belirlemedeki sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları.....	56
Tablo 4.10. Frozen ve MRI'nin servikal stromal tutulumu belirlemedeki genel doğruluk oranları.....	57
Tablo 4.11. MRI ve frozen incelemenin servikal stromal tutulumu belirlemedeki sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları	57
Tablo 4.12. Tümör çapının miyometriyal invazyon derinliğiyle ilişkisi.....	58
Tablo 4.13. Histolojik grade ile miyometriyal invazyon arasındaki ilişki	58
Tablo 4.14. LVSI'nun miyometriyal invazyon ile ilişkisi	59
Tablo 4.15. Servikal stromal tutulumun miyometriyal invazyon ile ilişkisi	59
Tablo 4.16. Pelvik LN tutulumunun miyometriyal invazyon ile ilişkisi	60
Tablo 4.17. Paraaortik LN tutulumunun miyometriyal invazyon ile ilişkisi	60

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada miyometriyal invazyonu, servikal stromal tutulumu ve adneksiyel yayılımı değerlendirmek amacıyla preoperatif dönemde uyguladığımız manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yönteminin ve operasyon esnasında yapılan frozen inceleme sonuçlarını, nihai patoloji raporlarıyla karşılaştırarak, yöntemlerin miyometriyal invazyon derinliğini ve servikal stromal tutulumunu saptamadaki etkinlik düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2015 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tanısal amaçlı yapılan probe küretaj ile endometriyal kanser tanısı alan 156 hastada miyometriyal invazyon derinliği ve servikal stromal tutulum için ameliyat öncesi MRI ve operasyon sırasında frozen inceleme yapıldı. Her 2 yöntemin sonuçları altın standart olarak kabul edilen nihai patoloji raporlarıyla karşılaştırıldı. Veriler SPSS 20.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: Yaptığımız çalışmaya 156 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 37 ile 84 arasında olup, ortalama yaş $61,09 \pm 8,753$ tü. Miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde; MRI'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD ve genel doğruluk değerleri sırasıyla %66,1 %95 %88,1 %83,3 ve %84,6 iken frozen incelemenin değerleri ise sırasıyla %74,5 %98,9 %90,4 %82,4 ve %90,4 olarak izlendi. Servikal stromal tutulumun değerlendirilmesinde; MRI'nin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD ve genel doğruluk değerleri sırasıyla %60 %97,1 %69,2 %95,8 ve %93,5 iken frozen incelemenin değerleri ise sırasıyla %66,6 %99,2 %88,8 %97 ve %96,5 olarak izlendi. Ayrıca miyometriyal invazyon derinliğinde histolojik grade, tümör boyutu, LVSİ ve servikal stromal tutulum gibi faktörlerinde etkili olduğu tespit edildi. Miyometriyal invazyonun, pelvik ve paraaortik lenf bezi tutulumunda prognostik faktör olduğu izlendi.

SONUÇ: Endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon derinliğinin ve servikal stromal tutulumun belirlenmesinde preoperatif dönemde çekilen MRI'nin genel doğruluk oranlarındaki yüksek değerleri nedeniyle önemli bir yöntem olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, frozen, miyometriyal invazyon, MRI, servikal stromal tutulum

ABSTRACT

Efficiency of Magnetic Resonance Imaging (MRI) according to FIGO 2009 endometrium cancer stage

AIM: In this study, we aimed to evaluate the efficacy levels in detecting the depth of myometrial invasion and cervical stromal involvement by comparing the results of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) and intraoperative frozen examination with the final pathology reports to evaluate myometrial invasion, cervical stromal involvement and adnexal spread.

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, 156 patients diagnosed with endometrial cancer as a result of probe curettage performed for diagnostic purposes in Sakarya University Sakarya Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2015 and December 2021 were evaluated with MRI for depth of myometrial invasion and cervical stromal involvement, and frozen during the operation. examination results were evaluated. The results of both methods were compared with the final pathology reports, which is considered the gold standard. The data were analyzed using the SPSS 20.0 statistical package program.

RESULTS: 156 patients were included in the study. The ages of the patients were between 37 and 84 years, and the mean age was $61,09 \pm 8,753$ years. In the evaluation of the depth of myometrial invasion; The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and overall accuracy of MRI were 66,1%, 95%, 88,1%, 83,3%, and 84,6%, respectively, while the values of frozen examination were 74,5%, 98,9%, 90%, respectively. It was found as 82,4% and 90,4%. In the evaluation of cervical stromal involvement; while the sensitivity, specificity, PPV, NPV and overall accuracy values of MRI were 60% 97,1% 69,2% 95,8% and 93,5%, respectively, the values of frozen examination were 66,6% 99,2% 88%, respectively was found to be 97% and 96,5%. In addition, factors such as histological grade, tumor size, LVSI and cervical stromal involvement were found to be effective in the depth of myometrial invasion. Myometrial invasion was found to be a prognostic factor in pelvic and paraaortic lymph node involvement.

CONCLUSION: Preoperative MRI seems to be an important method in determining the depth of myometrial invasion and cervical stromal involvement in endometrial cancer due to its high accuracy rates.

Keywords: Cervical stromal involvement, depth of myometrial invasion, endometrial cancer, frozen, MRI,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanseri; gelişmiş ülkelerde, jinekolojik maligniteler arasında ilk sırada, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci sırada görülen en sık kanserdir (Globocan, 2020). Endometriyum kanseri en çok postmenopozal dönemdeki 55-64 yaş arası kadınlarda görülmektedir (National Cancer Institute, 2018). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın verilerine göre; dünyada her yıl yaklaşık 400 000 kadın endometriyum kanseri tanısını almaktadır (Globocan, 2020). Endometriyum kanseri genellikle iyi prognozludur. Hastaların çoğu erken evrede tanı almaktadır. Endometriyum kanserinde tanı alıp tedavi uygulamasından sonra 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %81'dir (Uluslararası Sağlık Enstitüsü, NIH, 2021). İyi diferansiye evre 1 endometrioid adenokanserlerde bu oran %90'nın üzerine çıkmaktadır (Ocak ve ark., 2021). Bu nedenle endometriyum kanseri tanısının erken dönemde konulması ve en uygun tedavinin kısa sürede tamamlanması bu hastaların yönetimi için önemlidir. Fakat hastalığın yönetimi sonusunda aynı ülkedeki enstitüler arasında bile farklılıklar izlenmektedir. Bu nedenle endometriyum kanserinin taranması, teşhisi, evrelemesi ve tedavi sürecinin yeniden değerlendirilmesi hakkında dünyaca kabul görmüş dernek ve otoriteler tarafından yönetim algoritmaları yayınlanmaktadır.

Endometriyum kanserinde en çok karşılaşılan semptom anormal uterin kanama (AUK)'dır. 50 yaş ve üstü kadınlarda postmenopozal kanama şikayetiyle, premenopozal kadınlarda ise menoraji, intermenstruel kanama veya kanama paterninin değişmesiyle karşımıza çıkmaktadır (Espindola ve ark., 2007). Güncel rehberler AUK'sı olan 45 yaş ve üstü hastalardan endometriyal örnekleme yapılmasını önermektedir (ACOG Practice Bulletin, 2015)

Endometriyum kanserinin prognozunu etkileyen faktörler arasında; hastalığın evresi, histopatolojik tipi, nükleer grade, miyometriyal invazyon derinliği yer almaktadır (Amant ve ark., 2005).

Endometriyum kanserinin ana tedavisi cerrahidir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun 2009 yılında güncellemiş olduğu endometriyum kanseri

evrelemesinde de belirtildiği gibi, yapılacak olan operasyonun şeklini değiştirmesinden dolayı miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Abu-Rustum ve ark., 2011)

Bu tezimizde de hem miyometriyal invazyonu derinliğini ve servikal stromal tutulumu belirlemek hem de olası pelvik ve intraabdominal metastazları saptamak amacıyla preoperatif uyguladığımız manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yönteminin; miyometriyal invazyon derinliğinin derecesini ve servikal stromal tutulumu belirlemede, peroperatif dönemde yapılan frozen inceleme kadar güvenilir mi sorusuna yanıt aradık. Ayrıca MRI ve frozen sonuçlarını, nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırarak yöntemlerin miyometriyal invazyon derinliğini ve servikal stromal tutulumu belirlemedeki etkinlik düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Aynı zamanda miyometriyal invazyon derinliğinin histolojik grade, tümör çapı, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), servikal stromal tutulum, pelvik ve paraaortik lenf nodu(LN) metastazı gibi faktörlerle olan ilişkisini de incelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriyum Kanseri Epidemiyolojisi

Endometriyum kanseri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadınlarda görülen en sık dördüncü sıradaki kanser türü olmakla beraber kanser nedenli ölümlerde yedinci sıradadır (Siegel ve ark., 2021). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılında yayınlamış olduğu verilerde son 5 yıl içinde yeni kanser tanısı almış olan kadınlarda endometriyum kanseri en sık görülen altıncı kanser türüdür (Globocan, 2020). Jinekolojik maligniteler arasında ise endometriyum kanseri ikinci sırada bulunmaktadır (Sung ve ark., 2020). Türkiye verilerine göre ise endometriyum kanseri, kadınlardaki tüm kanser türleri arasında beşinci sırada, jinekolojik maligniteler arasında ise birinci sırada yer almaktadır (Globocan, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IARC 'nin verilerine göre de dünyada her yıl yaklaşık 400 000 kadın endometriyal kanser tanısı almaktadır (Globocan, 2020). Tüm dünyada endometriyum kanseri görülme insidansı son verilere göre 100 000 de 8,7 ve mortalitesi 100 000 de 1,8 dir (Globocan, 2020). Bölgesel olarak incelediğimizde ise endometriyum kanseri insidansı 100 000 de Avrupa'da 15,7 Amerika'da 13,8 Asya'da 3,5 ve Afrika'da 3,1 şeklindedir. Gelişmiş ülkelerde, endometriyum kanserinin görülme insidansı diğer ülkelere göre daha fazla görülse de spesifik mortalite daha azdır (Amand ve ark., 2018). Görülme sıklığının gelişmiş ülkelerde fazla olmasının nedenleri arasında artmış obezite, azalmış fiziksel aktivite ve daha uzun ortalama yaşam süresi gösterilmektedir (Cust, 2011; Renehan ve ark., 2008). Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı'nın 2021 yılında yayınlamış olduğu raporda, Türkiye'de endometriyum kanseri insidansı her 100 000 kadında 10,7 mortalitesi ise 2,7 dir (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017; Globocan, 2020).

Endometriyum kanseri en sık 60-65 yaş aralığında postmenopozal dönemde görülmektedir. Ancak olguların %4'lük kısmını 40 yaş altı reproduktif dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır (Lee ve ark., 2007). Endometriyum kanseri vakaların yaşa göre dağılımı Tablo 2.1. de gösterilmiştir (National Cancer Institute, 2018).

Tablo 2.1. Endometriyum kanserinin yaşı göre görülme sıklığı

Yaş (yıl)	Oran (%)
<20 yaş	%0
20- 34 yaş	%1,6
35- 44 yaş	%5,5
45- 54 yaş	%16,8
55- 64 yaş	%34,4
65- 74 yaş	%25,9
75- 84 yaş	%11,5
>85 yaş	%4,1

Bu veriler değerlendirildiğinde tüm dünyada, özellikle son zamanlarda endometriyum kanseri insidansının giderek arttığı görülmektedir. Endometrial kanserin risk faktörlerinden olan obezitenin günümüzde tüm dünyada artan bir sağlık sorunu haline gelmesi ve bunun sonucu olarak artmış olan östrojen salınımı ile daha fazla karşı karşıya kalınması sonucunda ilerleyen yıllarda kadınlarda görülen kanser türleri arasında endometriyum kanserinin daha üst sıralara gelmesi beklenmektedir. Menopoz döneminde semptomları azaltmak için kullanılan hormon replasman tedavisinin giderek artması da endometriyum kanseri insidansında artışa neden olabilecek etkenlerden biridir (Wartko ve ark., 2013). Avrupa Birliği üyesi ülkelerde ve Amerika’da endometriyum kanseri insidansının artmasına rağmen mortalite oranları son yıllarda azaldığı görülmektedir (Ferlay ve ark., 2018). Bu durum erken tanı yöntemleri, geliştirilmiş kanser tedavileri, yapılan radikal cerrahiler, orta ve yüksek riskli grupta uygulanan adjuvan radyoterapi ve kemoterapiler sonucunda olabilir. Endometriyum kanserinde tanı alıp tedavi uygulamasından sonra 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %81’dir (Uluslararası Sağlık Enstitüsü, NIH, 2021).

Bu nedenle endometriyum kanseri tanısının erken konulması ve uygun tedavinin kısa sürede başlanması bu hastaların yönetimi için önemlidir.

2.2. Endometriyum Kanseri Risk Faktörleri

Endometriyum kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan Endometrioid adenokarsinomlar histolojik olarak iki alt tip olarak sınıflandırılır (Felix, 2010). Tip 1 özellikle tüm olguların %80-90 'lık kısmını oluşturmaktadır (Felix, 2010). Tip 2 olgular ise geri kalan %10-20 kısmını oluşturan berrak hücreli ve seröz adenokarsinomlar olan non-endometrioid kanserlerdir.

Endometriyum kanserine sebep olan çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir (Tablo 2.2.). Bunların başında ise endojen veya eksojen yolla artmış olan östrojen seviyelerinin progesterinler ile karşılanmamış olması yer almaktadır. Endojen yolla artmış olan uzun süreli östrojen maruziyetinin en sık sebebi obezitedir (De Pergola ve Silvestris, 2013).

Tablo 2.2. Endometriyum kanseri gelişim riskini etkileyen faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
Obezite	Uzun süreli KOK kullanımı
Polikistik over sendromu	Egzersiz
Yüksek doz menopozal östrojen kullanımı	Sigara kullanımı
Nulliparite	
Erken menarj – geç menapoz	
Hipertansiyon ve Diyabetes mellitus	
Tamoksifen	

Obezite olgularında aşırı yağ tabakası olması nedeniyle periferik yağ dokusunda bulunan androstenedionun östrojene aromatisasyonunu artmıştır ve bu durum aşırı düzeyde karşılanmamış endojen östrojen seviyelerine neden olmaktadır (Siiteri, 1987). Ayrıca obez kadınlarda dolaşımdaki düşük seviyedeki seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ile IGF bağlayıcı protein düzeyindeki değişiklikler sonucunda gelişen insülin direnci nedeniyle endometrial kanser riskinde artış görülmektedir (Shaw ve ark., 2016).

Üç milyondan fazla kadını kapsayan 19 prospektif çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin her 5 kg/m² artışında endometrial kanser gelişme riskinde ciddi bir artış olduğu gösterilmiştir (Renehan ve ark., 2008). Diğer bir çalışmada 45 yaş altı kadınlarda da yüksek BKİ endometriyum kanseri

gelişme riskini arttırdığı görülmüştür (Pellerin ve Finan, 2005). ABD’de siyahi kadınlarla yapılan geniş çaplı prospektif çalışmada 21-69 yaş aralığındaki kadınlar 1993’ten 2013 yılına kadar izlenmiş, çalışmaya dahil edilen 47 577 kadında; BKİ >30 kg/m² olanlarda endometriyum kanser riski BKİ <25 kg/m² olanlara göre 1,8 kat yüksek bulunmuştur (Sponholtz ve ark., 2016). Bir başka metaanalizde 14 000 endometriyum kanseri ve 35 000 kontrol hastasını içeren 24 çalışma değerlendirilmiş ve obez kadınlarda endometriyal kanser gelişme riskinin normal kadınlara göre arttığı saptanmıştır (Lauby-Secretan ve ark., 2016).

Diğer bir risk faktörü olan kronik anovulasyon, polikistik over sendromu ve perimenopozal dönemde görülen oligomenore veya anovulasyon durumunda endometriyumda progesteron etkisinin oluşmadığı ve bunun sonucu olarak menstrüel kanamanın olmadığı için sürekli yüksek östrojene maruziyetini olarak tanımlanabilir (Barry ve ark., 2014). Bu durum yıllar içerisinde endometriyal dokunun proliferasyonuna ve sonrasında endometriyal hiperplazi ve endometriyal kansere yol açabilecek bir süreç ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca erken menarj ve geç menapoz durumlarında da reproduktif dönemde uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet nedeniyle endometriyal kanser gelişim riskini arttırmaktadır (Raglan ve ark., 2019)

Diğer bir risk faktörü de nulliparitedir. Endometriyum kanser riski kadınlarda parite ile ters orantılıdır. Endometriyum kanseri rölatif riski paritenin artmasıyla azalmaktadır (Parazzini ve ark., 1998). Nulliparite dışında infertilite de endometriyum kanseri için nullipariteden bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni olarak infertil kadınlarda nullipariteden farklı olarak anovulatuvar siklus sıklığının fazla olması düşünülebilir (Parazzini ve ark., 1998). Bununla beraber infertilite tedavisinde kullanılan kontrollü ovulasyon indüksiyonunun endometriyum kanser riskinde artışa neden olup olmadığıyla ilgili veriler yeterli değildir (Lerner-Geva ve ark., 2010).

Progesteron ile karşılanmamış endojen östrojenin, endometriyal kansere kadar ilerleyen endometriyal hiperplaziye yol açtığı saptanmıştır (Woodruff JD, 1994). Buna neden olarak östrojenin proliferatif ve mitotik etkisinin progesteronun antimitotik etkisiyle karşılanmadığında endometriyal kansere kadar ilerleyebileceği gösterilmiştir (Kaaks ve ark., 2002).

Benzer şekilde eksojen östrojen kullanılması da endometriyum kanseriyle ilişkilendirilmektedir. Meme kanseri tedavisinde hastalara postoperatif dönemde verilen selektif östrojen reseptör modölatörü (SERM) olan tamoksifenin, endometriyum uyarıcı etkisi olduğunu ve bu sebeple postmenopozal dönemde kullanan kadınlarda endometriyal kanser riskinde üç kat artış meydana geldiği saptanmıştır (Fisher ve ark., 2005). Bunun yanında premenopozal dönemde kullanılan Tamoksifenin endometriyal kanser riskini arttırdığına dair net kanıtlar bulunmamaktadır (Mourits ve ark., 2001). Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), tamoksifen kullanan kadınların takibinde düzenli endometriyal örnekleme yapılmasını önerilmezken bu olgularda rutin yıllık jinekolojik muayenenin yeterli olacağını bildirmiştir ACOG Practice Bulletin, sayı:39, 2002). ACOG bu olguların endometriyal hiperplazi veya endometriyal kanser bulguları açısından sıkı takip edilmesini ve bulguların ortaya çıkması durumunda gerekli tanı için endometriyal örnekleme yapılmasını önermektedir.

Östrojen salgılayan tümörler de endometriyum kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Overin granüloza hücreli kanserlerinin, endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseriyle ilişkisi gösterilmiştir (Evans ve ark., 1980). Granüloza hücreli kanseri olan kadınlarda endometriyal hiperplazinin görülme oranı %25-50, endometriyum kanseri oranı ise %5-10 arasında gösterilmiştir (Van Meurs ve ark., 2013). Granüloza hücreli kanserler sonucunda endometriyal hiperplazi zemininde gelişen endometriyal kanserlerin çoğunun erken evre ve iyi diferansiye gösteren tümörler olduğu gösterilmiştir (Raglan ve ark., 2019).

Ailesinde endometriyum kanseri olan olgularda aynı şekilde endometriyum kanseri gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir (Amant ve ark., 2005). 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, birinci derece akrabasında endometriyum kanseri öyküsü olan kadınlarda endometriyal kanser gelişme riski normal popülasyona göre yüksek (rölatif risk 1,82 %95 CI 1,65-1,98) bulunmuştur (Win ve ark., 2015). Birinci derece akrabasında endometriyal kanser öyküsü olan 70 yaş ve üzeri kadınlarda endometriyum kanseri gelişme kümülatif riski %3,1 bulunmuştur (genel popülasyondaki risk %2'den az) (Win ve ark., 2015).

Kalıtsal endometriyum kanseri nedenleri arasında, Lynch II sendromu olarak da bilinen hereditör nonpolipozis kolorektal kanseri (HNPCC) 'yle ilişkili bildirilmiştir. HNPCC; MSH2, MLH1 ve MSH6'yı içeren DNA hasarının onarımında rol oynayan genlerden birinde mutasyon gelişmesiyle ortaya çıkan otozomal dominant geçişli kalıtsal bir kanserdir. Tanısı konulmuş Lynch sendromlu hastalarda hayatı boyunca kolon kanseri geliştirme riski %39-54 arasındadır. HNPCC olanlarda endometriyum kanseri gelişme riski ise %30-61 arasındadır (Lu ve ark., 2005). Bu hastalarda 25-35 yaşları arasında USG ve endometrial biyopsiyle takip önerilmelidir. Yüksek riskli hastalarda uterus ve overlerin profilaktik olarak cerrahi ile alınmasının kanser gelişim riskini azalttığı gösterilmiş olsa da son zamanlarda yapılmış olan çalışmalarda immunoterapinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2022).

Cowden sendromu tümör baskılayıcı genlerden biri olan PTEN genindeki mutasyon ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Cowden sendromunda karakteristik özellikleri arasında en sık mukokutanöz lezyonlar görülmektedir. Bu hastalarda uterusda görülen leiomyom prevalansı yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu olgularda endometriyal, meme, böbrek, tiroid ve kolorektal kanserlerinin riskinin arttığı gösterilmiştir. Cowden sendromu tanısı alan kadınlarda yaşam boyu endometriyal karsinom gelişme riski %13-19 arasında gösterilmiştir (Pilarski ve ark., 2011)

Diyabet Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT) tanısı olan hastalarda endometriyum kanseri riski artmaktadır (Furberg ve Thune, 2003). Bu olgulardan özellikle obezite gibi eş faktörlerin olması endometriyum kanseri riskini daha da arttırmaktadır (Lindemann ve ark., 2008). Bunun yanında endometriyum kanseri açısından DM ve HT tanılarının bağımsız etken olarak değerlendirilmesi gerektiği de bildirilmiştir (Weiderpass ve ark., 2000). Tip 2 DM hastalarında, Tip 1 DM hastalarına göre endometriyum kanseri riski daha da yüksektir. Karbonhidrat değeri yüksek yiyeceklerle beslenmeye bağlı gelişen hiperinsülinemi, ayrıca insülin direnci ve IGF seviyelerinin yükselmesi; endometriyal proliferasyonu ve endometriyum kanser riskini arttırmaktadır (Mulholland ve ark., 2008; Soliman ve ark., 2006).

2.3. Endometriyum Kanserine Karşı Koruyucu Faktörler

Yapılan geniş kohort çalışmalar sonucunda östrojen-progesteron içeren kombine oral kontraseptiflerin (KOK) kullanımının, endometriyum kanseri gelişme riskini %30'dan fazla düşürdüğü gösterilmiştir (Vessey ve Painter, 2006; Mueck ve ark., 2010). KOK kullanan 27 000 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, endometriyum kanseri gelişme riskinin azaldığı ve bu azalmanın kanserin histolojik tipine göre değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada Tip I endometriyal karsinomda rölatif risk (RR) 0,68 iken Tip II endometriyal karsinomda (RR) 0,75 bulunmuştur. Endometriyum kanser riskindeki azalmanın KOK kullanım süresiyle doğru orantılı olduğu, her 5 yıllık KOK kullanımı ile endometriyum kanseri gelişme riskinde %24 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. KOK kullanımı sonrasında bu olumlu etkinin 30 yıldan daha fazla süre devam ettiği gösterilmiştir (Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, 2015).

Hormonal kontraseptiflerin yararı, progesteronun endometriyal proliferasyonu baskılamasından kaynaklanmaktadır. Çalışmalar, yalnızca progestin içeren kontraseptiflerin de depo medroksiprogesteron asetat (MPA), progestin implantları, düşük doz progestin salgılayan rahim içi araçlar endometriyum kanseri gelişmesine karşı koruma sağladığını bildirmiştir (Cullins, 1996; Kaunitz, 1996). Finlandiya'da 30-49 yaşları arasında menometroraji şikayeti bulunan 98 000 kadın üzerinde yapılan çalışmada, tedavi olarak levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (20 mcg levonorgestrel/gün salınımı) kullanılarak, endometriyum kanser insidansında istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana geldiği gösterilmiştir (Soini ve ark., 2014).

Emzirmenin endometriyum kanseri riskini azalttığına dair veriler mevcuttur (Jordan ve ark., 2017). Üç prospektif ve 11 vaka kontrol çalışmasının incelendiği metaanalizinde hiç emzirmeyen kadınlara göre emziren kadınların endometriyal kansere yakalanma risklerinin azaldığı bildirilmiştir (Ma ve ark., 2018). Ayrıca emzirme süresindeki her 6 aylık artış için endometriyum kanseri riskinin %7 azaldığı gösterilirken daha uzun bir emzirme süresinin, endometriyal kanser riskinde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ma ve ark., 2018).

Sigara kullanımının postmenopozal kadınlarda endometriyum kanseri riskini azaltırken premenopozal kadınlardaki etkisi ise tam olarak açıklanamamıştır. 34 prospektif vaka-kontrol çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizinde postmenapoz dönemde sigara içenlerde endometriyal kanser riskinin azaldığına dair kanıtlar saptanmıştır (Zhou ve ark, 2008). Sigara içmenin östrojenin karaciğerden metabolize olmasını uyarak, endometriyum üzerindeki anormal etkinliğinin azalmasını bunu sağladığı düşünülmektedir.

Fiziksel aktivitedeki artış, endometriyum kanser riskini azaltır. Endometriyum kanser tanısı almış 19 000 hastanın değerlendirildiği 33 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde daha fazla fiziksel aktivitede bulunan kadınlarda endometriyum kanser riskinin azaldığı gözlenmiştir (Schmid ve ark., 2015). Fiziksel aktivitenin etki mekanizması olarak santral yağlanmanın azalması, obezitenin azalması, büyüme faktörünün, immün fonksiyonların ve hormonal düzeylerin olumlu şekilde düzelmesi gösterilebilir (Friedenreich ve Orenstein, 2002).

2.4. Endometriyum Kanseri Klinik

Endometriyum kanserinin ana semptomu anormal uterin kanamadır. Hastaların %75-90'ının şikayeti perimenopozal dönemde menometroraji, postmenopozal dönemde ise tekrardan başlayan kanama şeklindedir (ACOG practice bulletin, Sayı:65, 2005). Belirgin kanama bulguları olmayan endometriyum kanseri hastaları ise, tesadüfi olarak endometriyal kalınlık artışının görülmesiyle veya servikal smear testinde anormal bulgularla karşımıza gelebilir (Kimura ve ark., 2004).

2.4.1. Anormal uterin kanama

AUK ile başvuran hastada endometriyum kanser şüphesinin düşünülmesi için hastanın yaşı ve risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Kanama miktarı ve düzeni hastadan alınan bilgiler ışığında hasta popülasyonuna göre değerlendirilmelidir.

- Postmenopozal dönem: Postmenopozal dönemde kanaması olan hastalardan yapılan endometriyal örneklemelerde %3-20' sinde endometriyum kanseri; diğer %5-15'inde ise endometriyal hiperplazi tanıları gelmektedir (Espindola ve ark., 2007).

- 45 yaş ile menopoza kadar olan dönem: AUK olması, ovülatuar siklusların arasında ara kanamaların olması, 24 günden daha sık aralıklarla adet görülmesi, 80 ml'den fazla kanamanın olması veya 7-10 günden fazla kanamaların sürmesi gibi semptomları olan hastalar taranmalıdır. Gebeliğin dışlandığı 6 aydan daha uzun devam eden amonere de kronik anovulasyona bağlı endometriyum kanseri için risk faktörü oluşturabilir. Yaş açısından bakıldığında da endometriyum kanseri tanısı alan hastaların %17'sinin bu grupta yer aldığı unutulmamalıdır (Espindola ve ark., 2007).

- 45 yaş altı dönem: Progesteron ile karşılanmamış östrojene maruz kalan, kronik anovulasyonu olan, endometriyum kanseri için yüksek riske sahip olan (obezite, Lynch sendromu vb.), medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalar da endometriyal neoplazi açısından taranmalıdır. ACOG'a göre endometriyal karsinom ve hiperplazi taramasında 45 yaş sınır değeri olarak alınmaktadır. 45 yaş altı kadınlarda endometriyal neoplazi riski oldukça düşüktür (Reed ve ark., 2009). Bu yaş grubunda anormal uterin kanama nedeniyle yapılan endometriyal örneklemelerin çoğunluğu benign nedenler olarak gelmektedir. Fakat postmenopozal dönemde kanama şikayetiyle başvuran hastalarda ise endometriyal biyopsilerin sonuçlarının endometriyum kanseri olarak gelme oranı daha yüksektir (ACOG Practice Bulletin, 2016).

2.4.2. Servikal sitoloji (Smear) bulguları

Bazı anormal servikal sitoloji (smear) bulguları endometriyal neoplaziyle ilişkilidir. Aşağıda bunlardan bazılarına yer verilmiştir. (Kılıc ve ark., 2020)

- Adenokarsinom: Serviks veya endometriyumdan dökülen malign hücrelerden kaynaklanabilir; endometriyal ve servikal biyopsiyle değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Atipik Glandüler Hücre: Smear sonucunda atipik glandüler hücreler bulunan hastalarda endoservikal ve endometriyal biyopsi ile değerlendirilmelidir.
- Endometriyal Hücreler: 40 yaşın üstündeki hastalarda servikal sitoloji de normal endometriyal hücrelerin varlığı raporlanmalıdır. Normal olarak değerlendirilen premenopozal hastalarda ileri tetkike gerek yokken semptomatik ya da yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda ileri tetkik gereksinimi bulunmaktadır (Wright ve ark., 2007).

2.5. Endometriyum Kanseri Tanı

2.5.1. Fizik muayene

Klinik şikayetleri nedeniyle endometriyum kanseri şüphesi olan kadınlarda uterusun aksı, boyutunu ve mobilitesini değerlendirmek için pelvik muayane yapılmalıdır. Muayene pelvik kitleleri belirlemek için yardımcı olurken erken evre endometriyum kanseri ve endometriyal hiperplazide uterus boyutunda değişiklik olmayabilir. Uterusu global büyüten leiomyom ya da pelvisteki malign kitleler varlığında büyümüş ve fikse uterus gözlenebilirken bu olgularda ileri tetkiki yapılmasına gerek vardır. Ayrıca cerrahi tedavi düşünülüyorsa pelvik muayenenin operasyondan önce yapılmasında fayda vardır. Fikse ve büyük uterus histerektominin zor geçmesine neden olabilir. Bu yüzden operasyon öncesinde cerrahi yollardan hangisinin seçilmesi (abdominal veya laparoskopik) gerektiği konusunda da yarar sağlayabilir (Braun ve ark., 2016).

2.5.2. Pelvik ultrasonografi

Endometriyal hiperplazi veya endometriyum kanseri risk faktörlerini gösteren hastalarda AUK etyolojisini belirlemek için transvajinal veya abdominal ultrasonografi ilk basamak olarak tanıda kullanılır. Postmenopozal dönemdeki kanama şikayetiyle gelen hastalarda, TVUSG ile endometriyal kalınlık ölçümü yapılmalıdır (Kanmaz ve ark., 2019). Yapılan ölçümde 4 mm'den az gelmesi durumunda endometriyal biyopsi ertelenebilir. Fakat Endometriyal kalınlığın <4 mm olmasına rağmen AUK devam eden hastalarda atrofik zeminde de endometriyum kanseri gelişme riskinden dolayı mutlaka endometriyal biyopsi yapılmalıdır. Reprodüktif veya premenopozal dönemdeki kadınlarda kanser şüphesi durumlarında ise öncelikle B-Hcg istenerek olası bir gebelik durumu dışlanmalıdır. Sonrasında ultrasonografi ile endometriyal kalınlığın değerlendirilmesi yapılmalıdır (Braun ve ark., 2016).

2.5.3. Endometriyal örnekleme

Minimal invaziv girişimlerden biri olan pipel kullanılarak yapılan endometriyal örnekleme; anestezi uygulanmadan veya lokal anesteziyle yapılmaktadır. Bazı kliniklerde ise endometriyal biyopsi işlemi dilatasyon ve küretaj (D&C) yöntemi kullanılarak da yapılmaktadır. AUK durumunda, endometriyal neoplazi için yüksek

risk barındıran hastalarda tanı ve tedavide ilk seçenek olarak D&C yöntemi kullanılabilir. Fokal lezyonları değerlendirmek için histeroskopi (H/S) de kullanılmaktadır (Albers ve ark., 2004). Endometriyal örnekleme duyarlılığı %90'dır. Morbid obezite, kolorektal kanser öyküsü ve endometriyal polip gibi etkenler yanlış negatifliğe neden olabilir (Torres ve ark., 2012). Endometriyal örnekleme sonucunda numune değerlendirmesinde yetersiz hücre gelen olgularda endometriyal örnekleme tekrarlanmalıdır. Başarısız biyopsi nedenleri arasında ise en sık servikal stenoz gelmektedir. Serviksin hazırlanması dilatasyonu işlem öncesi mekanik ya da medikal yolla yapılmalıdır. İşlem esnasında ultrasonografiden yararlanılabilir (Hammoud ve ark., 2006).

Alınan endometriyal biyopsinin sonucu benign şeklinde gelen hastalarda tedaviye rağmen tekrar eden kanamalar varlığında ileri tetkik gerektirir. Bu hastalar poliklinik kontrolleri ile 3-6 ay aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. Bening sebepler arasında yer alan leiomyomlar ve endometriyal poliplerin, TVUSG, sonohisterografi veya H/S ile tanısı konulup tedavi edilmelidir. Tekrar eden veya dirençli AUK tanılı hastalarda endometriyum kanseri görülme oranı %4-21 arasında değişmektedir (Ronghe ve Gaudoin, 2010).

Endometriyal örnekleme sonucunun pozitif geldiği, endometriyum kanseri tanısı almış hastalara klinik evreleme yapılmalı ve hastaya tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Alınan biyopsi materyalinde belirtilen tümör grade sınıflamasının operasyon sonrası histerektomi materyalindenki patolojiyle karşılaştırıldığında daha düşük grade gelebileceği akılda tutulmalıdır (Larson ve ark., 1995; Frumovitz ve ark., 2004). Endometriyal kalınlık artışı bazen USG, BT ya da başka endikasyon için çekilmiş olan MRI ile tesadüfi olarak da saptanabilir. Bir çalışmada menapoz öncesi dönemde asemptomatik endometriyal kalınlık artışı olan hastalarda biyopsi için eşik değer 10 mm olarak belirlendiğinde çoğu endometriyal kanser vakalarının atlanmayacağı gösterilmiş, bu hastalardan endometriyal örnekleme yapıldığında endometriyum kanseri görülme olasılığı %6 olarak bulunmuştur. (Giannella ve ark., 2014).

Kanama şikayeti olmayan postmenopozal dönemdeki kadınlarda, yapılan ultrasonografide uterin kavite içerisinde sıvı koleksiyonu görüldüğü durumlarda,

servikal stenoz nedeniyle kanamanın belirti vermediğini düşünülerek endometrial örneklem gerekebilir (Debby ve ark., 2006).

2.5.4. Tarama

Rutin olarak endometriyum kanserinin taranması önerilmemektedir. Ancak yüksek risk faktörü olan kadınlarda sık takip önerilmektedir. Lynch sendromlu kadınların yaşamı boyunca endometriyum kanserine yakalanma riski %30-61'dir (Lu ve ark., 2005). Aynı şekilde Cowden sendromlu kadınların ise endometriyum kanserine yakalanma riski %13-28 arasındadır (Pilarski ve ark., 2011). Bir diğer risk faktörü olan tamoksifen kullanımında, asemptomatik kadınlarda rutin tarama önerilmemektedir. Ancak AUK olan semptomatik hastalar da ileri değerlendirme olan endometrial örneklem yapılmalıdır.

Endometriyum kanserinin rutin tarama yapılmamasının nedenlerini incelediğimizde karşımıza şu sonuçlar çıkmaktadır. Hastalığın çoğunlukla yavaş seyirlidir. Anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran hastalarda yapılan endometrial biyopsi sonucunda kanser tanısı alan hastalarda uygulanan cerrahi tedavi sonrasında tümörün çoğunlukla uterusu sınırlı kaldığı görülmüştür. Semptomların erken dönemde ortaya çıkması da hastalığı tanısının erken evrede tanı koyulmasını sağlamaktadır. Diğer bir neden ise endometriyum kanserine özgü, klinisyenler tarafından kabul edilmiş spesifik ve sensitif bir tarama testinin olmamasıdır (ACOG Practice Bulletin, Sayı:65, 2005).

2.6. Histoloji ve Patogenez

Endometrial karsinomlar klinikopatolojik özelliklerine göre iki sınıfa ayrılır;

Tip 1 Neoplazmlar; FIGO sınıflamasına göre grade I ve II olan endometrioid karsinomlardır. Bu tümörler genelde endometrial hiperplazi zemininde gelişen, hormon olarak östrojene duyarlı, erken safhada tanısı koyulan, iyi prognoza sahip kanserlerdir. Endometrioid karsinomların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Tip 2 Neoplazmlar; FIGO sınıflamasına göre grade III endometrioid karsinomları ve nonendometrioid karsinomları (seröz, berrak hücreli, mikst hücreli ve undiferansiye)

içeririr. Kötü prognoza sahip tümörlerdir. Malign mikst müllerian tümörler (karsinosarkomlar) bu grup içindedir (Amant ve ark., 2005).

2.6.1. Grade

Endometriyal kanser için en yaygın kullanılan derecelendirme (grade) sistemi; FIGO'nun tanımladığı üç basamaklı olan sınıflamadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Grade'in belirlenmesinde kullanılan histopatolojik kriterler

Grade	Tanımı	Prognoz
Grade I	Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni <%5	İyi
Grade II	Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni %6-50	Orta
Grade III	Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni >%50	Kötü

Histolojik gradeleme öncelikle tümörün yapısal büyüme paterni ile belirlenir (Zaino ve ark., 1994). Yapısal grade dışında uygunsuz ilerlemiş nükleer atipi grade I ve II tümörü bir üst dereceye yükseltir (Zaino ve ark., 1995). FIGO sistemi temel alınarak yapılan nükleer gradeleme sistemi tüm berrak hücreli ve seröz karsinomlar için de geçerlidir (Peccoralli ve ark., 1999).

WHO verilerine göre endometriyal kanserlerin dahil olduğu uterus korpus kanserleri histopatolojik sınıflaması Tablo 2.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Korpus uteri kanserleri sınıflaması

Epitelyal Tümörler (endometriyal kaynaklı tümörler)
• Endometrioid adenokarsinom - Sekretuar - Villaglandüler - Skvamoz farklılaşma • Müsinöz karsinom • Berrak hücreli karsinom • Seröz karsinom • Mikst hücreli karsinom • Nöroendokrin tümörler • Farklılaşmamış (Undiferansiye) karsinom • Skvamoz hücreli karsinom
Mezenkimal Tümörler
• Leiomyomlar • Leiomyosarkom - Miksoid ve Epiteloid • Endometriyal stromal ve ilişkili tümörler - Düşük ve yüksek grade endometriyal stromal sarkom - Endometriyal stromal nodül • Heterolog Mezenkimal Tümörler
Miks Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler
• Karsinosarkom (Malign mikst müllerian tümör) • Adenofibrom ve adenosarkom
Farklılaşmamış tip kanser
Nadir histolojik tipler

2.6.2.Histolojik tipler

2.6.2.1.Endometriyal endometrioid adenokarsinom

Endometriyal kanserler arasında en yaygın görülen histopatolojik tiptir. Olguların %75-80'ini oluşturmaktadır. (Silverberg, 2003; Lax, 2016). Bu tümörler östrojen duyarlıdır. Hastalar tanı aldıklarında çoğunlukla erken evrededir. Endometrioid adenokarsinom iyi prognozludur. Genellikle endometriyal hiperplazi veya endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) öncü lezyonlarıdır. Bu tümörün patolojik kesitlerinde, tipik olarak normal endometriyum anımsatan glandlar görülür. Eşlik eden hiperplazik endometriyum, genellikle düşük dereceli tümördür. Miyometriyal invazyon nadirdir. Fakat tümöral dokudaki glandüler yapılar azalıp yerine solid kümeler artmaya başladığında, tümöral doku yüksek grade şeklinde sınıflandırılır. Atrofik endometriyumdan gelişen tümörler, çoğunlukla metastatik ve yüksek gradeli olan histopatolojik tiplerdir.

Endometrioid adenokarsinomlar değişik şekillerde görülebilir. Bunlar; sekretuar (%1), villoglandüler (%2), skuamöz farklılaşma (%15-20) varyantları şeklindedir. Bu farklı tipteki tümörlerin biyolojik davranışları, klasik endometriyal adenokarsinomlarla hemen hemen aynıdır. Sekretuar tip endometrioid adenokarsinomun berrak hücreli kanserden, villaglandüler tip karsinomun da seröz papiller karsinomdan ayrımı net biçimde yapılmalıdır. Çünkü hastalığın prognozundaki beklentiler ona göre değişmektedir.

2.6.2.2. Seröz karsinom

En sık görülen ikinci histopatolojik tiptir. Tüm vakaların %10'una karşılık gelir (Kurman ve ark., 2014; WHO sınıflaması 2014). Seröz karsinomlar çoğunlukla kötü prognoza sahiptir. Birçok olguda tanı zamanı ekstrauterin tutulum görülür (Huang ve ark., 2014). Bu kanser türünde epitelyal over tümörlerine benzer şekilde batin içersine yayılım eğilimi görülürken peritoneal metastaz görülebilir. Bu sebeple genellikle preop CA 125 değerleri yüksek görülebilmektedir. Uterusa sınırlı kalmış, %50'den az miyometriyal invazyonu olan, uzak metastaz göstermeyen seröz endometriyal karsinomlar cerrahi evrelemeden sonra iyi prognoza sahip olabilir. Tümör hücreleri

papiller yapılar oluşturur; bez yapıları ise girintili çıkıntılı düzensiz sınıra sahiptirler. Histopatolojik incelemelerde Psammoma cisimcikleri gözlenebilir. Seröz karsinomlarda belirgin nükleer atipi rol oynar. Seröz karsinomlar yüksek gradeli tümör olarak kabul edilirken yaygın miyometriyal ve lenfovasküler alan invazyonu gösterebilirler. Seröz karsinom, immünohistokimyasal olarak şiddetli P53 immün reaktivitesi gösterirken bu tümörlerde yüksek proliferatif özelliği Ki67 (MIB-1) ile gösterilir (Kuhn ve ark., 2012).

2.6.2.3. Berrak hücreli karsinom

Endometriyum kanserleri arasında nadir görülen (<%5) histolojik tipidir (Kurman ve ark., 2014). Mikroskopik olarak papiller, tübülokistik, glandular, veya solid olabilir. Berrak hücreli karsinomun karakteristik özelliği olan stromanın hiyalinize, şeffaf camsı görünümü, sitoplazmada bol glikojen depolanmasından gelmektedir. Papiller ve tübüler olan tiplerde hücreler lümene doğru belirgin büyüme ve tümseklenme gösterirler bu görünüm kabara çivisi olarak adlandırılır. Clear cell karsinomlarda immünohistokimyasal olarak p53 ve östrojen reseptör proteini negatiftir, Napsin A pozitif görülebilmektedir. (Bell ve Ellenson, 2019). Bu özelliği sekretuar endometrioid karsinomdan ve seröz karsinomdan ayırır ve bizlere yardımcı olmaktadır. Berrak hücreli karsinomlar; seröz karsinomlar gibi yüksek gradeli ve genellikle tanı anında ileri evrededirler. Bu sebeple kötü prognozludurlar (Hamilton ve ark., 2006).

2.6.2.4. Müsinöz kanser

Endometriyum kanserlerinin arasında %1-2 oranında görülmektedir (Kurman ve ark., 2014). Tümörün mikroskopik olarak karakteristik özelliği, hücrelerin yarısından fazlasında görülen müsinöz içeriktir. Endometrioid adenokarsinomlarla benzer kolumnar ve glandüler hücre paternine sahiptir. Bu sebeple iyi prognozlu, grade 1 tümörlerdir. Endoservikal epitelin gland hücrelerinden köken aldığı için, primer servikal adenokarsinomlarla karışabilmektedir. Bu durumda, kökenin belirlenmesi için MRI ve immünohistokimyasal boyamalar yardımcı olabilir. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği, vimentin pozitifliği ve p16 negatifliği çoğunlukla tümörün endometriyal kökenli olduğunu gösterir. Ayrıca yüksek oranda KRAS mutasyonu varlığı da tanıda yardımcı olmaktadır (Xiong ve ark., 2013).

2.6.2.5. Mikst tip hücreli karsinom

İki ya da daha çok histopatolojik tipin bir arada bulunmasıyla oluşmaktadır. Çoğunlukla endometrioid adenokarsinom ile yüksek dereceli nonendometrioid tip kanserlerin (çoğunlukla seröz karsinom) birlikte bulunmasıyla karakterizedir. Mikst tip olarak değerlendirebilmek için ikinci komponentin en az %5 oranında bulunması gerekmektedir. Bu az orandaki seröz komponent bile hastalığın kötü seyirli olması için yeterlidir. (Thomakos ve ark., 2020).

2.6.2.6. Malign mikst müllerian tümör (Karsinosarkom)

Klinik ve patolojik kanıtların toplanmasıyla sarkomatöz özelliklerin elde edilmesi sonucu, klonal değişime uğraması karsinomların gerçekte endometriyal karsinomlar olduğu ileri sürülmüştür. Esas olarak, bu tümörler metaplastik karsinomlardır. Klinik olarak, yayılım şekilleri sarkomlardan çok, agresif endometriyal karsinomların yayılımına benzemektedir. Ayrıca metastazlar değerlendirildiğinde sarkomatöz farklılaşmadan daha çok ya da karsinomatöz bileşenler içermektedir (Vaidya ve ark., 2006). Tüm uterin malignitelerin yaklaşık olarak %2-3 ünü oluşturmaktadırlar. Hastaların çoğu yaşlıdır ve yaş ortalaması 65'tir. Kanserlerin çoğu (%40) tanı anında evre 1' dir. Evre 2 (%10), evre 3 (%25), evre 4 (%25) şeklinde görülmektedir (Sartori ve ark., 1997).

2.6.2.7. Farklılaşmamış (andiferansiye) endometriyal kanser

Endometriyal kanserlerin %1-2'sinde glandüler, sarkomatöz veya skuamöz farklılaşmaya ait kanıtlar bulunamamıştır. Bu tümörler belirli bir paterni olmayan solid tabakada tek düze büyüyen epitel hücrelerinin, orta boyutlu proliferasyonu ile karakterizedir (Silvave ark., 2007). Sonuçta prognoz diğer endometrioid adenokarsinomlardan daha kötü seyirlidir (Altrabulsi ve ark., 2005).

WHO verilerine göre endometriyal kanserlerin histopatolojik sınıflamasındaki görülme sıklığı Tablo 2.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Endometriyum kanseri tiplerinin görülme sıklığı

Histopatolojik tip	Görülme sıklığı (%)
Endometrioid adenokarsinom	77
Seröz karsinom	7
Berrak hücreli karsinom	2
Musinöz karsinom	1
Miks tip hücreli	8
Karsinosarkom (MMMT)	3
Diğer Tipler	1

2.6.3. İntraoperatif makroskopik ve frozen inceleme

Makroskopik Patoloji: Endometriyum karsinomu nedeniyle cerrahisi yapılan hastaların uterus materyalinin intraoperatif makroskopik incelemesi yapılmalıdır. Yapılan bu değerlendirmeye lenf nodu değerlendirilmesi veya lenfadenektomi kararı verilecektir. Endometrial neoplaziler endometriyumun fokal bir alanda veya tüm endometrial yüzeyinde olabilir, az bir ihtimalle de endometrial polipten kaynaklanabilir.

Miyometriyal İnvazyon: Tümörün kaviteden miyometriyuma doğru invazyonu makroskopik olarak değerlendirilebilir. Bazı karsinomlar ise miyometriyuma yaygın biçimde invaze olduğunda makroskopik invazyonun derecesi net olarak görülmez. Aynı şekilde normal uterus anatomisini bozan adenomyozis veya leiomyom varlığında da miyometriyal invazyonun derecesinin belirlenmesi zorlaşır. Düşük grade’li tümörlerde lenfadenektomi kararı için miyometriyal invazyonun derinliği, tümörün çapı ve grade’nin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki birçok merkezde miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesi için intraoperatif frozen incelemesi ile miyometriyumun mikroskopik incelemesi birlikte yapılır (Stephan ve ark., 2014). Piyesin sadece makroskopik ve frozen şeklinde incelenmesinde artefaktlar oluşabileceği için bazen doğru sonuçlar vermeyebilir. Bu konuyla ilgili yapılmış olan 35 çalışmanın verileri

kullanılarak yapılmış olan meta-analizde intraoperatif frozen incelemesinin miyometriyal invazyon derinliğinin miktarını saptamada spesifitesi %97 ve sensitivitesi %85; makroskopik incelemenin ise duyarlılığı %71 ve özgüllüğü ise %91 şeklinde bulunmuştur (Alcazar ve ark., 2016).

Tümör çapı: Tümör çapı 2 cm’ den fazla ise grade’den bağımsız biçimde lenf nodu metastazı riski artış gösterir.

2.7. Yayılım

Endometriyum kanseri; doğrudan komşulukla yayılım, hematojen, lenfatik yayılım ve transtubal yol ile tümoral dokuların periton boşluğuna dökülmesiyle yayılmaktadır. Tip 1 endometriyal kanserlerde en sık yayılım biçimi komşu organlara olan direkt yayılımdır. Öncelikle miyometriyum içersine sonrasında uterin serozaya kadar yayılımla sonuçlanır. Servikse, tuba uterinalara, vajene ve parametriyal bölgeye invaze olabilir. Korpus uterin üst kısmına yerleşmiş tümörler serviksi invaze etmeden direkt tubaları veya serozayı tutabilirken; uterusun alt segmentine yerleşmiş tümörler ise direkt serviksi invaze edebilir. Tip 2 endometriyal kanserler (berrak hücreli ve seröz kanserler), overin malign epitelyel tümörleriyle benzerlik göstererek çeşitli yayılım tipleri gösterebilir. Sıklıkla bu yayılım şekilleri eş zamanlı gelişir.

FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre evre 1 endometriyal kanserlerde histopatolojik grade ile miyometriyal invazyon derinliğinin ilişkisi aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6.: Evre 1 endometriyal kanserlerde histopatolojik grade ve miyometriyal invazyon derinliğinin ilişkisi

Miyometriyal İnvazyon Derinliği	Grade I	Grade II	Grade III
Yok	29	11	15
%50 ‘den az	51	59	46
%50 ‘den fazla	20	30	39

Lenfatik yayılım; pelvik, obturator ve paraaortik lenf nodlarına yayılımdan sorumludur. Retroperitoneal (pelvik ve obturator) LN' u tutulumu olmadan direkt paraaortik LN' u metastazı genellikle nadir izlenir (Wang ve ark., 2013).

Vajinal metastazlar, servikal tutulumdan sonra direkt komşuluk yoluyla veya serviksin lenfovasküler yayılımla gerçekleşebilmektedir. Mayo klinikte 1984-1996 yılları arasında yapılmış olan 632 evre I endometriyum kanserli hastanın, incelenen histerektomi materyallerinde vajinal tutulumlarda miyometriyal invazyonun değil, grade 3 histopatolojide olmasının ve lenfovasküler invazyonun bulunmasının daha anlamlı belirteçler olduğunu bildirmişlerdir (Mariani ve ark., 2005). Ayrıca endometriyal kanserde kan damarı invazyonu serviks stromal invazyonu için önemli bir faktördür. Endometriyal kanserin servikse yayılmasının baskın yollarından biri, lenfatik damar istilasından ziyade kan damarı istilasıdır. (Kimyon Cömert ve ark., 2019).

Hematojen yayılımla ise en sık metastaz akciğere görülmektedir, daha az sıklıkta ise karaciğer, beyin, kemik ve diğer alanlar tutulmaktadır.

Primer tümörden transtubal yol ile periton boşluğuna dökülen tümör hücreleri; erken evre endometriyal kanserlerde serozal tutulum olmadan intraabdominal metastazların nasıl gelişebildiğini veya erken evre olmasına rağmen sonrasında peritoneal nükslerin nasıl görülebildiğini bize açıklamaktadır (Stewart ve ark., 2013).

2.8. Evreleme

Endometriyum kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. 2009 FIGO evrelemesi aşağıdaki Tablo 2.7. de verilmiştir.

Tablo 2.7. FIGO 2009 Endometriyum Kanseri Cerrahi Evrelemesi

EVRE 1	Tümör uterin korpusta sınırlı
1A	Miyometriyal invazyon yok ya da ½'den az
1B	Miyometriyal invazyon ½'den fazla
EVRE 2	Tümör servikal stromayı invaze eder, uterus dışına yayılım yoktur.
EVRE 3	Lokal veya bölgesel yayılım
3A	Uterin seroza ve/veya adnekslere yayılım ²
3B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum ²
3C	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu ²
3C ₁	Pelvik LN tutulumu
3C ₂	Paraaortik LN tutulumu
EVRE 4	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu ve/veya uzak metastaz
4A	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu
4B	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

2.9. Endometriyal Kanserlerde Görüntüleme Yöntemleri

Jinekolojik malignitesi bulunan hastalarda, radyolojik görüntüleme yöntemleri hastanın klinik bulgularına göre değerlendirilerek birlikte kullanılabilir. Endometriyum kanserinde USG, BT ve MRI gibi görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının üç ana amacı vardır. Birincisi; semptomu olan hastaların endometriyal kavitenin ve miyometriyumun olası maligniteler açısından değerlendirilmesidir. İkincisi; saptanan endometriyal patolojinin karakterinin ve pelvik yaygınlığının belirlenerek tedavinin ona göre planlanmasına yardımcı olmasıdır. Radyolojik görüntülemelerin üçüncü amacı ise cerrahi sonrası tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve nüks varlığının araştırılmasıdır. Ultrasonografi, endometriyal kavitede kitle varlığının görülmesi, karakterize edilmesi, miyometriyal alana invazyon açısından bakılması ve eşlik eden adneksiyel patolojilerin değerlendirilmesi için kullanılır. BT, kanser evrelemesi ve nüks takibinde önemli rol oynar. MRI ise yüksek

kontrast rezolüsyonu sayesinde, USG’de saptanan kitlelerin değerlendirilmesinde, komşu veya uzak organ metastaz varlığının tespitinde ve miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenerek tümörün evrelendirilmesine katkı sağlamaktadır (Epstein ve Blomqvist, 2014; Lin ve ark., 2018).

2.9.1.Ultrasonografi (USG)

Bir hastayı jinekolojik açıdan değerlendirmek için ultrasonografi üç şekilde yapılmaktadır. Bunlar; transabdominal, transvajinal ve transrektal yolla yapılabilir. Özellikle kadın genital organlarının görüntülenmesinde transvajinal yapılan USG, ilk ve en çok kullanılan modalitedir. USG’nin ilk tercih olma sebeplerine baktığımızda; ulaşılabilir olması, invaziv olmaması, diğer tekniklere göre daha ucuz olması ve radyasyon riskinin olmamasıdır (Woodfield, 2018). Endometriyum kanserin en sık belirtisi olan PMK şikayetiyle gelen hastalarda ilk seçenek olarak yapılan TVUSG’nin kanamanın benign veya malign nedenlerini ortaya koyabilmekte bize yardımcı olur. Ayrıca hormon replasman tedavisi (HRT) veya tamoksifen kullanan hastalar, endometriyal kanser açısından yüksek risk taşıdıkları için bu hastalarda tarama metodu olarak da ilk tercih kullanılır.

Ultrasonografide endometriyum tabakası homojen, hiperekoik, ince bir bant halinde görülür. Fakat endometriyal hiperplazi, polip veya kanser varlığında endometriyum tabakası kalın ve heterojen görünüm alır. Endometriyal kanserlerin erken evresinde TVUSG’de endometriyum, sadece kalınlaşma şeklinde izlenir. PMK’sı olan hastalarda endometriyal kalınlaşma için patolojik üst sınır, 5 mm olarak kabul edilir. TVUSG’nin endometriyal kanseri tanımadaki duyarlılığını %96’a çıkarmaktadır (Smith-Bindman ve ark., 1998). TVUSG tetkikinin yalancı pozitiflik değeri oldukça düşüktür. Ancak HRT alan veya tamoksifen kullanan kadınlarda ise spesifitesi düşmekte ve yalancı pozitiflik oranları artmaktadır. Bu grup hastalarda TVUSG’nin özgüllüğü %77 olarak bildirilmiştir. Bu sebeple, HRT alan hastalarda anormal uterin kanama şikâyeti bulunmuyorsa endometriyal kalınlığın üst sınırı 8 mm, kanama şikâyeti olan hastalarda HRT alıyor olsa bile üst sınır 5 mm olarak kabul edilir (Landis ve ark., 1999).

TVUSG’de endometriyal kalınlık artışının diğerk nedenleri; endometriyal hiperplazi, submuköz myom, polip gibi patolojilerdir. Endometriyum kanserinden ayırt edilmesi oldukça güçtür. Fakat vasküler sapı görülen ekojen odaklar polip lehine, hipoekoik veya heterojen geniş tabanı görülen lezyonlar da fibroid lehine değerlendirilmektedir. Şüpheli durumlarda endometriyal kaviteye verilen salin infüzyonuyla kavitenin distansiyonu gerçekleştirilerek sonohisterografi tetkiki uygulanabilir. Bu şekilde yapılan görüntülemeyle endometriyal lezyonların çoğu saptanabilir. Ayrıca lezyonun karakterinin belirlenmesine de olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmada sonohisterogramda endometriyal lezyon tariflenen 144 hastanın %14’ünde, rutin TVUSG incelemelerinde endometriyumun normal kalınlıkta olduğu bildirilmiştir (Laifer-Narin ve ark., 2002)

Ultrasonografide miyometriyal invazyon varlığının belirlenmesinde en önemli bulgu, endometriyal-miyometriyal geçiş zonunu gösteren subendometriyal tabakada halo bütünlüğünün bozulmuş olmasıdır. Transvajinal USG’ nin miyometriyal invazyonu değerlendirmede ne kadar etkinliğinin olduğunu araştıran birçok çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde TVUSG’nin endometriyum kanserli hastalarda miyometriyal invazyonun göstermedeki sensitivitesi %69,4 spesifitesi %70,6 olarak gösterilmiştir (Ruangvutitert ve ark., 2004). Başka bir çalışmada ise TVUSG’nin invazyonu öngörmedeki sensitivitesi %85 ve spesifitesi %75 olarak bildirilmiştir (Ozdemir ve ark., 2009). Endometriyal biyopsi sonucuna göre Grade I, II, III olarak gruplandırılan hastalarda, TVUSG’nin miyometriyal invazyonunu değerlendirmedeki etkinliğine bakıldığında grade I endometriyal tümörler için duyarlılığı %77,7 ve özgüllüğü %79 olarak bulunurken, grade II ve III tümörlerde ise bu oranlar %90 ve %91,6 yla daha yüksek olarak gösterilmiştir (Fishman ve ark., 2000). Endometriyal tümörün çapının büyük olması , adenomiyozis varlığı, lenfovasküler tutulumun olması gibi durumlarda miyometriyal tutulum derinliğinin belirlenmesinde TVUSG yanlış sonuçlar verebilir.

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Hızlı ve kolay erişilebilir kesitsel görüntüleme yöntemidir. MRI tetkikine göre yumuşak doku çözünürlüğü daha düşüktür. Pelvik ve abdominal yapılarda uzak metastaz varlığı açısından değerlendirilmesinde güvenilir ve hızlı bir metottur. Fakat kanserin lokal evrelemesi açısından yeterli değildir. Bu sebeple BT’de insidental

olarak saptanmış olan endometriyal kalınlık artışının ultsanografiyle doğrulanması gerekmektedir. BT'nin miyometriyal invazyonu belirlemedeki duyarlılığı %40-83, özgüllüğü ise %42-75 arasındadır. Serviks tutulumunun değerlendirilmesinde ise duyarlılığı düşük olarak bildirilmiştir (Hardesty ve ark., 2001).

Endometriyal kanserlerde, BT'nin esas yeri; ileri evre tümörlerin komşu organ olan (mesane, rektosigmoid kolon, pelvik yan duvar gibi) yapılara invaze olup olmadığını ve uzak organ metastaz varlığını göstermede kullanılır. BT'nin metastaz durumlarını belirlemedeki sensitivitesi %83 olarak bildirilmiştir (Gross ve ark., 1983). Lenf nodu tutulumunu değerlendirmesini (reaktif veya metastatik ayrımını) MRI kadar iyi yapamamaktadır. Lenf nodunun değerlendirilmesindeki kriterler ise çap ve nekroz varlığıdır.

2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Yüksek doku kontrastlanması ve multiplanar görüntüleme becerisi ile endometriyal kanserlerin ameliyat öncesi lokal evrelemede doğruluk oranı en yüksek görüntüleme yöntemidir. MRI'nın evrelemedeki doğruluk oranı %83-92 olarak gösterilmiştir. Tüm pelvisin birkaç planda, radyasyon kullanılmadan görüntülenmesini sağlar. Endometriyal kanserlerin evrelemede, cerrahi tedavi planının oluşturulmasında ve adjuvan kemoterapi radyoterapi ihtiyacının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca ultrasonografide şüpheli lezyonların ayrımının yapılmasında da önemli yere sahiptir (Barwick ve ark., 2006).

Görüntüler, transvers ve aksiyal planlarda geçiş zonunun en iyi değerlendirildiği şekilde incelenmelidir. Normal endometriyum T1A sekanslarında izointens, T2A sekanslarında hiperintens olarak izlenir. Kontrast madde verildikten sonraki serilerde miyometriyuma göre daha yavaş kontrast tutulumu gösterir. MRI'da endometriyal kanserin evrenmesi için T2A ve dinamik kontrastlı görüntüler kullanılır. Uterusun temel anatomisi hakkında ayrıntılı bilgiyi veren yüksek rezolüsyonlu T2A görüntülerdir. Dinamik kontrastlı görüntüler ise tümörün miyometriyal invazyonunu ve nodal tutulumunu göstermektedir. Geçiş zonu premenopozal dönemdeki kadınlarda belirgin olarak görüntülenirken, daha yaşlı postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise

iyi seçilemeyebilir. Bu nedenle kontrast sonrası serilerdeki görüntüler daha çok yarar sağlamaktadır.

MRI tetkikinde endometriyum kalınlığı için cut-off değeri 3 mm, hormon replasman tedavisi alan hastalarda 4-6 mm olarak belirlenmiştir. Endometriyum kalınlığının üst sınırı 3 mm olarak alındığında, endometrial patolojilerin belirlenmesinde MR görüntülemenin sensitivitesi %94, spesifitesi %28 olarak gösterilmiştir. Üst sınır 5 mm kabul edildiğindeyse sensitivite %89, spesifite %44 olarak çıkmaktadır (Holalkere ve ark., 2009).

FIGO 2009 evreleme sistemine göre MRI bulguları aşağıda özetlenmektedir;

2.9.3.1. Evre 1

Tümör uterusu sınırlıdır. Tümör dokusu, T1A görüntülerde normal endometrial tabakayla benzer şekilde izointens, T2A görüntülerde ise normal endometriyumdan farklı olarak düşük hipointens izlenir. Kontrast madde verildikten sonra çekilen dinamik görüntülerde ise kavite içerisinde yoğun kontrast madde tutulumu gösteren hipovasküler bir kitle şeklinde izlenir. Endometrial kanal içerisindeki kanamalar da T2A serilerde hipointens olarak izlenirler. Fakat kontrast madde verilmeden önce çekilen T1A serilerde hiperintens (yüksek sinyalli) görüldüğünden tümör dokusundan ayırt edilebilirler.

Evre I tümörler genellikle ya kavite içerisine sınırlıdır ya da miyometriyuma %50'den az invazidirler. T2A serilerde geçiş zone tümör dokusuna göre hipointens görülür. Miyometriyum invazyonu T2A serilerde geçiş zoneuna ait olan düşük sinyal intensitesinin kesintiye uğraması ve dinamik kontrastlı çekimlerde subendometrial yüzeyin normalde olması gereken kontrast tutulumunun kaybolması şeklinde görülür. Evre IB endometrial kanserlerde miyometrial invazyon %50'den fazladır. Fakat miyometriyum tabakası dışına çıkmazlar. Yapılan çalışmalarda, kontrastlı çekilen MRI'nin myometrial invazyon derinliğini belirlemedeki başarısı %75-95 arasında gösterilmiştir (Holalkere ve ark., 2009). Myometrial invazyonun belirlenmesinde adenomyozis veya leiomyoma gibi patolojilerin varlığı başarı oranını etkilemektedir. Endometrial kavite içerisindeki polip zemininden gelişen tümörler nedeniyle

kavitenin distansiyonu sonucu, miyometriyumda basıya sebep olduğu için hataya neden olabilirler. Kontrastlı görüntülerde fundusa yakın kısımlarda miyometriyumun incelmesine bağlı invazyonun derinliği gerçekte olduğundan daha az görülebilir. Peritümöral kontrastlanma veya tümör-miyometriyum arasında kontrastlanmanın az olduğu durumlarda invazyon derinliği, olduğundan daha fazla görülebilmektedir (Freeman ve ark., 2012).

2.9.3.2. Evre 2

Servikse uzanım gösteren tümörlerdir. T2A ve kontrastlı serilerde detaylı değerlendirilebilir. T2A görüntülerde normal servikal stroma dokusu düşük sinyal intensitesi gösterir. Fakat tümör ile invaze olduğunda servikal stroma orta sinyalli intensitesi göstererek invazyon açısından anlamlı hale gelir. Servikal stromal invazyon en iyi şekilde kontrastlı serilerde izlenir. Bu görüntülerde, normal kontrastlanan servikal stromanın kesintiye uğramış olması invazyon açısından anlamlıdır. Bazen endoservikal kanala doğru uzanım gösteren endometriyal kitleler stromal invazyon ile karıştırılabilir. Servikal bölgeye yönelik geç fazda elde edilen kontrastlı görüntüler normal servikal mukozayı rahatlıkla gösterirler. T2A ve kontrastlı serilerin birlikte değerlendirildiği MR görüntülerinin servikal invazyonu göstermedeki başarısı %90 olarak bildirilmiştir (Rockall ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda sensitivitesi %75-80, özgüllüğü %94-96 olarak görülmüştür (Toki ve ark., 1998).

2.9.3.3. Evre 3

Uterus dışına uzanım gösteren ancak hastalığın pelviste sınırlı kaldığı tümörlerdir. Evre 3A'da kanser uterin seroza dışına yayılarak adneksleri tutabilir. T2A görüntülerde normal seroza hipointens şeklinde görülür. Tümör serozaya kadar ulaştığında uterusda belli belirsiz kontur düzensizlikler ve hipointens sinyal devamlılığında kayıp görülebilir. Kontrastlı MRI serilerinde ise miyometriyumun normalde kontrast tutan en dış sınırında devamlılık kaybı görülebilir. Adneksiyal lezyonlarının varlığında bu serilerde gösterilir. Evre 3B endometriyal kanserde T2A serilerde normalde hipointens görülen vajinal duvarın veya parametriyumun tümörle invazyonu görülebilir. Tümör endoservikal uzanım ile primer tümörün devamı şeklinde ya da metastatik olarak bu bölgeye yayılmış olabilir. Evre 3C tümörlerde patolojik

boyutta retroperitoneal pelvik ve obturator LN ya da patolojik boyuta ulaşmış paraaortik LN görülebilir. Metastatik LN'ları 1 cm'den büyük boyutta, T2A serilerde orta sinyal intensitesinde, T1A serilerde hipointens görülmekte olup düzensiz konturları bulunur. MRI'nın metastatik lenf nodlarını belirlemedeki duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %95 olarak gösterilmiştir (Lee ve ark., 2009). Lenfovasküler invazyon varlığında tümörün miyometriyal invazyon derinliği ve servikal stroma tutulum riski arttığı bilinmektedir. Ayrıca tümörün derecesi(grade) lenfovasküler invazyonun görülmesiyle ilişkilidir. Bu sebeple radyologların hasta hakkında histolojik tanıyı bilmesi, patolojik boyuta gelmemiş lenf nodlarının bile değerlendirilmeye alınmasını sağlayacaktır.

2.9.3.4. Evre 4

Tümör pelvis dışına uzak organlara uzanım gösterir. Evre 4A tümörler mesaneye, rektuma veya komşu intestinal yapılara uzanır. T2A serilerde tümörün rektumun muskularis propria tabakasında, intestinal yapıların seroza ya da mukozasında veya mesanenin mukozasında hipointens sinyalde kesintiye yol açarak, kontrastlı serilerde ise kontrast tutan polipoid lezyonlar şeklinde izlenebilir. Evre 4B tümörlerde ise uzak organ metastazları, renal hilus giriş seviyesindeki pozitif paraaortik LN, pozitif inguinal Lenf nodları ve peritonitis karsinomatoza (peritoneal implantlar ve asit şeklinde) izlenir. MRI'da 1 cm'den büyük batındaki peritoneal implantik nodüllerin belirlenmesinde BT'ye göre yakalama başarısı daha yüksektir (Ascher ve Reinhold, 2002). Hematojen yolla olan karaciğer, akciğer ve kemik yayılımları da MRI ile görülebilmektedir.

Endometriyum kanserinin takibinde nüks açısından radyolojik değerlendirmelere baktığımızda, nüksün erken yakalanması ve doğru biçimde karakterize edilmesi tedavide bizlere fayda sağlayacaktır. Endometriyum kanserinde nüks genelde nadir görülür. En sık nüks görülen yerler ise vajinal cuff, lenf nodları, pelvik periton ve akciğerdir. MRI lokal nüksü belirlemede fayda sağlarken, BT uzak metastaz varlığını tespit etmede faydalıdır.

Sonuç olarak, radyolojik görüntüleme yöntemleri endometriyal kanserlerin tanısında, evrelemesinde, tedavi planlamasında ve hastaların takibinde önemli bir yere sahiptir.

USG, hastaların taranması ve patolojilerin saptanması açısından faydalıdır. MRI; uterus boyutu, adneksiyel patolojiler, servikal stromal tutulum, parametrial invazyon, peritoneal ve lenf nodu yayılımı açısından daha detaylı bilgi verebildiği için cerrahi yaklaşımın planlanmasında yarar sağlar. BT ise yaygın hastalık varlığını ortaya koyduğundan RT ve KT yaklaşımının belirlenmesinde etkili olur.

2.10. Endometriyum Kanseriinde Prognostik Faktörler

Sağkalımı etkileyen en önemli parametre tanı anındaki hastalığın evresidir. Tümörün grade'i, histopatolojisi, miyometriyal invazyon derinliği, ekstrauterin yayılımının varlığı, hastanın yaşı ve ek hastalıkları gibi etkenler de nüks ve sağ kalımı etkileyen diğer faktörlerdir. Tümörün çapı, hormon reseptör durumu, periton sitolojisi ve onkojen ekspresyonu gibi faktörlerin de prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (Ludwig, 1995) (Tablo 2.8.).

Tablo 2.8. Endometriyum kanserinde sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler

Prognostik Faktörler	
Hastalığın evresi	Adneksiyal tutulum
Yaş	Lenf Nodu tutulumu (Pelvik ve/veya Paraaortik)
Histo-patolojik kanser tipi	Peritoneal sitoloji
Histolojik ve nükleer grade	Tümörün çapı
Servikal stroma tutulumu	Hormon reseptör durumu
Lenfovasküler alan invazyonu	Onkojen gen ekspresyonu
Miyometriyal invazyon derinliği	

2.10.1. Yaş

Genç yaştaki hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. ABD, Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanından alınan bilgilerde diğer prognostik değişkenlerden bağımsız şekilde 40 yaş altı hastalarda; diğer yaş gruplarına göre sağ kalım daha yüksek gösterilmiştir (Lee ve ark., 2007).

2.10.2. Histopatolojik kanser tipi

Endometrioid tip adenokanserlerin, düşük grade'li olanları genellikle iyi prognozludur. Endometriyum kanserinin diğer histolojik tiplerinde ise artmış uzak metastaz ve nüks riski bulunmaktadır. Seröz karsinomlar derin miyometriyal invazyon veya lenf nodu tutulumu olmadığında bile kötü prognoza sahiptirler (Prat ve ark., 2007). Endometrioid adenokarsinomlarda %90'dan fazla sağ kalım oranı izlenirken, agresif seyreden bu endometriyal kanser tiplerinde sağ kalım oranı %33'e düşmektedir. Çünkü kötü histolojik tipli hastaların %62'inde cerrahi evreleme sırasında ekstrauterin yayılım mevcuttur (Wilson ve ark., 1990).

2.10.3. Histolojik ve nükleer grade

Endometriyal kanserin histolojik derecesi prognozun önemli bir göstergesidir. Tümörün histolojik ve nükleer derecesi arttıkça sağ kalım oranları azalmaktadır. Aşağıdaki Tablo 2.9.'da FIGO 1996-1998 yılları arasındaki endometriyal adenokarsinom evre I hastalarında tümörün histolojik ve nükleer derecesinin sağ kalımla olan ilişkisi gösterilmektedir.

Tablo 2.9. Evre I endometrioid adenokarsinomda 5 yıllık sağ kalım oranları

Grade	Sağ kalım (n=5017) (%)
I	91
II	90
III	81

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 'un yapmış olduğu bir çalışmada tümörün histolojik derecesinin artmasıyla pelvik ve paraaortik LN metastazlarının arttığı gösterilmiştir (Creasman ve ark., 1987) (Tablo 2.10.).

Tablo 2.10. Histolojik grade ile pelvik ve paraaortik LN tutulumu ilişkisi

Grade (n)	Pelvik LN (%) (n)	Paraaortik LN (%) (n)
I (180)	%5 (3)	%3 (2)
II (288)	%5 (9)	%14 (5)
III (153)	%28 (18)	%17 (11)

2.10.4. Miyometriyal invazyon derinliği

Lenf nodlarının tutulumuyla doğrudan ilişkilidir. Kanseri, miyometriyumun %50'den fazlasını invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş artmaktadır. Miyometriyal invazyon derinliğindeki bu artış ekstrauterin yayılım ve nüks riskini de beraberinde getirmektedir. Miyometriyal invazyon saptanmayan hastaların sadece %1'inde pelvik LN metastazı varken, miyometriyumun dış 1/3 'den fazlasına invazyonu olan hastalarda %25 pelvik LN, %17 paraaortik LN metastazı olduğu gösterilmiştir (Boronow ve ark., 1984).

Yapılan diğer bir çalışmada, grade III tümörü olan hastalarda, tümörün miyometriyal invazyonu yüzeyel geldiğinde LN metastaz riski %9, miyometriyumun %50'sinden fazlasına invaze geldiğindeyse bu risk %34 olarak görülmüştür. (Creasman ve ark., 1987). Bu nedenle miyometriyal invazyon derinliğinin derecesinin hastalarda hematojen yolla ortaya çıkabilecek uzak metastaz ve nükslerin en önemli öngörücü faktörüdür (Mariani ve ark., 2001). Di Saia ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada Evre I endometriyal kanseri olan hastalarda nükslerin doğrudan miyometriyal invazyon derinliğinin derecesiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (Tablo 2.11.).

Tablo 2.11. Evre I endometriyal kanserli hastalarda miyometriyal invazyon ile rekürrens ilişkisi

İnvazyon Derecesi	Nüks oranları (n) (%)
Endometriyuma sınırlı (invazyon yok)	7/92 (%8)
Yüzeyel miyometriyum (iç 1/3)	10/80 (%13)
Orta miyometriyum (orta 1/3)	2/17 (%12)
Derin miyometriyum (dış 1/3)	15/33 (%46)

Miyometriyal invazyon derinliğinin artmasıyla sağ kalım oranları azalmaktadır. Çoğunlukla miyometriyal invazyonu olmayan ya da yüzeyel olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %80-90 şeklindeyken, derin miyometriyal invazyonu olanlarda %60'tır.

2.10.5. Servikal stromal tutulum

Servikal stromanın tutulması, lenf nodu metastazını, uterus dışına yayılımını ve nüks riskini arttırmaktadır. Servikal stroma tutulumu olan hastalarda prognoz, Evre 1 endometriyum kanseri hastalarına göre daha kötüdür (Morrow ve ark., 1991). Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG)'nun yapmış olduğu çalışmada, Evre 2 endometriyum kanseri olan hastaların nüks oranı %6 ve rölatif riski 1,6 olarak tespit etmiştir.

2.10.6. Lenfo–vasküler alan invazyonu (LVSİ)

Endometriyal kanserlerin tüm histolojik tiplerinde, nüks gelişimi açısından prognostik faktördür. Evre 1 endometriyal kanserlerde LVSİ'nin görülme sıklığı %15'tir ve bu oran tümörün grade'i ve miyometriyal invazyon derinliği arttıkça yükselmektedir. LVSİ grade I tümörlerin %2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5'inde, grade III tümörlerin ise %42'sinde saptanmıştır (Hanson ve ark., 1985). Bu çalışmalar, LVSİ bulunan hastalarda nüks riskinin artabileceğini göstermektedir. Artan bu rekürrens riski nedeniyle LVSİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %83, buna karşın LVSİ olanlarda sağ kalım oranı %64,5 olarak gösterilmiştir (Abeler ve ark., 1992).

2.10.7. Uterin serozal veya adneksiyel tutulum

Evre 3A grubu hastalarda görülen kötü prognostik faktördür. Endometriyum kanseri tanısı alanların sadece %20'sinde adneksiyel yayılım görülmektedir. Uterin serozal ve/veya adneksiyel tutulumu olan hastalarda, adjuvan tedavi olarak eksternal abdominal radyoterapi ve sistemik kemoterapi verilmesi, rekürrensleri önlemek için önemlidir.

2.10.8. Lenf nodu tutulumu

Pelvik veya paraaortik lenf nodlarında tutulumun görülmesidir. Cerrahi evreleme, tedavi planlanması ve sağ kalımın öngörülmesi için önemli bir prognostik faktördür. Miyometriyal invazyonunun ya da tümör derecesinin artmasıyla pelvik, paraaortik LN metastaz riski de artmaktadır. 621 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 58'inde

(%9) pelvik LN, 34'ünde (%6) paraaortik LN metastazı gösterilmiştir (Creasman ve ark., 1987).

Lenf nodu metastazların görülmesiyle hastalığın seyrinde rekürrens oranları da artmaktadır. Yapılan bi çalışmada lenf nodu pozitifliğinde hastalığın rekürrensi %48 olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazı olmadığında ise bu oran %8 şeklindedir. Pelvik LN metastazı varlığında nüks oranı %45, paraaortik LN varlığında ise %64 olarak gösterilmiştir. Bu sebeple; LN metastazlı hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı %54 iken, LN metastazı olmayan hastalarda oran %90'dır (Zaino ve ark., 1996).

Jinekoloji Onkoloji Grubu (GOG)'nun yapmış olduğu çalışmalarda paraaortik LN metastazının prognozu belirleyen önemli faktör olduğunu ortaya koymuştur. Paraaortik LN pozitif olan hastaların %58'inde progresif ve nüks kanser gelişimi görülmüştür. Bu hastaların sadece %36'sı beş yıl içinde sağ kalım gösterirken, paraaortik LN tutulumu olmayan hastaların %85'i sağ kalım göstermiştir (Moore ve ark., 1989).

2.10.9.Peritoneal sitoloji

Batın yıkama sıvısında bakılan sitolojide tümör hücrelerinin görülmesinin prognostik açıdan önemi tartışmalıdır. Peritoneal sitolojide tümör hücrelerinin görülmesi 2009 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evreyi değiştirmemektedir. Bu yüzden; peritoneal sitoloji pozitifliğinin tek başına bulunmasının kötü prognostik faktör olmadığı, ancak diğer kötü prognostik etmenleri potansiyelize ettiği gösterilmiştir (Takeshima ve ark., 2001).

2.10.10. Tümörün hormon reseptör varlığı

Östrojen ve progesteron reseptör seviyelerinin pozitif görüldüğü hastaların sağ kalımı daha iyidir. Lenf nodu metastazı olan hastalarda bile tümörde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği varsa prognoz daha iyidir (Liao ve ark., 1986).

2.10.11. Tümörün boyutu

Lenf nodu metastazı ve sağ kalım ile ilişkisi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada Evre 1 endometriyal kanserli hastalarda tümör boyutu 2 cm'in altında ise lenf nodu metastazı %6 olarak, 2 cm'in üstündeyse lenf nodu metastazı %21 ve uterin kavitenin tamamını dolduranlardaysa %40 olarak gösterilmiştir (Schink ve ark., 1987).

2.10.12. Onkojen ve tümör supresyon gen mutasyonları

Endometriyum kanseri prekürsörleri olarak birçok moleküler değişiklikten bahsedilmektedir. Bunlardan bir tanesi tümör supresör geni olarak bilinen PTEN genindeki inaktivasyondur. Özellikle tip I endometriyal karsinomlardaki en sık genetik defektir. Tip I tümörlerin %80'inde gözlemlenmiştir. PTEN mutasyonu içeren tümörler iyi diferansiye ve çoğunlukla minimal invazif tümörler şeklinde görülmektedirler (Risinger ve ark., 1997).

Mikrosatellitler, genom boyunca dağınık vaziyette tekrarlayan kısa DNA segmentleridir. Mikrosatellite instabilite (MSI), bu DNA segmentlerindeki anormal hücre yapısındaki proteinlerin birikmesi olarak tanımlanır. Tip 1 endometriyal kanserlerin patogenezinde mismatch tamir sisteminin bir parçası olan MLH1 genindeki inaktivasyon göze çarpmaktadır. MLH1 ve MSI'nin anormal metilasyonun görülmesi, endometriyal karsinogenezde erken saptanan prekanseröz bulgulardır (Simpkins ve ark., 1999).

Endometriyal karsinomların %10-20'sinde görülen K-ras genindeki mutasyon, kötü prognostik faktördür (Semczuk ve ark., 2001). Tip 2 endometriyum kanserlerinde çoğunlukla geniş genomik düzensizlikler görülmektedir. Seröz karsinomlu vakaların yaklaşık %90'ında p53 mutasyonu izlenmektedir (Zheng ve ark., 1999). Ayrıca seröz karsinomlarda p16 inaktivasyonu, HER2/neu onkogeninin aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu görülebilmektedir. HER2/neu aşırı ekspresyonu hastalığın rekürrensiyle ilişkili bulunmuştur (Cianciulli ve ark., 2003).

Hücrel proliferasyonun bir belirteci olan Ki-67, endometriyal kanserde cerrahi öncesi pencere çalışmalarında, birincil sonuç ölçütü olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Ki-67 skorları, miyometrial invazyon derinliği ve hastalığın evresiyle

pozitif korelasyon göstermiştir. Yüksek Ki-67 skorlarının, hastalığın rekürrensi ve sağ kalımıyla da ilişkili olabileceğini gösterilmiştir (Kitson ve ark., 2017; Ocak ve ark., 2021).

2.11. Tedavi

Endometriyum kanserlerinde temel tedavi Histerektomi + BSO ‘dur. Genellikle ekstrasfiyal histerektomi yeterli olmaktadır. Evre 1 grade I-II olan hastalarda tümör çapı ve miyometriyal invazyon durumuna göre tedaviye pelvik ve paraaortik LN eksizyonu eklenmektedir. Serviks, parametrium ve üst vajen tutulumu olan evre 3B hastalarındaysa Radikal Histerektomi yapılabilir. Mikroskopik düzeyde metastazlar görülebileceğinden operasyonda adneksler de alınmalıdır (Hacker ve Friedlander, 2015). Over kanseri insidansı, endometriyum kanserli hastalarda artmaktadır. Bazı hastalarda eş zamanlı hem endometriyum hem de primer over kanseri görülebilir (Ugaki ve ark., 2011).

2.11.1. Evre 1 hastalıkta tedavi

Medikal açıdan kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara Histerektomi + BSO yapılmalıdır. Histerektomi operasyonu abdominal, vajinal, laparoskopik veya robotik olarak yapılabilir. Abdominal açık cerrahi tercih edildiğinde insizyonun umblikus altı/üstü median şeklinde olması; omentuma, pelvik ve paraaortik lenf nodlarına ulaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Morbid obezitesi ve medikal problemleri olan yüksek riskli hastalarda, tümörün histolojisi evre 1 ve düşük gradeli ise vajinal histerektomi düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada evre 1 endometriyum kanserli seçilmiş hastalarda uygulanan vajinal histerektomi sonrası, üç yıllık sağ kalım oranı %91, beş yıllık sağ kalım %88 olarak bildirilmiştir (Chan ve ark., 2001).

Grade I ve II tümörü olan hastalarda operasyon sırasında, histerektomi materyalinde tümörün makroskopik ve frozen incelemesi yapılmalıdır. Buna göre hastada cerrahi evrelendirme yapılması için lenfadenektomi kararı verilecektir. Gross incelemede grade I tümörler için miyometriyal invazyon derinliği oldukça doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. Endometriyum kanserli 142 hastanın dahil edildiği bir çalışmada miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde yapılan frozen incelemenin; grade I tümörlerde %93,5, grade II tümörde %80,4, grade III tümörlerde ise %58,6

oranında başarı yüzdeleri olduğu görülmüştür (Fotiou ve ark., 2009). Miyometriyal invazyon derinliğini belirlemede operasyon öncesinde yapılan transvajinal ultrasonografi, MRI ve serum human epididim protein 4 (HE-4) değerlerinin ölçülmesi gibi yöntemler bize fayda sağlamaktadır (Cade ve ark., 2010; Moore ve ark., 2011; Savelli ve ark., 2012).

Peritoneal sitolojinin değerlendirilmesi için batin yıkama sıvısı örneği alınmalıdır. Üst abdomenin detaylı incelemesi yapılmalıdır. İnspeksiyonda tespit edilen şüpheli lezyon durumunda eksizyonu yapılmalıdır. Grade III endometrioid adenokarsinomlarda, seröz ya da berrak hücreli tümörlerde; tümör çapı 2 cm'i geçtiğinde cerrahi evreleme yapılması önerilmektedir (Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 2015). Pelvik ve paraaortik LN metastazı endometriyal karsinomlarda önemli bir prognostik faktördür. Bu hastalarda lenf nodu metastazı saptanması durumunda; adjuvan tedavi ve hastalığın takip şekli değişmektedir. Lenf nodu metastazı tümörün evresi ve histopatolojik grade ile ilişkilidir. İyi diferansiye, düşük gradeli, yüzeysel miyometriyal invazyonu olan tümörlerde LN tutulum riski %3-5 arasında iken; kötü diferansiye, yüksek gradeli, %50'den fazla miyometriyal invazyonu olan tümörlerde bu oran %20'dir (Kitchener ve ark., 2009).

SEER veri tabanında kayıtlı olan 5 556 düşük riskli endometrioid endometriyal karsinomlu hastaların analizinde, yapılan lenfadenektominin sağ kalıma avantaj oluşturmadığını bildirmişlerdir (Chan ve ark., 2006). Grade 1 ve 2 endometrioid tümörlerde; tümör boyutu 2 cm'den az ve miyometriyal invazyon %50'nin altında olduğunda LN metastaz riski %1'den azdır (Milam ve ark., 2012). Bu sebeple düşük riskli hastalarda, lenfadenektomi yapılmasının gereksiz yere morbidite ve maliyeti arttırdığı düşünülmektedir (Dowdy ve ark., 2012).

Yüksek riskli hastalarda, geniş şekilde pelvik bölgedeki tüm lenf nodları diseke edilerek lenfadenektomi yapılmalıdır. Pelvisdeki retroperitoneal alanlar açılıp, common iliak arter ve ven üzerindeki lenf nodlarını da içine alacak şekilde, eksternal iliak arter ve ven boyunca tüm lenf nodları çıkarılmalıdır. Obturator sinirin korunarak obturator fossada kalan lenf nodları da çıkarılmalıdır. Paraaortik LN diseksiyonu; common iliak arter ve bifurkasyon bölgesi diseke edilerek, üreter lateralize edilip, inferior mezenterik arter (İMA) hizasına kadar lenf nodlarının çıkarılması şeklinde

yapılmaktadır. Eğer İMA seviyesi üstünde genişlemiş palpabl lenf nodu gözlenirse lenfadenektomi renal arter ve ven düzeyine kadar çıkarılabilir. (Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 2015).

Yapılan bir çalışmada, yüksek riskli tümörlerde 11'den fazla lenf nodu çıkarılmasının, hastaların sağ kalımını arttırdığını göstermişlerdir (Cragun ve ark., 2015).

SEPAL çalışmasında da benzer şekilde, düşük riskli hastalarda pelvik ve paraaortik LN eksizyonu yapılmasının sonuçları değiştirmedığı fakat orta ve yüksek riskli hastalarda sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Todo ve ark., 2010).

Grade III ve %50'den fazla miyometriyal invazyonu olan yüksek riskli hastalarda gizli omental metastazlar olabileceğinden cerrahi evrelemenin bir parçası olarak parsiyel omentektomi yapılması önerilmektedir (Saygılı ve ark., 2001).

Sentinel lenf nodu örneklemeyle ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'ün 2014 guideline'larında endometriyal kanserlerde sentinel LN örneklemesini önermektedir. Bu konuda ilk çalışmaları yapan Abu Rustum ve ark. tecrübe arttıkça uygulamanın belirleyicilik değerinin de arttığını göstermişlerdir. İlk çalışmada sentinel LN saptama oranı %78, ikinci çalışmada tecrübe kazandıkça bu oran %94'e çıkmıştır. Yanlış negatiflik oranı da %2'den %0'a gerilediği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, Sentinel LN örnekleme yapılarak, metastatik lenf nodlarının tespit edilebilme başarısının yüksek olduğu gösterilmiştir (Khoury-Collado ve ark., 2011). Sentinel LN çalışması için kullanılan moleküler ajanlar; toluidin mavisi ile indosiyanin yeşilidir.

Düşük riskli EK'li hastalarda; rekürrens riski %4'ten az ve hastalıksız sağ kalım oranları %95 olduğu için adjuvan radyoterapi (Brakiterapi dahil) önerilmemektedir (Radiation Therapy in early endometrial cancers textbook, 2016).

FIGO Evre 1A grade I-II tümörlü hastalar iyi prognoza sahip oldukları için, histerektomi + BSO sonrası adjuvan radyoterapi yapılmadan takip edilebilir. 645 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada, vajinal cuff brakiterapisi yapılanlarda rekürrens %1,2 diğer grupta ise %3,1 olarak gösterilmiştir ve iki grup arasındaki sağ kalım oranları benzer bulunmuştur (Sorbe ve ark., 2009). Bunun dışında orta ve yüksek riskli olan Evre 1A grade III, Evre 1B ve LVS invazyonu olan evre 1

tümörlerde ise adjuvan tedavi almadığında cuff rekürrensi için dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda uygulanan vajinal cuff brakiterapisi rekürrensi azaltmaktadır. Ayrıca cerrahi evrelemesi morbidite nedeniyle yapılamamış, yüksek riskli hastalarda tüm batin BT'sinde metastaz riski negatif ve CA-125 düzeyleri normal sınırlardaysa eksternal pelvik Radyoterapi uygulanabilir.

2.11.2. Evre 2 hastalıkta tedavi

Servikal stroma tutulumu olan endometriyal kanserlerde basit histerektominin yerine radikal histerektomi uygulanabilir. SEER verileri kullanılarak yapılan çalışmada endometriyum Evre 2 kanserli hastalarda sadece basit histerektomi uygulanmış olanlarda beş yıllık sağ kalım oranı %84,4 ; sadece radikal histerektomi uygulanmış hastalardaysa %93 olarak tespit edilmiştir(Cornelison ve ark., 1999).

Evre 2 hastalarda evreleme için pelvik ve paraaortik LN eksizyonu mutlaka yapılmalıdır. Pelvik LN pozitifliği olmadan izole paraaortik LN metastazların bu grupta fazla görülmesi nedeniyle LN diseksiyonu yapılırken renal ven seviyesine kadar çıkılmalıdır. Türkiye de yapılmış olan bir çalışmada evre II tanısı olan 48 hastada beş yıllık sağ kalım oranı %86 olarak bildirilmiştir. Radikal histerektomi yapıp radyoterapi verilmeyen grupta %90, basit histerektomi yapıp radyoterapi alan grupta ise %83 olarak gösterilmiştir. Bu farkın çok anlamlı olmadığı düşünülse de operasyon öncesinde servikal tutulumu olduğu düşünülen hastalarda direkt radikal histerektomi yapılmasının sağ kalımı arttırdığı ortaya koyulmuştur (Ayhan ve ark., 2004).

2.11.3. Evre 3 hastalıkta tedavi

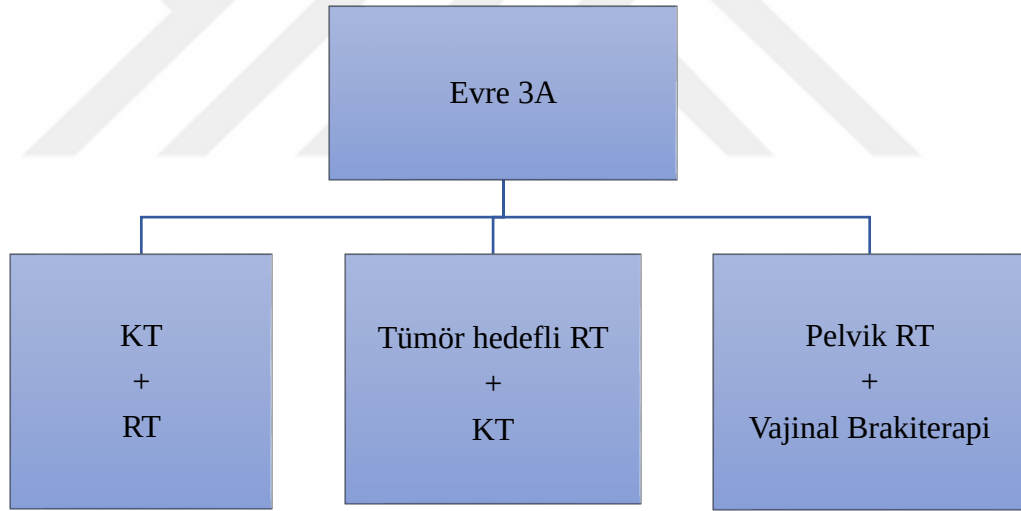
Uterus dışına (serozal, adneksiyel, lenf nodu, vajinal ve parametrium) tutulumu olan hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Hastalardaki bu metastazlar cerrahi sırasında görülebileceği gibi, genellikle mikroskopik düzeyde metastazlar olduğundan nihai patolojik incelemeler sonucunda da hastaya evre 3 tanısı konulabilmektedir.

Cerrahi evrelendirme sonrasında; günümüzde evre 3 hastalarına RT'den bağımsız olarak KT başlanması önerilmektedir. Bu tedavinin genel ve hastalıksız sağ kalım oranlarını arttırdığı izlenmiştir. Cochrane meta-analizinde; cerrahi operasyon uygulanıp radyoterapi aldıktan sonra, tedavisiz izlem ile kemoterapi uygulaması karşılaştırılmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalarda nüks ve hastalığa bağlı ölüm

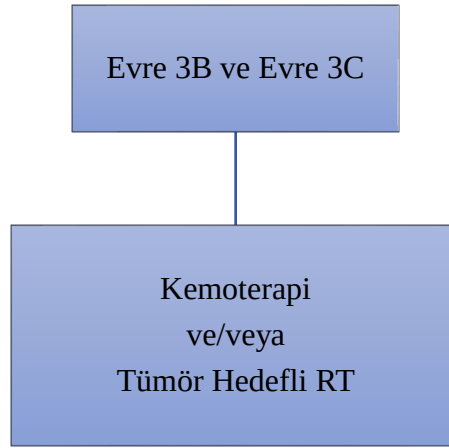
riskinde azalma saptanmıştır (Johnson ve ark., 2011). Bunun üzerine evre 3 hastalarında cerrahi sonrasında tek başına tüm abdomen adjuvan radyoterapinin kullanılması fikrinden uzaklaşmış ve kemoterapiyle kombine tedaviler içerisinde kullanılması önerilmiştir (Randall ve ark., 2006).

En son yayınlanan PORTEC-3 çalışması da bu verileri destekler nitelikte yayınlanmıştır. 2006–2013 tarihleri arasında 686 kadın çalışmaya dahil edildi. Son analize göre; cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak kemoradyoterapi alan 330 ve sadece radyoterapi alan 330 hastanın verileri incelendi. Beş yıllık sağ kalım oranları kemoradyoterapi alan grupta %81,8 iken; sadece radyoterapi alan hastalarda %76,7 olarak gösterildi.

Evre 3A hastalarındaki cerrahi sonrası tedavi şeması Şekil 2.1.’de, Evre 3B ve 3C hastalarındaki postoperatif dönemdeki adjuvan tedavi seçenekleri Şekil 2.2.’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Evre 3A hastalarında tedavi şeması



Şekil 2.2. Evre 3B ve 3C hastalarında tedavi şeması

2.11.4. Evre 4 hastalıkta tedavi

Endometriyum kanseriyle ilişkili ölümlerin çoğu bu hasta grubunda meydana gelir. Evre 4 hastalarda sağ kalım oranları %5-20'dir (Vardi ve ark., 1992). Bu hastalarda optimal tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusundaki çalışmalar hala devam etmektedir. Günümüzde, ileri evre endometriyum kanserinde en önemli tedaviyi debulking cerrahisi oluşturmaktadır. 14 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde hastaların %52-75'inde optimal debulking cerrahisi sağlandığı bildirilmiştir (Barlin ve ark., 2010). Literatürde bulunan yayınlarda optimal debulking cerrahisinin nasıl olması gerektiği konusunda çeşitli görüşler bulunmaktadır; bazı yayınlarda 2 cm' in altında bazılarında 1 cm'in altında rezidüel tümör varlığı, bazı yayınlarda ise makroskopik tümör bulunmayışı optimal kabul etmektedir. Sağ kalım açısından değerlendirdiğimizde ise en iyi sonuçlar makroskopik düzeyde rezidüel tümör bulunmayan olgulardadır ve aradaki fark istatistiksel anlamlıdır. Endometriyum kanserindeki debulking cerrahiyle kalan dokuların perfüzyonunda artış ve tümör yükünde azalma olması hedeflenmektedir.

Primer debulking cerrahisiyle sağ kalımda artış sağlanabilmesine rağmen %36-39 oranında da komplikasyon riskinin olduğu bildirilmiştir (Bristow ve ark., 2001). Bu durumun nedeni olarak; ileri yaş, eşlik eden ko-morbidite hastalıklar ve komplikasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda primer cerrahi öncesinde neoadjuvan kemoterapi uygulanmasının, tümör yükünde azalmayı sağladığı gösterilmiştir.

Kemoterapi sonrasında uygulanacak olan debulking cerrahisinde daha az komplikasyon riski gösterilmiştir.

2009 yılında yayınlanan Vandeput ve ark.'larının yaptığı çalışmada; batin içi yayılımı olan 30 adet evre IV kanserli hastada primer debulking cerrahisi öncesinde neoadjuvan karboplatin-paklitaksel kemoterapisi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda 24 hastada (%80) optimal debulking cerrahisi (rezidüel tümör <1 cm) uygulanabilmiştir. Ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 13 ay, genel sağ kalım süresi ise 23 ay olarak gösterilmiştir (Vandenput ve ark., 2009). Bu çalışmaya rağmen; primer cerrahi öncesinde neoadjuvan KT verilmesi halen tartışmalı bir konudur. Primer agresif sitoredüksiyon cerrahisi yapılarak tümör yükünün benzer şekilde azaltılabileceğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (Amant ve Vergote, 2010). Bu yüzden hastaya ve cerrahiye ait tüm riskler belirlenerek tedavinin hastaya göre kişiselleştirilmesi daha doğru olacaktır.

Ekstra-abdominal uzak organ (karaciğer, akciğer, kemik vb.) metastazları bulunan hastalarda; palyatif amaçlı histerektomi+BSO, takiben radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanabilir. Yüksek riskli evre 4B hastalar, cerrahi girişimleri ve diğer tedavileri kaldıramayacak durumdaysa, bu hastalara palyatif tedavi seçenekleri sunulmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Ocak 2015 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde menometroraji, postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran veya asemptomatik endometriyal kalınlık artışı olduğu görülen hastalardan, tanı amaçlı yapılmış olan probe küretaj işlemi sonucunda, endometriyum kanseri tanısı alan 156 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların preoperatif dönemde hastanemizde çekilmiş olan MR görüntüleri Radyoloji ABD'inde görevli radyologlar tarafından değerlendirilip raporlanmıştır. Perop dönemdeki frozen incelemesi ve sonrasındaki nihai patoloji preparatları Patoloji ABD'inde görevli patologlar tarafından değerlendirilmiştir.

3.2. MRI Protokolü

Manyetik rezonans görüntüleme 1,5 tesla MR (SIGNA™ Voyager Premier Edition) ile 65 kanallı body coil kullanılarak elde edildi. Görüntüleme öncesinde mesanenin ılımlı dolu olmasına ve rektumun boş olmasına özen gösterildi. TSE (tubo spin echo) görüntüler aksiyel, koronal ve sagittal planda alındı. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı serilerde tümörün miyometriyal invazyon derecesi aksiyel planda, tüm miyometriyumun kalınlığı ise T2 ağırlıklı sagittal planda ölçüldü. Tümörün boyutu aksiyel ve sagittal T2 ağırlıklı çekimler kullanılarak 3 boyutlu olarak ölçüldü. Görüntüleme parametreleri; TSE ve T2 ağırlıklı sekanslarda yapıldı. Dinamik ağırlıklı MR görüntüleme tek atımlı eko-planar teknik kullanılarak yapıldı. Görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları, 0, 400 ve 800 s/mm² değerleri ile izotropik DW görüntülerinden yapıldı. Dinamik kontrastlı MR görüntüleme, 0,1 mmol/kg dozunda kontrast madde (gadovist) intravenöz bolus enjeksiyonu yapıldıktan sonra, aksiyel düzlemde 0, 30, 60, 90 ve 120 sn'de ve sagittal düzlemde ise 180 sn'de gerçekleştirildi.

3.3. Frozen ve Nihai Patoloji Prosedürü

Ocak 2015 ile Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde endometriyal biyopsileri yapılan ve bu biyopsilerin Patoloji Birimi tarafından değerlendirilmesi sonucunda

endometriyal kanser tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Peroperatif dönemde, histerektomi + BSO materyali frozen inceleme amacıyla patolojiye gönderildi. Frozen incelenmesi; makroskopik olarak uterin serozaya, overe, tuba uterinalara ve servikal stromaya tutulum olup olmadığı değerlendirildi. Bu bölgelere makroskopik invazyon şüphesi olduğu durumlarda ince kesitsel örnekler alınarak ileri değerlendirme yapıldı. Tümörün kavite içerisindeki lokalizasyonu ve çapı belirlendikten sonra tümörün miyometriyuma invazyon gösterdiği en derin kısımdan 2-3 dilim tam kat örnekler alındı. Bu örneklerde miyometriyal invazyon derinliğinin o bölgedeki total miyometriyal kalınlığa oranı baz alınarak %50'den az veya %50'den fazla invazyon var şeklinde yorumlandı. Ayrıca tümörün histopatolojik olarak incelenmesi yapıldı. Peroperatif değerlendirme sonucunda tümörün çapı, tipi, miyometriyal invazyon derinliği (%50'den az veya fazla), varsa servikal ve/veya adneksiyal tutulumu cerrahi ekibine bildirildi. Tümör çapı 2 cm'den fazla olan, miyometriyumun %50'sinden fazlasına invazyon gösteren veya servikal stromal tutulumu olan grade I-II endometrioid adenokarsinomlarda cerrahi evreleme için lenf nodu örnekleme yapıldı. Grade III endometrioid adenokarsinomlarda ve tip 2 (non-endometrioid tümör) histopatolojisinde olanlarda ise frozena gönderilmeden direkt pelvik ve paraaortik LN örnekleme yapıldı.

İntraoperatif inceleme sırasında değerlendirilen tümörün boyutu, histopatolojik tipi, miyometriyal invazyon derinliği ve servikal stromal tutulumu yeni örnekler alınarak kalıcı parafin sonuçlara bırakılıp nihai patoloji sonucunda tekrardan değerlendirildi. Ayrıca perop değerlendirilmemiş olan tümörün derecesi (grade), lenfovasküler invazyonun varlığı, evreleme için yapılmış olan pelvik/paraaortik LN'ları, over ve tubaların mikroskopik incelemeleri kesin parafine bırakılıp nihai patoloji raporu için değerlendirildi. Peroperatif konsültasyon sonuçları ile nihai patoloji raporları arasındaki histolojik farklılıklar ve bu bulgularla operasyon öncesi MR görüntülemeyle belirlemiş olduğumuz bulguların karşılaştırması yapıldı.

3.4. Cerrahi Prosedür

Hastalar genel anestezi altında hazırlandı. Laparotomik cerrahi yaptığımız hastalarda göbek altı median kesiyle batına girildi. Bilateral round ve infundibulopelvik ligamentler, uterin arterler kesilip, sütüre edildi. Mesane serozası ön taraftan, rektum

serozası arka taraftan serbestleştirildi. Sakrouterin ve kardinal ligamentler kesilip, suture edildi. Vajen cuffı kontinü suture edilerek kapatıldı.

Laparoskopik ve robotik cerrahi uyguladığımız hastalarda ise, uterin manipülatör yerleştirilmesini takiben, umblicustan 10 mm, sol ve sağ suprainguinal ile sol palmardan 5 mm'lik trokarlar ile batına giriş sağlandı. Bilateral round ve infundibulopelvik ligamentler, uterin arterler ligasure yardımıyla kesildi. Ön taraftan mesane, arka taraftan rektum serozası harmonic ethicon ligasure yardımıyla uzaklaştırıldı. Sakrouterin ve kardinal ligamentler ligasure yardımıyla kesildi. Cuff monopolar hook yardımıyla kesildi. Piyes vajenden batın dışına alındı. Vajinal cuff suture edildi.

Pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu; pelvik LN diseksiyonuna, retroperitoneal alan açılarak, eksternal iliak arter bölgesinden başlandı. Sırasıyla pelvik ve obturator LN'ları eksize edildi. Paraaortik LN diseksiyonuna aorta bifurkasyon bölgesinden başlanıp yukarıda renal ven seviyesine kadar çıkılarak yapıldı. Lenf nodu diseksiyonları, monopolar koter, bipolar makas ve Ligasure Maryland 5 mm–23 cm ile yapıldı.

Omentektomi; omentum serbestleştirilip, transvers kolonun serozasına 2 cm uzaklıkta, güvenli saha bırakılarak, bir diseksiyon hattı oluşturulup Ligasure vessel sealing 5mm veya 10 mmlik kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi, Chi-Square testi, Pearson korelasyon katsayısı, Fisher's exact testi, ROC analizi, (sensitivite, spesifite vs.) uygun olan yerlerde kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS statistics 20.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 156 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 37 ile 84 arasında olup, ortalama yaş $61,09 \pm 8,753$ tü. Hastaların BKİ'si 22,20 ile 50,70 arasında olup, ortalama BKİ $33,97 \pm 4,61$ idi. Hastaların gravida ve pariteleri 0 ile 13 arasındadır. Ortalama gravida ve paritesi sırasıyla $3,58 \pm 2,19$ ve $3,07 \pm 1,82$ idi. Hastaların menopoz yaşları 40 ile 58 arasında olup, ortalama menopoz yaşı $50,78 \pm 2,95$ di. Hastaların ortalama menopoz süreleri ise 1 ile 38 yıl arasında olup, ortalama menopoz süresi $14,10 \pm 9,17$ idi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri I

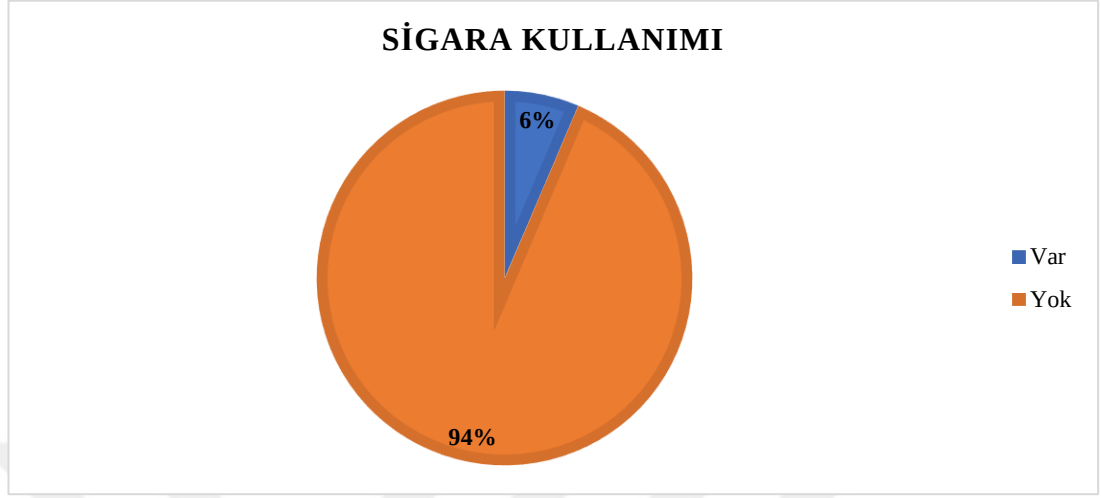
Faktör	Ortalama	Standart sapma	En küçük	En büyük
Yaş	61,09	8,753	37	84
BMI	33,97	4,61	22,20	50,70
Gravida	3,58	2,19	0	13
Parite	3,07	1,82	0	11
Menopoz yaşı	50,78	2,95	40	58
Menopoz süresi	14,10	9,17	1	38

Hastaların özgeçmişine baktığımızda; 41'inde (%26,3) sadece HT, 20'sinde (%12,8) sadece DM, 38'inde (%24,4) hem HT hem de DM mevcuttu. 57 (%36,5) hastamızda ise bu hastalıkların her ikisi de görülmedi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların demografik verileri II

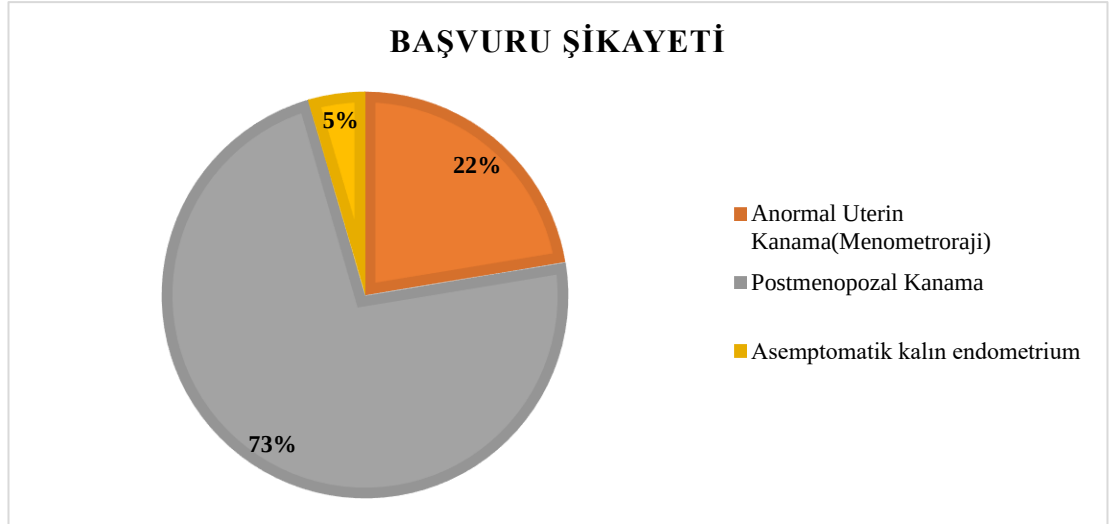
Faktör	Sayı	%
Hipertansiyon	41	26,3
Diyabet	20	12,8
Hipertansiyon + Diyabet	38	24,4

Hastalarımızın 10 (%6) tanesinde sigara kullanımı vardı, 146 (%94) tanesinde sigara kullanımı yoktu (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Hastaların demografik verileri III

Hastaların tarafımıza başvuru şikayetlerine baktığımızda; hastaların 114'ü (%73) postmenopozal kanama, 35'i (%22,4) menometroraji şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 7 (%5) hastada ise asemptomatik kalın endometriyumun görülmesi nedeniyle endometriyal örnekleme yapıldı (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların başvuru şikayet oranları

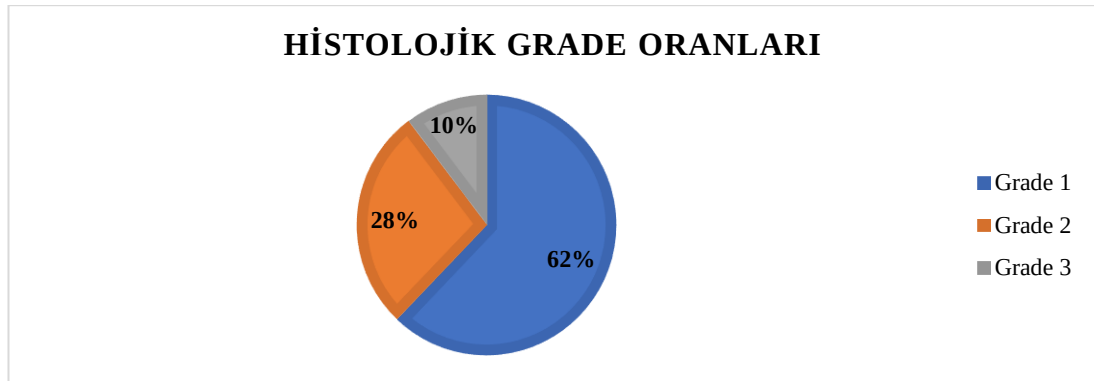
Çalışmamızdaki hastaların kliniğimizde alınan endometriyal biyopsi sonuçları incelendiğinde; 137 (%87,8)'si Endometrioid Adenokarsinom (Tip 1 EK), 2 (%1,3)'si

Endometrioid Adenokarsinom (Tip 2, Grade III), 3 (%1,9)'ü Berrak Hücreli Karsinom, 3 (%1,9)'ü Seröz Karsinom, 5 (%3,2)'i Malign Mikst Müllerian Tümör, 5 (%3,2)'i Mikst Tip Endometriyal Kanser ve 1 (%0,6)'i Endometriyal Stromal Sarkom şeklinde görüldü (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hastaların endometriyal biyopsilerinin histolojik tanıları

Endometriyal Biyopsi Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Endometrioid Adenokarsinom (Tip 1 Grade I ve II)	137	87,8
Endometrioid Adenokarsinom (Tip 2, Grade III)	2	1,3
Berrak Hücreli Karsinom	3	1,9
Seröz Karsinom	3	1,9
Malign Mikst Müllerian Tümör (Karsinosarkom)	5	3,2
Mikst Tip Endometriyal Kanser	5	3,2
End. Stromal Sarkom	1	0,6

Endometriyal biyopsi sonuçlarına grade düzeyleri incelendiğinde; 97 (%62) hastada grade I, 43 (%28) hastada grade II ve 16 (%10) hastada ise grade III endometriyal kanser gözlemlendi (Şekil 4.3.).



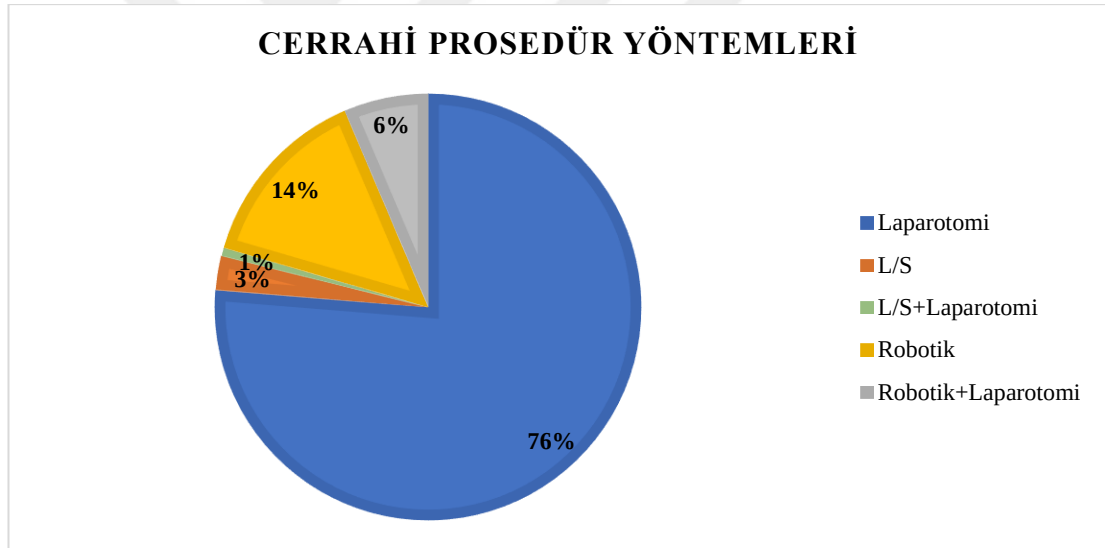
Şekil 4.3. Endometriyal biyopsilerin histolojik grade oranları

Hastaların operasyon öncesindeki tümör marker düzeylerini baktığımızda serum CA 125 düzeyleri ortalama $54,08 \pm 103,7$ U/mL, serum CA 19-9 düzeyleri ortalama $116,84 \pm 270,56$ U/mL, serum CA 15-3 düzeylerinin ortalama $19,53 \pm 9,92$ U/mL ve CEA düzeyinin ortalama $3,91 \pm 6,09$ olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Operasyon Öncesi Tümör Marker Düzeyleri

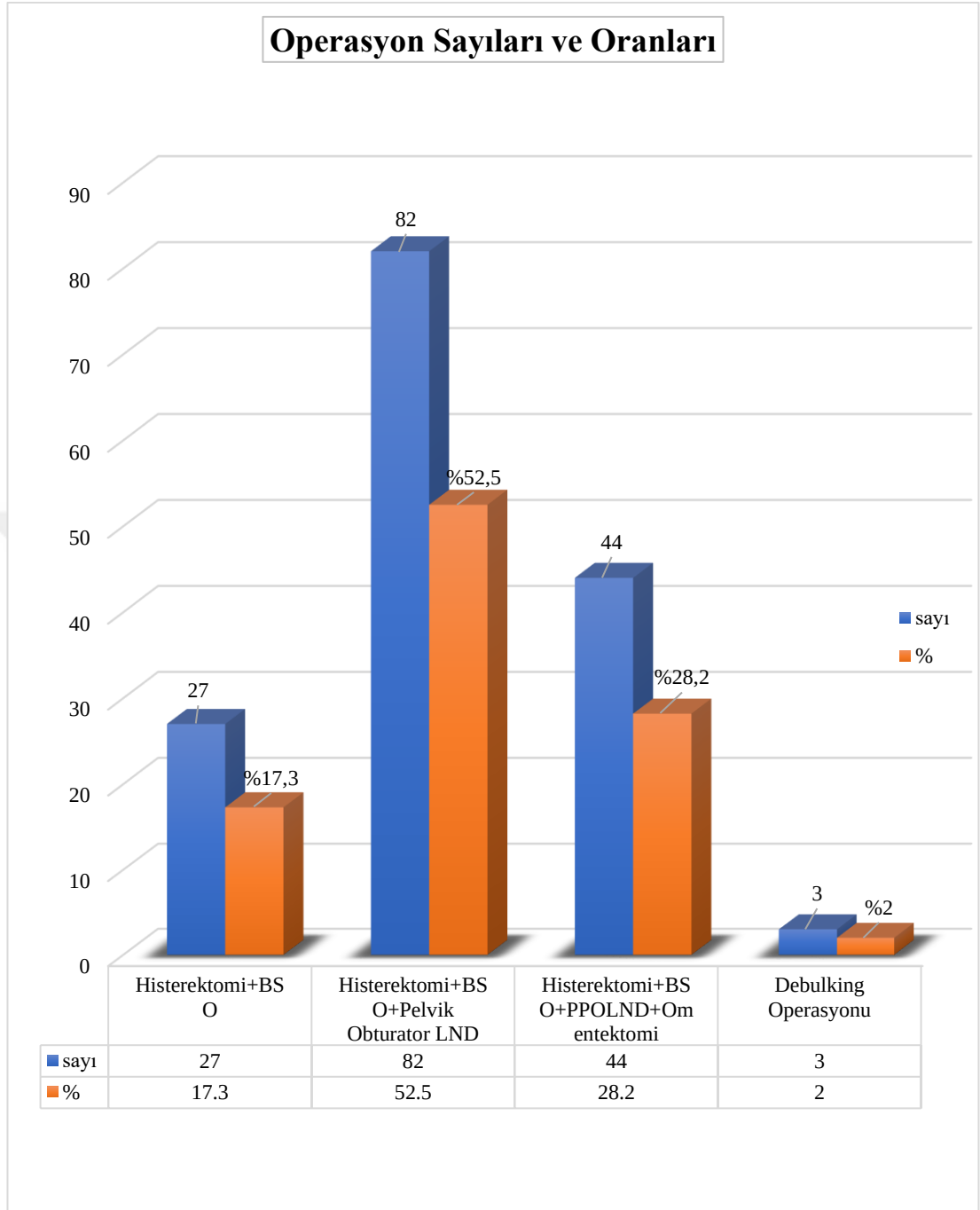
Tümör Markerı	Ortalama	Standart Sapma	En Az	En Yüksek
CA 125	54,08	103,7	4,30	660
CA 15-3	19,53	9,92	6	49
CA 19-9	116,84	270,56	2	1200
CEA	3,91	6,09	1,06	33

Hastalara uygulanan cerrahi prosedür yöntemleri incelendiğinde; 119 (%76,3)'u Laparotomi, 22 (%14,1)'si Robotik, 10 (%6,4) tanesi Robotik + Laparotomi, 4 (%2,6) tanesi L/S ve 1 (%0,6) tanesinin L/S + Laparotomi olduğu görüldü (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Hastalara Uygulanan Cerrahi Prosedür Yöntemleri

Hastaların, 27 (%17,3)'sine Histerektomi + BSO, 82 (%52,5)'sine Histerektomi + BSO + Pelvik ve Obturator LND operasyonları, 44 (%28,2)'üne Histerektomi + BSO + PPOLND + Omentektomi, 3 (%2) üne ise Debulking Cerrahisi operasyonları yapıldı (Şekil 4.5.).



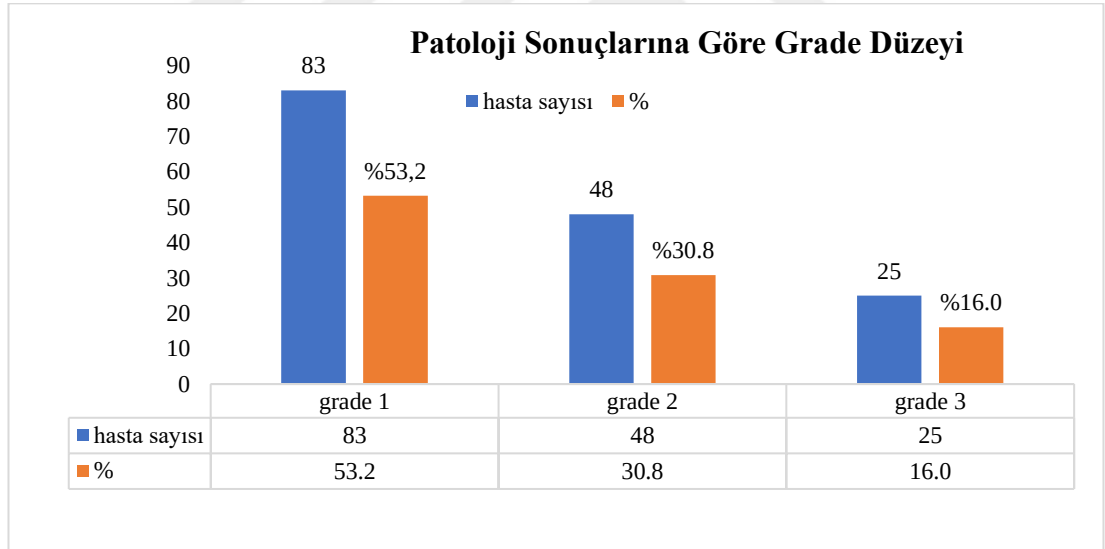
Şekil 4.5. Hastalara Uygulanan Operasyon Sayıları ve Oranları

Çalışmamızdaki hastaların cerrahi operasyon sonrası nihai patoloji sonuçları incelendiğinde; 133 (% 85,3)'ü Endometrioid Adenokarsinom (Tip 1), 6 (%3,8)'sı End. Adenokarsinom (Tip 2), 2 (% 1,3)'sı Berrak Hücreli Karsinom, 4 (% 2,6)'ü Seröz Karsinom, 6 (% 3,8)'sı Karsinosarkom, 4 (% 2,6)'ü Mikst Tip End Kanser ve 1 (%0,6)'i End. Stromal Sarkom görüldü (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların Nihai Patolojilerinin Histolojik Tanıları

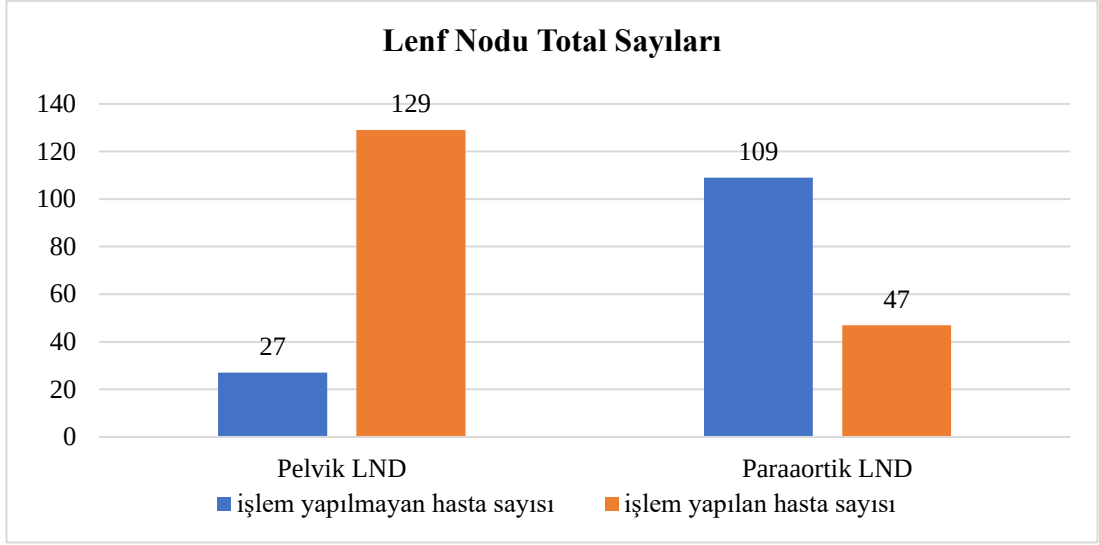
Nihai Patoloji Sonuçları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Endometrioid Adenokarsinom (Tip 1 Grade I ve II)	133	85,3
Endometrioid Adenokarsinom (Tip 2, Grade III)	6	3,8
Berrak Hücreli Karsinom	2	1,3
Seröz Karsinom	4	2,6
Malign Mikst Müllerian Tümör (Karsinosarkom)	6	3,8
Mikst Tip End Kanser	4	2,6
End. Stromal Sarkom	1	0,6

Hastaların postoperative patoloji raporlarını değerlendirdiğimizde: Grade I 83 hasta (%53,2), Grade II: 48 hasta (%30,8) Grade III: 25 hasta (%16) olarak tespit edildi (Şekil 4.6.).



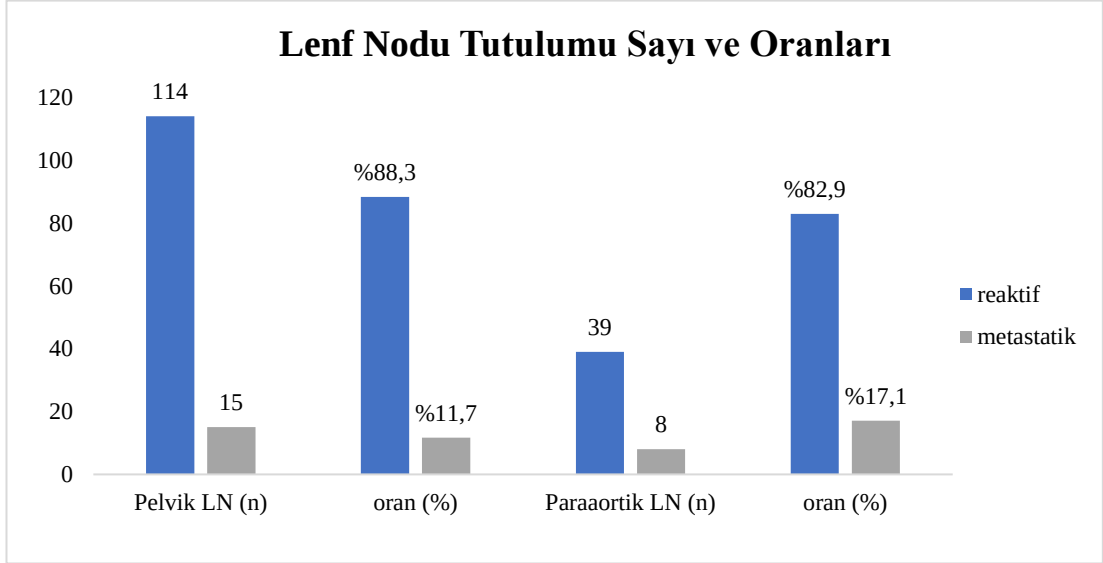
Şekil 4.6. Patoloji sonuçlarının histolojik grade oranları

Operasyonda pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu yapılan ve yapılmayan hasta sayıları incelendiğinde; 82 hastaya sadece pelvik LN diseksiyonu, 47 hastaya pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu yapılmıştır. 27 hastaya ise herhangi bir lenf nodu diseksiyonu işlemi yapılmamıştır (Şekil 4.7.).



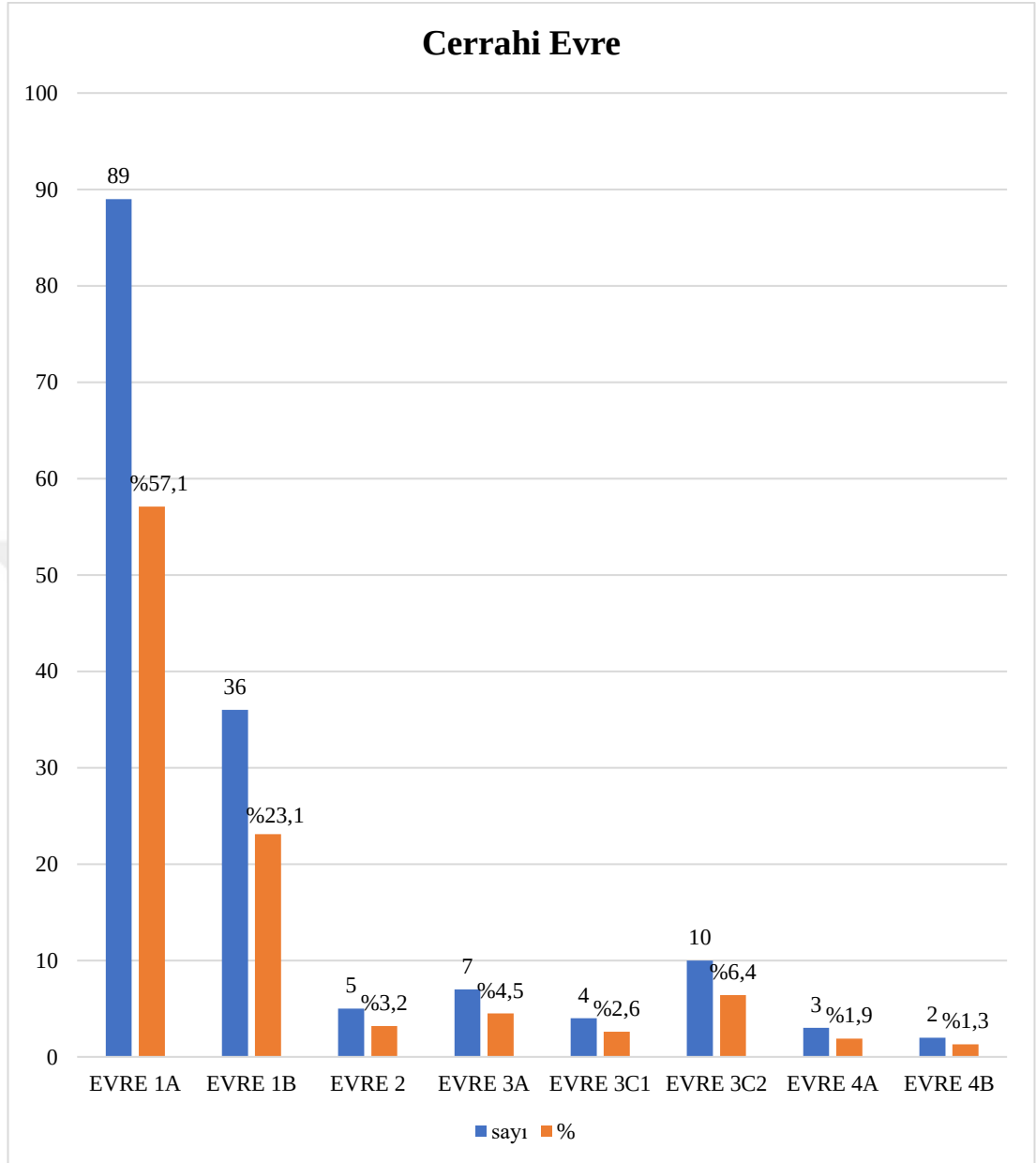
Şekil 4.7. Pelvik ve Paraaortik LN diseksiyonu total sayıları

Yapılmış olan pelvik ve paraaortik LN'lerinin histopatolojik incelemelerine baktığımızda pelvik LN'lerinin 15 (%11,7)'inde, paraaortik LN'lerinin ise 8 (%17,1) tanesinde metastaz izlenmiştir (Şekil 4.8.).



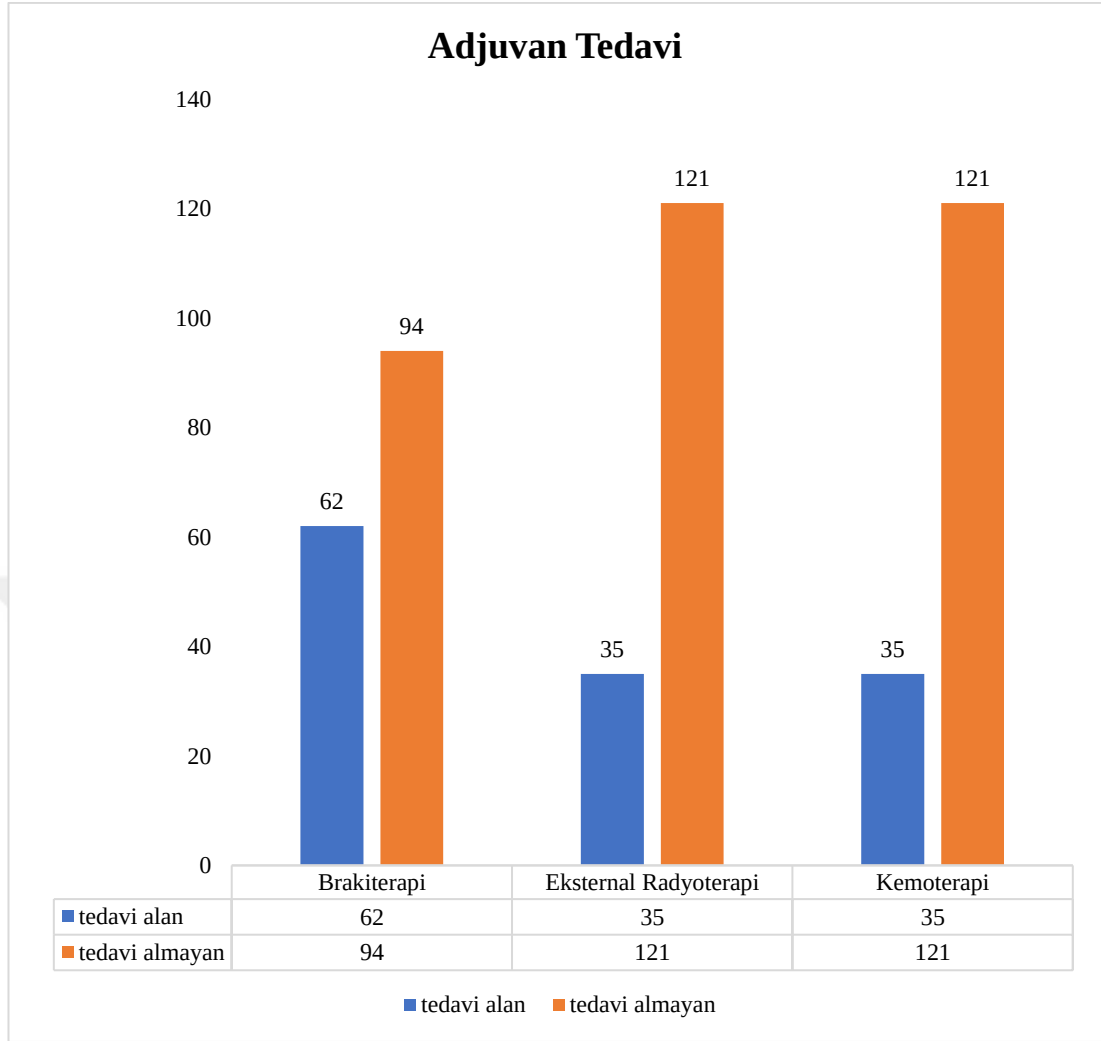
Şekil 4.8. Pelvik ve Paraaortik LN tutulumu sayı ve oranları

Olguların postoperatif patoloji raporlarında, FIGO evrelemesine göre dağılımına baktığımızda; Evre I A: 89 (%57,1), Evre I B: 36 (%23,1), Evre II: 5 (%3,2), Evre III A: 7 (%4,5), Evre III C₁: 4 (%2,6), Evre III C₂: 10 (%6,4), Evre IV A: 3 (%1,9), Evre IV B: 2 (%1,3) olarak raporlanmıştır (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9.: Hastaların FIGO 2009 evrelemesine göre dağılımı

Cerrahi operasyondan sonra hastalara uygulanan adjuvan tedavileri incelediğimizde; hastaların 62 (%39,7)'si brakiterapi, 35 (%22,4)'i eksternal radyoterapi ve 35 (%22,4)'i kemoterapi almıştır (Şekil 4.10.).



Şekil 4.10. Hastaların Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi Alma Oranları

Hastalar miyometriyal invazyon derinliği için %50'den az ve fazla şeklinde iki gruba ayrıldı. Nihai patoloji sonucuna göre miyometriyal invazyon derinliği %50'den az olan hasta sayısı 100, %50'den fazla olan hasta sayısı 56 dır. MR kayıtlarına göre miyometriyal invazyon derinliği %50'den az olan hasta sayısı 114, %50'den fazla olan hasta sayısı 42 olarak tespit edildi. Frozen sonuçları göre miyometriyal invazyon derinliği %50'den az olan hasta sayısı 107, %50'den fazla olan hasta sayısı 38'di (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Frozen ve MRI'nin miyometriyal invazyon derinliği belirlemedeki genel doğruluk oranları

Yöntem	Miyometriyal invazyon derinliği (%)		Genel Doğruluk Oranı (%)
	%50'den az	%50'den fazla	
Nihai Patoloji	100	56	100
Frozen	107	39	90,4
MRI	114	42	84,6

Nihai patoloji raporuna göre MRI'nin miyometriyal invazyon derinliğini belirlemedeki test oranlarını incelediğimizde; sensitivite %66,1 spesifite %95, pozitif prediktif değer %88,1 negatif prediktif değer %83,3 ve genel doğruluk oranı %84,6 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. MRI'nin miyometriyal invazyon derinliği belirlemedeki rolü

	MRI'da Mİ %50' den az	MRI'da Mİ %50' den fazla	Toplam (n)
Patolojide Mİ %50' den az	95 (%95)	5 (%5)	100
Patolojide Mİ %50' den fazla	19 (%33,9)	37 (%66,1)	56
Toplam	114	42	156

Nihai patoloji raporuna göre frozen sonuçlarının miyometriyal invazyon derinliğini belirlemedeki test oranlarını incelediğimizde; sensitivite %74,5 spesifite %98,9, pozitif prediktif değer %90,4 negatif prediktif değer %82,4 ve genel doğruluk oranı %90,4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Frozen incelemenin miyometriyal invazyon derinliği belirlemedeki rolü

	Frozen'da Mİ %50' den az	Frozen'da Mİ %50' den fazla	Toplam (n)
Patolojide Mİ %50' den az	94 (%98,9)	1 (%1,1)	95
Patolojide Mİ %50' den fazla	13 (%25,5)	38 (%74,5)	51
Toplam	114	42	146*
*Not: 10 hastaya endometriyal biyopsideki histolojik tanıları yüksek riskli olduğu için cerrahi evreleme kararı için frozen incelemeye gerek görülmemiştir.			

Nihai patoloji raporlarına göre MRI'n ve frozen incelemenin miyometriyal invazyon derinliğini belirlemedeki sensitivite, spesifite, pozitif-negatif prediktif değer ve genel doğruluk oranları aşağıdaki tabloda karşılaştırmalı gösterilmiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. MRI ve frozen incelemenin miyometriyal invazyonu belirlemedeki sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları

	MRI	FROZEN
Sensitivite	66,1	74,5
Spesifite	95	98,9
Pozitif prediktif değer	88,1	90,4
Negatif prediktif değer	83,3	82,4
Genel Doğruluk	84,6	90,4

Hastaların servikal stroma invazyonu açısından patoloji sonuçları incelendiğinde, 15 tanesinde servikal tutulumun olduğu ve 141 tanesinde ise servikal tutulumun olmadığı görüldü. Sonuçlarımızı MRI ve frozen sonuçları ile karşılaştırdık. Servikal stroma invazyonu MRI sonuçları ile incelendiğinde 13 hastada servikal stroma tutulumunun olduğunu, 153 hastada görülmediği sonucunu elde ettik. MRI kullanılarak yapılan incelememizin doğruluk oranını %93,5 olarak hesapladık. Frozen yöntemi ile incelediğimizde ise 9 hastada servikal tutulumun olduğunu, 136 hastada ise servikal

tutulunun olmadığını gözlemledik. Frozen yöntemi ile servikal stroma tutulumunun tespit edilebilme doğruluk oranının %96,5 olduğu görüldü (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Frozen ve MRI'nin servikal stromal tutulumu belirlemedeki genel doğruluk oranları

Yöntem	Servikal Stromal Tutulum		Genel Doğruluk Oranı (%)
	Yok	Var	
Nihai Patoloji	141	15	100
Frozen	136	9	96,5
MR	153	13	93,5

Nihai patoloji raporuna göre MRI'nin servikal stromal invazyonu belirlemedeki test oranlarını incelediğimizde; sensitivite %60 spesifite %97,1 pozitif prediktif değer %69,2 negatif prediktif değer %95,8 ve genel doğruluk oranı %93,5 olarak tespit edilmiştir. Nihai patoloji raporuna göre frozen sonuçlarının servikal stromal invazyonu belirlemedeki test oranlarını incelediğimizde; sensitivite %66,6 spesifite %99,2 pozitif prediktif değer %88,8 negatif prediktif değer %97 ve genel doğruluk oranı %96,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. MRI ve frozen incelemenin servikal stromal tutulumu belirlemedeki sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları

	MRI	FROZEN
Sensitivite	60	66,6
Spesifite	97,1	99,2
Pozitif prediktif değer	69,2	88,8
Negatif prediktif değer	95,8	97,0
Genel Doğruluk	93,5	96,5

Tümör çapı 2 cm'nin altında olan 24 hastanın 22'sinde miyometriyal invazyon %50'den az iken, 2 hastada invazyon %50'nin üzerinde gelmiştir. Tümör çapı 2 cm'nin üzerinde olan 132 hastanın ise 101'inde miyometriyal invazyon %50'den az,

31 hastada ise invazyon %50'den fazla olduğu görülmüştür. Tümör çapı arttıkça miyometriyal invazyon derinliği riski artmakta olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Tümör çapının miyometriyal invazyon ile ilişkisi

		Miyometriyal invazyon		p değeri
		<%50	≥%50	
Tümör çapı	<2 cm	22	2	p= 0,015*
	≥2 cm	101	31	

* Pearson Chi Square Test (p<0.05)

Tümörün histolojik derecesi ile miyometriyal invazyon derinliği karşılaştırdığımızda Grade I tümörlerin 61 (%73,5)'inde, Grade II tümörlerin 28 (%58,3) 'inde, Grade III tümörlerin 11 (%44)'inde miyometriyal invazyonun %50'den az olduğu izlenmiştir. Ayrıca Grade I tümörlerin 22 (%26,5)'sinde, Grade II tümörlerin 20 (%41,7)' sinde ve Grade III tümörlerin 14 (%56)'ünde miyometriyal invazyon %50'den fazla olduğu izlenmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Histolojik grade ile miyometriyal invazyon arasındaki ilişki

	Miyometriyal invazyon		Toplam (n)	p değeri
	<%50	≥%50		
Grade I	61 (%73,5)	22 (%26,5)	83 (%100)	*p =0.016
Grade II	28 (%58,3)	20 (%41,7)	48 (%100)	
Grade III	11 (%44,0)	14 (%56,0)	25 (%100)	
Toplam	100 (%64,1)	56 (%35,9)	156 (%100)	

*Monte Carlo Pearson Chi Square Test (p<0.05)

Lenfovasküler alan invazyonu varlığında miyometriyal invazyon oranının yüksek olduğu (median değer 52,34); LVSİ olmadığında ise invazyon oranının daha düşük olduğu (median değer 21,28) tespit edildi. Ayrıca %50'den az miyometriyal invazyonu

olan hastaların %10'unda LVSI izlenirken, %50'den fazla invazyonu olan hastaların %33,9'unda LVSI izlendi (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. LVSI'nun miyometriyal invazyon ile ilişkisi

		Miyometriyal invazyon		p değeri
		<%50	≥%50	
Lenfovasküler	Yok	90	37	p = 0,000*
Alan İnvazyonu	Var	10	19	

* Fisher's Exact Test (p<0.05)

Miyometriyal invazyon derinliğinin servikal stromal tutulumla olan ilişkisini incelediğimizde; nihai patoloji raporlarında 15 hastamızda servikal stromal invazyon izlenmiştir. Bu hastaların 11 (%73,3)' inde miyometriyal invazyon %50 den fazla iken, 4 (%26,7) hasta da sadece miyometriyal invazyon %50'den az olarak raporlanmıştır. Bu durumda miyometriyal invazyon derinliği arttıkça servikal stromal tutulum riski de artmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. Servikal stromal tutulumun miyometriyal invazyon ile ilişkisi

		Miyometriyal invazyon		p değeri
		<%50	≥%50	
Servikal Stromal	Yok	96	45	p = 0,002*
Tutulum	Var	4	11	

* Fisher's Exact Test (p<0.05)

Miyometriyal invazyon derinliğinin pelvik lenf nodu tutulumuyla olan ilişkisini incelediğimizde; nihai patoloji raporlarında 15 hastamızda pelvik lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Bu hastaların 10 (%66,6)'unda miyometriyal invazyon %50 den fazla iken, 5 (%33,3) hasta da ise miyometriyal invazyon %50'den az olarak raporlanmıştır. Bu durumda miyometriyal invazyon derinliği arttıkça pelvik lenf nodu tutulum riski de artmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Pelvik LN tutulumunun miyometriyal invazyon ile ilişkisi

		Miyometriyal invazyon		p değeri
		<%50	≥%50	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	69	45	p = 0,000*
	Var	5	10	

* Pearson Chi Square Test (p<0.05)

Miyometriyal invazyon derinliğinin paraaortik lenf nodu tutulumuyla olan ilişkisini incelediğimizde; nihai patoloji raporlarında 8 hastamızda pelvik lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Bu hastaların 6 (%66,6)'sında miyometriyal invazyon %50 den fazla iken, 2 (%33,3)'sinde ise miyometriyal invazyon %50'den az olarak raporlanmıştır. Bu durumda miyometriyal invazyon derinliği arttıkça paraaortik lenf nodu tutulum riski de artmaktadır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.17.).

Tablo 4.17. Paraaortik LN tutulumunun miyometriyal invazyon ile ilişkisi

		Miyometriyal invazyon		p değeri
		<%50	≥%50	
Paraaortik LN Tutulumu	Yok	14	25	p = 0,000*
	Var	2	6	

* Pearson Chi Square Test (p<0.05)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometriyum kanseri, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın 2020 yılında yayınlamış olduğu raporda, kadınlarda en sık görülen altıncı kanser türüdür (Globocan, 2020). Endometriyum kanseri, jinekolojik maligniteler arasında dünyada ikinci sırada, gelişmiş olan ülkelerde ise birinci sırada bulunmaktadır (Sung ve ark., 2020). Türkiye'de ise endometriyum kanseri, kadınlarda görülen en sık kanser türleri arasında %5,9 ile beşinci sırada, jinekolojik maligniteler arasında ise birinci sırada yer almaktadır (Globocan, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IARC 'nin verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 400 000 kadın endometriyal kanser tanısı almaktadır (Globocan, 2020). Tüm dünyada endometriyum kanseri görülme insidansı son verilere göre 100 000 de 8,7 ve mortalitesi 100 000 de 1,8 dir (Globocan, 2020). Bölgesel olarak incelediğimizde ise endometriyum kanseri insidansı 100 000 de Avrupa'da 15,7 Amerika'da 13,8 Asya'da 3,5 ve Afrika'da 3,1 şeklindedir. Gelişmiş ülkelerde, endometriyum kanserinin görülme insidansı diğer ülkelere göre daha fazla görülse de spesifik mortalite daha azdır (Amand ve ark., 2018). Görülme sıklığının gelişmiş ülkelerde fazla olmasının nedenleri arasında artmış obezite, azalmış fiziksel aktivite ve daha uzun ortalama yaşam süresi gösterilmektedir (Cust, 2011; Renehan ve ark., 2008). Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı'nın 2021 yılında yayınlamış olduğu raporda, Türkiye'de endometriyum kanseri insidansı her 100 000 kadında 10,7 mortalitesi ise 2,7 dir (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017; Globocan, 2020).

Endometriyum kanseri en sık 60-65 yaş aralığında postmenopozal dönemde görülmektedir (NIH, 2018). Vakaların çoğunu perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır. Olguların sadece %4'lük kısmını 40 yaş altı reproduktif dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır (Lee ve ark., 2007). Endometriyal kanser tanısı alan 189 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 57 olarak izlenmiştir (Wakayama ve ark., 2018). Başka bir çalışmada ise 221 hasta üzerinde yapılmış olup, hastaların yaşları 5 grupta incelenip hastaların %57,5 inin 60 yaş üzerinde olduğu, %3,2'sinin ise 40 yaş altında olduğu ve gösterilmiştir (Lucic ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda ortalama yaş $61,09 \pm 8,753$ 'tü. En düşük yaş 37, en yüksek

yaş 84 olarak izlendi. Reprodüktif dönemde olan ve kanser tanısı alan 5 (%3,2) hastamız mevcuttu.

Obezite; endometriyum kanseri için risk faktörlerinden biridir. ABD’de yapılmış olan bir çalışmada, 1995-2013 yılları arasında çalışmaya katılan 47 557 kadında, BKİ ≥ 30 kg / m² olanlarda endometriyal kanser riskinin, BKİ <25 kg / m² olanlara göre 1,88 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ko ve ark., 2014). Çalışmamızdaki hastaların beden kitle indeksleri ortalama $33,97 \pm 4,61$ olarak hesaplandı. Bu değerin obez hasta grubunda sınıf I’e denk geldiği görülmüştür. BKİ ve endometriyal kanser arasındaki ilişki özellikle östrojene duyarlı olan tip 1 endometriyal kanserlerde belirgindir. BKİ’si 25-29,9 arasında olan fazla kilolu grupta rölatif risk 1,5 iken, sınıf I obezitede risk 2,5 sınıf II obezitede 4,5 ve morbid obezitede risk 7,1’e kadar çıkmaktadır (Lauby-Secretan ve ark., 2016). Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda; beden kitle indeksindeki her 2 kg/m² artış başına olasılık oranı (OR), endometriyal kanser tip I için 1.20 (%95 GA, 1.19 ila 1.21) ve tip II tümörler için ise 1.12 (%95 GA, 1.09 ila 1.14) (p <0.001) şeklindedir (Setiawan ve ark., 2013).

Diyabetes mellituslu hastalarda endometriyal kanser riskinin normal popülasyona göre yaklaşık 2,5-3,4 kat arttığını belirleyen çalışmalar vardır (Noto ve ark., 2010). Kan basınçları 140/90 mmHg’nın üzerindeki obez hastalarda endometriyal kanserin gelişme riski 3,5 kat artmıştır (Furberg ve Thune, 2003). Çalışmamızda ise 41’inde (%26,3) sadece hipertansiyon, 20’sinde (%12,8) sadece diabetes mellitus, 38’inde (%24,4) ise hem hipertansiyon hem de diabetes mellitus mevcuttu. 57 (%36,5) hastamızda ise bu hastalıkları hiç birisi görülmedi. Tabi DM ve HT oranlarının bu derece yüksek olmasının sebeplerinden biri; çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 61 olarak çıktığı göz önüne alındığında, bu oranların yaşa bağlı gelen riskler nedeniyle yüksek olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Endometriyum kanseri için diğer risk faktörleri; kronik anovulasyon, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menopoz, perimenopozal dönemde görülen oligomenore/anovulasyon ve nulliparitedir. Erken menarş, geç menopoz durumu hastalığın rölatif riskini 1,5-3 kata kadar arttırmaktadır (Parazzini ve ark., 1998). Çalışmamızda ise ortalama menopoz yaşı $50,85 \pm 4,20$ idi. Postmenopozal dönemdeki hastalarımızın ortalama menopoz süresi $14,10 \pm 9,17$ idi.

Diğer bir risk faktörü de nulliparitedir. Endometriyum kanseri rölatif riski paritenin artmasıyla azalmaktadır. Parite hastalık riskini azalttığına dair kanıtlar mevcuttur (RR 0.66, CI 0.60-0.74) (Raglan ve ark., 2019). Hastalarımızın parite durumu 0 ile 13 arasında olup, ortalama parite $3,07 \pm 1,82$ idi. Hastalarımızın 8'i ise nullipardı.

Bütün demografik özellikler değerlendirildiğinde, literatürdeki endometriyum kanserinin risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan çalışmalarda verilerle çoğunlukla benzer olduğu görülmektedir.

Endometriyum kanserlerinin en sık görülen histopatolojik tipi endometrioid adenokarsinomdur. Tüm vakaların %75-80'ini oluşturmaktadır (Amant ve ark., 2005). Bu tümörler östrojen duyarlıdır ve endometriyal hiperplazi zemininde gelişirler. Genellikle hastalar tanı anında erken evrededir. Prognozu diğer endometriyal kanser tiplerine göre daha iyidir. Berrak hücreli ve seröz endometriyum kanserleri ise daha nadir görülmektedir. Erken evrede olsalar bile prognozları kötü seyretmektedir. Japon Jinekoloji ve Onkoloji Derneği (JSGO) kanser kayıt sistemindeki 2000-2011 yılları arasında tanı almış 65 241 endometriyum kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada; hastaların %84,5'ini endometrioid adenokarsinom, %4' ünü seröz karsinom, %2,3' ünü berrak hücreli ve %0,6' sını da müsinöz kanser oluşturmaktadır. (Shigeta ve ark., 2017). Bizim çalışmamızdaki nihai patoloji sonuçlarına göre histopatolojik tiplerin görülme sıklığını değerlendirdiğimizde; hastalarımızın 133 (%85,3) 'ünde endometrioid adenokarsinom (grade I ve II), 2 (%1,3) sinde berrak hücreli karsinom ve 4 (%2,6) ünde seröz karsinom izlenmiştir. Bu anlamda verilerini incelediğimiz endometriyum kanserli hastaların histopatolojik tiplerine göre sınıflandırılması literatürdeki görülme oranlarıyla benzer çıkmıştır.

Endometrium kanserinde; tümörün histopatolojik derecesi, evresi ve miyometrial invazyon derinliği önemli prognostik faktörlerdir (Boronow ve ark., 1984). Bu faktörler pelvik ve paraaortik LN tutulumu, tümör rekürrensi ve 5 yıllık sağ kalımla doğrudan bağlantılıdır. Norveç'te yapılan çalışmada, 1566 endometrium kanserli hastada, miyometrial invazyon derinliğinin önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (Abeler ve Kjørstad, 1991). Miyometrial invazyon derinliğiyle pelvik ve paraaortik LN tutulumu arasında doğrudan ilişki olduğu başka çalışmalarda gösterilmiştir (Sironi ve ark., 1992). Endometriumda %50'den az invazyonu olan

tümörlerde paraaortik lenf nodu tutulumu %3 iken, derin miyometrial invazyon gösteren tümörlerde oran %46'ya çıkmaktadır (DiSaia ve ark., 1985). Ayrıca başka bir çalışmada miyometrial invazyon derinliğiyle pozitif peritoneal sitoloji arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (Creasman ve ark., 1987). Lenf nodu metastazı riski, miyometriyal invazyonu %50'den fazla olan hastalarda önemli derecede artmaktadır (Mariani ve ark., 2008). Bu nedenle evre 1 hastalıkta derin miyometriyal invazyon olduğunda evreleyici cerrahi olarak lenf nodu eksizyonu yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda miyometriyal invazyonu %50 den az olan 100 hastanın sadece 5 (%5)'inde lenf nodu tutulumu izlenirken, invazyon derinliği %50'den fazla olan 56 hastanın 10 (%17,6)'unda metastatik lenf nodu izlenmiştir. Literatüre uygun şekilde miyometriyal invazyon derinliği %50 den fazla olduğunda lenf nodu tutulum riskinin arttığını destekler şekilde anlamlı bulunmuştur.

Histolojik grade; diğer prognostik faktörler olan miyometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu için de belirleyici bir etkidir. Endometriyal kanser tanısı alan 113 hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastaların 63'ü grade I, 37'si grade II ve 13'ü ise grade III görülmüştür. Derin miyometriyal invazyon grade I hastalarda nadir %4,8 görülürken grade II (%29,7) ve grade III (%46,2) hastalarda miyometriyal invazyon derinliğinin görülme sıklığı artmaktadır (Goff ve Rice, 1990). 169 hasta üzerinde yapılan çalışmada; olguların 120'si grade I, 37'si grade II ve 12'si ise grade III görülmüştür. Hastaların 125'inde miyometriyal invazyon derinliği %50'nin altında ve geri kalan 44 hastadaysa %50'den fazla tespit edilmiştir (Alcazar ve ark., 2015). Diğer bir çalışmada da benzer şekilde, 90 hasta üzerinde yapılmış olup, hastaların 28'i grade I, 29 'u grade II ve 33'ünde ise grade III endometriyal tümör görülmüştür. Grade II ve III tümörü olan hastalarda derin miyometriyal invazyonun grade I olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı vaziyette daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,005$) (Bonatti ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise 83 hastada (%53,2) grade I, 48 hastada (%30,8) grade II ve geri kalan 25 hastada ise grade III endometriyal tümör izlendi. Oransal olarak incelediğimizde Grade I hastaların %26,5'inde, grade II hastaların 41,7'sinde, grade III hastaların ise %56'sında derin miyometriyal invazyon (%50'den fazla) görülmüştür ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,016$). Çalışmamıza ait bu verilerde, grade artıkça miyometriyal invazyon derinliği artmakta olduğu literatürle uyumlu bulunmuştur.

Histopatolojik grade ile pelvik ve paraaortik LN tutulumu arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Grade arttıkça hem miyometriyal invazyon derinliğinin %50'den fazla görülme riskinin artması, hem de lenf nodu tutulum riskinin artması nedeniyle kötü prognoz oluşturmaktadır (Amant ve ark., 2005). Endometriyum kanserli 247 hasta üzerinde yapılan çalışmada grade ile LN metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde; grade I tümörü olan hastaların %2,1'inde, grade II ve III tümörü olan hastaların %12,7'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (Cetinkaya ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda da hastaların grade lerine göre lenf nodu tutulumlarını incelediğimizde; grade I hastaların sadece 3 (%3,6)'ünde, grade II hastaların 6 (%12,5)'sında ve grade III hastaların ise 6 (%20) sında pelvik lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları, literatür ile uyumlu şekilde tümörün histopatolojik grade i arttıkça lenf nodu tutulum riski artmaktadır.

Tümör boyutunun endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon derinliğini ve lenf nodu tutulumunu etkileyen prognostik faktör olduğunu görülmektedir (Gusberg ve ark., 1960). İncelenen çalışmalarda tümör boyutunun prognostik faktör olarak faydalı olabileceği; ayrıca LN tutulumu ve sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Schink ve ark., 1991). Bu nedenle, düşük riskli hasta grubunu belirlemede tümör çapının da etkisi mevcuttur (Mariani ve ark., 2000). Bazı çalışmalarda tümör boyutunun ekstrauterin yayılımı ile ilişkili olduğunu, ancak bağımsız bir prognostik değişkenden ziyade tümör çapı arttıkça miyometriyal invazyon derinliğinin artabileceğini ve bunun da lenf nodu metastazlara zemin oluşturacağı öne sürülmüştür (Shah ve ark., 2005). Bu hipotezleri destekler nitelikte birçok çalışma yapılmıştır. 184 endometriyal kanserli hasta üzerinde yapılan tümör boyutu ile miyometriyal invazyon derinliği arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; tümör çapı için eşik değeri ≥ 28 mm alınmıştır. Tümör boyutunun derin miyometriyal invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$). Çalışmada tümör çapı arttıkça lenf nodu metastazı riskinin de arttığı belirtilmiştir (Nakamura ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada tümör boyutu ve LVSI'nun sağ kalım üzerinde etkili olduğunu ve tümör çapı 2 cm'in altında olan hastalarda pozitif lenf nodunun olmadığını çalışmasında belirtmiştir (Mariani ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda tümör çapı için patoloji raporlarına baktığımızda; ortalama tümör boyutu $4,68 \pm 2,72$ cm, en az 0,5 cm ve en fazla ise 15 cm olarak tespit edildi. Tümör boyutu 2 cm'nin altında olan 24 hastanın

sadece 2(%8,3)'sinde miyometriyal invazyon derinliği %50'den fazlaydı. Tümör çapı 2 cm'nin üzerinde olan 132 hastanın 31(%23,4)'inde miyometriyal invazyon derinliği %50'den fazla olarak izlendi. Yapılan analizde tümör boyutunun miyometriyal invazyon derinliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğunu görmekteyiz ($p=0,015$). Bunun nedenlerinden biri, tümör boyutunun arttıkça, bir sonraki basamak olan miyometriyuma invaze olmaya başlamasıdır. İkincisi ise, tümör miyometriyuma invaze olmaya başladıktan sonra %50'yi geçtiğinde lenfovasküler alan invazyonu riski artmakta ve bu durumda beraberinde lenf nodlarına metastaz riskini getirmektedir. Sonuç olarak gerek literatürdeki çalışmalar gerekse kendi çalışmamızda da görüldüğü gibi tümör boyutu endometriyal kanserler için önemli prognostik faktördür. Tümör boyutunun; miyometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu örnekleme yapılmayan hastalarda adjuvan radyoterapi gereksinimin olup olmadığının belirlenmesinde önemli bir prognostik faktör olabileceği izlenmektedir

Lenfo-vasküler alan invazyonu; endometriyum kanseri için önemli prognostik faktördür. LVSİ'nin görülme sıklığı erken evre endometriyal kanserde %15 iken, ileri evrelerde bu oran artmaktadır (De Góis ve ark., 1993). endometriyum kanserli 142 hastada yapılan bir çalışmada; LVSİ olanlarda miyometriyal invazyonun %50'den fazla olduğu ve lenf nodu yayılım riskinin de arttığı saptanmıştır (Jorge ve ark., 2016; Mariani e ark., 2002).

Bizim çalışmamızda hastaların %18,6'sında LVSİ görüldü. LVSİ görülen hastalarda miyometriyal invazyon için median değer 52,34 iken; LVSİ görülmeyen hastalarda bu oran 21,28 ile istatistiksel olarak anlamlı geldi ($p=0,001$). Miyometriyal invazyonun %50'nin altında olan hastaların %10 unda LVSİ pozitifliği izlenirken, invazyon derinliği %50'nin üzerinde olan hastaların ise %34'ünde LVSİ tutulumu izlenmiştir ($p=0,001$). Sonuç olarak lenfovasküler alan invazyonu nüks ve sağ kalım açısından önemli prognostik faktördür. LVSİ ile miyometriyal invazyon arasında kuvvetli ilişki mevcuttur.

Endometriyum kanserinde cerrahi öncesinde veya intraoperatif dönemde lenfadenektomi kararının verilmesinde tümörün histopatolojik tipi, derecesi, boyutu ve miyometriyal invazyon derinliği gibi faktörler rol oynar. Grade I ve II endometrioid

adenokarsinomlarda lenf nodu yayılım riski düşük olduğundan öncelikle histerektomi + BSO yapılarak intraoperatif frozen şeklinde inceleme yapılması önerilmektedir. Frozen sonucunda tümör çapı 2 cm'nin üstünde ama myometriyal invazyon %50'nin altında gelirse pelvik lenf nodu diseksiyonu evreleme için cerrahiye eklenmelidir. Frozen sonucu miyometriyal invazyon %50 'nin üzerinde gelmesi durumunda ise paraaortik lenf nodu diseksiyonu (İMA altı seviye yeterli) da cerrahiye eklenmelidir (Berek & Novak, 2015). Grade III endometrioid adenokarsinomda ve nonendometrioid tümörlerde (berrak hücreli, seröz karsinom, karsinosarkom vb.) ise pelvik ve paraaortik LN diseksiyonu ve omentektomi yapılması cerrahi evreleme için önerilmektedir. Endometriyum kanserinde prognostik faktörlerden biri olan miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesi için altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Bu yüzden düşük ve orta riskli grupta lenfadenektomi kararı verilmeden önce frozen çalışılması yapılmalıdır. Hastaya gereksiz yere cerrahi evreleme için lenfadenektomi yaparak morbitide ve mortalite riskini arttırmamak gereklidir.

Endometriyum kanserli hastaların; kavite içerisindeki tümöral yapıyı ve miyometriyal invazyon durumunu değerlendirmek, servikal ve adneksiyel alanı gözlemek ve olası uzak metastaz durumlarının varlığını belirlemek için operasyon öncesinde TVUSG, MRI ve BT gibi radyolojik görüntülemeler yapılmaktadır. BT'nin miyometriyal invazyon derinliğini belirlemede sensitivite ve spesifitesi oldukça düşük olduğu için preop tercih edilmez. Ancak klinik olarak ileri evrede düşünülen hastalarda uzak metastazı tespit etmek amacıyla kullanılabilir. Günümüzde TVUSG ve MRI, preoperatif dönemde miyometriyal invazyon derinliğini belirlemek için kullanılan en yaygın yöntemlerdir. Çalışmamızın amacı, endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde kullanılan MRI ile frozen histopatolojik incelemenin sensitivite, spesifite ile pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluğunu karşılaştırmaktır.

Literatürde endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon derinliğini belirlemede MRI'nın etkinliğini değerlendirmek için birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarını incelediğimizde; endometriyal karsinomlu 50 vaka üzerinde miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde 3 tesla (3T) MRI'nın etkinliği araştırılmıştır. Yüzeyel ve

derin miyometriyal invazyon olan hastalarda duyarlılık, özgüllük ve doğruluk incelemeleri sırasıyla; %88/94, %94/97 ve %94/92 olarak bulunmuştur (Kaneda ve ark., 2011). Diğer bir çalışmada, 111 vaka üzerinde MRI'nın etkinliği incelendiğinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları sırasıyla %58,8, %88,5 ve %65,8 olarak bulunmuştur (Kisu ve ark., 2013). Manfredi ve ark.'ları kontrastlı dinamik faz çekimleri ile birlikte MRI'nın miyometriyal invazyon için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçlarını incelemişler ve sonuçlar sırasıyla %87, %91, %87 ve %91 olarak tespit edilmiştir (Manfredi ve ark., 2004). Başka bir çalışmadaysa MRI ile miyometriyal invazyon derinliği belirlendiğinde 42 hastada yüzeysel ve 43 hastada ise derin invazyon raporlanmıştır. Histopatolojide ise, 53 hastada yüzeysel, 32 hastada ise derin miyometriyal invazyon saptanmıştır. Bu sonuçlara göre endometriyal tümörün miyometriyal invazyonunun değerlendirilmesi için duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk sırasıyla %90, %73, %67, %92 ve %80 olarak tespit edilmiştir (Taufiq ve ark., 2016).

Bizim çalışmamızda endometriyum kanseri tanısı alan 156 olguda preoperatif 1,5 T MRI ile miyometriyal invazyon derinliği belirlenerek rapor edildi. MRI' da 114 (%73,1) hastada invazyon %50' nin altında ve 42 (%26,9) hastada ise invazyon %50'nin üzerinde izlendi. Nihai histopatolojik incelemede ise 100 (%64,1) hastada miyometriyal invazyon %50'nin altında ve 56 (%35,9) hastada ise invazyon %50'nin üzerinde görüldü. Preop MRI sonuçları ile postop histopatoloji sonuçları miyometriyal invazyon derinliği açısından karşılaştırıldığında, 156 hastanın 132'sinde doğru tespit edilmiş olup doğruluk oranını %84,6 olarak hesaplandı.

Yaptığımız çalışmada preop MRI'da 114 hastada miyometriyal invazyon %50'den az izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 100 hastada miyometriyal invazyon %50'den fazla tespit edildi. Preop MRI ile histopatoloji raporlarına bakıldığında her ikisinde miyometriyal invazyonun %50'den az olduğu hasta sayısı 95 idi. MRI'da 42 hastada miyometriyal invazyon %50'den fazla izlenirken, postoperatif patoloji raporlarına göre 56 hastada miyometriyal invazyon %50'den fazla izlendi. Preoperatif MRI ile histopatoloji raporlarına bakıldığında her ikisinde miyometriyal invazyonun %50'den fazla olduğu hasta sayısı 37 idi.

Çalışmamızdaki endometriyum kanseri tanısı alan 156 hastanın miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde preoperatif MRI inceleme raporlarıyla, nihai patoloji sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda; MRI'nin sensitivitesi %66,1 spesifitesi %95 PPD'i %88,1, NPD'i %83,3 ve genel doğruluk oranı %84,6 olarak tespit edildi.

Yapılan bir meta-analizde preoperatif MRI ile miyometriyal invazyon derinliği incelenmiştir. MR görüntülemenin miyometriyal invazyon derinliğindeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %82 olarak gösterilmiştir (Alcazar ve ark., 2017). Bir diğerinde 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada, MRI ile miyometriyal invazyon derinliği belirlenmesinde sensitive, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluk oranları sırasıyla %77,8, %72,7, %80, %70 ve %75 olarak belirtilmiştir (Yıldırım ve ark., 2018). Buna benzer diğer bir çalışmada, 51 hasta üzerinde miyometriyum invazyonun MRI ile belirlenmesinde duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla %77,8, %97, %93,3, %88,9 ve %90,2 olarak saptanmıştır (Gallego ve ark., 2014). Guo ve ark.'larının 2017 yılında miyometrial invazyonun belirlenmesi için 3T MRI ile yaptığı çalışmada sensitivite, spesifite, pozitif, negatif prediktif değeri ve doğruluğu sırasıyla %92,3, %95,6, %85,7, %97,7 ve %94,8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan son meta analizlerde ise miyometriyal invazyonun belirlenmesi için MRI'de hangi teknik ve çekimlerle yapıldığına bakılarak bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada MRI'nin sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla %81-90 ve %82-89 olarak bulunmuştur (Andreano ve ark., 2014; Luomaranta ve ark., 2015). Literatür ışığında son güncel olan yayınları da değerlendirdiğimizde çalışmamızda bulduğumuz MRI'nin duyarlılığı literatürdeki çalışmalardan düşük izlenmiştir. Özgüllüğü, PPD, NPD ve doğruluğunun sonuçları ise literatürde yer alan yayınlarla benzer şekilde görülmüştür.

Polipoid tarzda endometriyal karsinomlarda kaviteyi dolduran tümöral dokunun miyometriyumu sıkıştırması sonucunda miyometriyumun olduğundan daha ince ölçülmesi veya adenomyotik uteruslarda ve büyük leiomyomları mevcut olanlarda endometriyum ile miyometriyum arasındaki junctional zon ayrımı net yapılamadığı durumlarda yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir. Bazen de tümörün ince bir hat şeklinde miyometriyumu invaze olduğu ve kavitedeki tümörün çapının küçük olduğu

durumlarda yanlış sonuçlar görmekteyiz. Anlatılmış olan bu durumlarda miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde zorluklar ve yanlışlıklar görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda da bu sebepler mevcuttu. Ayrıca geniş bir zaman dilimindeki tüm hastaları retrospektif taradığımız için, MRI'ın raporlanması işleminde tek bir radyolog tarafından değil toplamda 3 radyolog tarafından değerlendirilmiş olması nedeniyle kullanılan teknikler aynı olsa bile kişisel farklılıklar gelişmiş olabilir.

Cerrahi evrelendirmede histopatolojik değerlendirme hala altın standart şeklinde yerini korumaktadır. Operasyon esnasında pelvik veya paraaortik lenfadenektomi kararının verilebilmesi için frozen incelemeyi kullanmak, bu konuda deneyimli ve bilgili patoloğlara sahip hastanelerde intraoperatif tedaviyi yönlendirmek için güvenilir veriler sağlar. Piyenin frozen olarak incelenmesi; miyometriyal invazyon derinliği, histopatolojik grade, tümör çapı, servikal invazyon vb. gibi risk faktörleri hakkında cerrahi ekibe bilgi verir ve operasyon şeklinin belirlenmesine yardımcı olur. Fakat literatürdeki çalışmaları incelediğimizde, bu faktörlerin belirlenmesinde frozen inceleme ile nihai patolojide parafin kesitleri sonuçlarının tamamen korele olmadığı görülmüştür. Quinlivan ve ark.'larının 2001 yılında 446 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, frozen inceleme ile miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinin doğruluk oranını %88,6 olarak bildirmiştir. Stephan ve ark.'larının 116 hastayla yaptığı çalışmada peroperatif frozen inceleme ile invazyon derinliğinin belirlenmesinin doğruluğu %98,2 olarak gösterilmiştir. Başka bir çalışmada Savelli ve ark.'larının endometriyum kanser tanısı olan 155 hastada intraoperatif frozen inceleme ile miyometriyal invazyon derinliğinin değerlendirdiğinde duyarlılığı ve özgüllüğü %92, PPD, NPD ve doğruluk oranlarının ise sırasıyla %89, %94 ve %92 olduğu görülmektedir (Savelli ve ark., 2012). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda ise peroperatif frozen inceleme ile miyometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesinde sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla %74,5, %98, %90,4 %82,4 ve %90,4 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki verileri literatürdeki diğer sonuçlarla karşılaştırdığımızda duyarlılık oranının biraz düşük olduğunu, ancak diğer spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarının literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Fakat bizim çalışmamızdaki gibi frozen incelemenin duyarlılığının normalden düşük olduğu çalışmalar da literatürde mevcuttur. Frumovitz ve ark.'nın 2004 yılında yaptığı çalışmada miyometriyal invazyonu değerlendirmede frozen incelemeye nihai patoloji

arasındaki korelasyonu düşük izlemiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde Türkiye’de yapılan çalışmada da genel doğruluk oranı %91 olarak bulunsa bile, miyometriyal invazyonu olan hastalarda doğruluk oranı, yani gerçek pozitifleri bulmadaki başarısı (duyarlılığı) %80 olup düşük izlenmiştir (Özdemir ve ark., 2009).

Bizim çalışmamızda 156 vakanın 146’sında intraoperatif frozen inceleme ile miyometriyal invazyon derinliği bakıldı. Geriye kalan 10 vakamızda ise intraoperatif metastatik lezyonların görülmesi veya non-endometrioid histolojik tiplerin endometriyal biyopsi de görülmüş olması nedeniyle frozen işlemi yapılmadan direkt ileri evre tümör cerrahisi uygulanmıştır. 146 hastanın peroperatif incelenen frozen sonuçlarına göre 107 (%73,2) hastada miyometriyal invazyon %50’nin altında ve 39 (%26,8) hastada ise invazyon %50’nin üzerinde izlendi. Nihai patoloji sonuçlarına göre çalışmamızın verileri incelendiğinde, 146 frozen incelemenin 132’sinde miyometriyal invazyon derinliği doğru belirlenmiş olup genel doğruluk oranını %90,4 olarak saptandı. Miyometriyal invazyonu %50’den fazla olan hastaları yakalamadaki başarısı (duyarlılık) %74,5 iken, %50’den az olan hastalardaki başarısı ise (özellik) %98 olarak izlenmiştir.

Mevcut sonuçları incelediğimizde; preparatların frozen sonuçlarının nihai patoloji raporlarıyla tamamen örtüşmediğini görülmektedir. Çünkü frozen sonuçları sınırlı bir zamanda değerlendirilip cerrahi ekibine bildirilmek zorundadır. Bu nedenle sınırlı ve az sayıda doku kesiti alınıp frozen incelenebilir. Aynı zamanda preparatların frozen kesitlerine, nihai patolojide olan parafine bırakılma işlemi yapılamadığı için değerlendirme kısıtlı kalmaktadır. Ayrıca patoloji laboratuvarının donanımının yanında, inceleyen patologların da bu konudaki tecrübesi ve bilgisi çok önemlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada MRI ve frozen incelemenin, miyometriyal invazyon derinliğini belirlemedeki başarılarını, nihai patoloji sonuçlarına göre karşılaştırmış bulunmaktayız. Elde ettiğimiz veriler, literatürde incelediğimiz bu konuyla ilgili yapılmış olan çalışmaların verileriyle genel hatlarıyla uyumaktadır. Bu nedenle endometriyum kanserinde pelvik ve paraaortik LN metastazı için risk faktörü olan miyometriyal invazyon derinliği, iyi ve organize çalışılan bir patoloji laboratuvarında frozen inceleme ile yüksek oranlarda tespit edilebilir. Frozen incelemenin kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşündüğümüzde miyometriyal

invazyon derinliğini belirlemede TVUSG ve MRI'ye göre daha yüksek başarı oranları sayesinde altın standart şeklinde yerini korumaktadır. Bu başarılı sonuçların olduğu kliniklerde frozen sonuçlarına göre operasyonun kapsamı şekillenebilir. İntraoperatif lenfadenektomi kararı için frozen incelemenin sonucu esas alınabilir. Bu sayede gereksiz major cerrahi önlenmiş olup, bunun sonucunda hastada gelişebilecek komplikasyon riskinde kaçınılmış olunacaktır. Cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitesi yükselmeyecektir.

Sonuç olarak, preoperatif dönemde endometriyum kanserinde miyometriyal invazyon derinliği değerlendirilmesinde; şu ana kadar yapılan çalışmalarda TVUSG ve MRI'nin etkinlikleri, peroperatif dönemde uygulanan frozen incelemenin sonuçları nihai patoloji raporlarıyla karşılaştırılmış ve sensitivite ve spesifite açısından TVUSG ve MRI'nin birbirine benzer başarılar yakalayabileceği gösterilmiştir. Frozen incelemenin ise iyi bir patoloji laboratuvarında nihai patolojideki sonuçlara en yakın sonuçları veren yöntem olduğu hem literatürde hem de çalışmamızda gösterilmiştir. Yaptığımız çalışma göz önünde bulundurulduğunda, preoperatif MRI istememizin nedenleri arasında sadece miyometriyal invazyonun değerlendirilmesi olmadığı, aynı zamanda yakın ve uzak organ metastazların olup olmadığının da değerlendirilebilmesi imkanını bizlere sağladığı görülmüştür. Preoperatif dönemde MRI'nin cerrahi yönetimimizi belirlemek açısından iyi bir yöntem olduğu görülmüştür.

Endometriyum kanserinde servikal stromal invazyonun değerlendirilmesi önemli prognostik faktörlerden biridir. Preoperatif dönemde MRI ve TVUSG ile değerlendirme yapılabilmektedir. Literatüre baktığımızda MRI'nin servikal stromal invazyonu belirlemedeki başarısını incelediğimizde; 338 hasta üzerinde yapılmış olan çalışmada MRI'nin servikal stroma invazyonu değerlendirmedeki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %59, %91, %84 olarak gösterilmiştir (Haldorsen ve ark., 2012). Başka çalışmada, servikal stromal tutulum için duyarlılığı %64,3, özgüllüğü %98,1 ve genel doğruluğu %91,1 şeklinde belirtilmiştir (Zamani ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda ise preoperatif dönemde MRI incelemeye servikal stromal tutulumu olması muhtemel raporlanan hasta sayısı 13'tü. Nihai patoloji raporlarına göre ise 15 hastada servikal stromal tutulum izlendi. Her ikisinde ortak hasta sayısı ise 9 olarak görüldü. Bu sonuçlara göre MRI'nin servikal stromal invazyonu

değerlendirmede duyarlılığı %60, özgüllüğü %97,1 PPD'i %69,2 NPD'i %95,8 ve genel doğruluğu %93,5 olarak izlendi. Sonuçlarımız yapılmış olan eski çalışmalarla benzer ve anlamlı çıkmıştır ($p<0,005$). Çalışmamızda aynı zamanda servikal stromal invazyonunun belirlenmesinde frozen incelemenin de diğer çalışmalar ile uyumlu özgüllüğünün ve genel doğruluğunun yüksek olduğu izlendi (Karabagli ve ark., 2015). Çalışmamızdaki verilerde frozen incelemenin servikal stromal invazyonu belirlemedeki duyarlılığı %66,6, özgüllüğü %99,2 ve doğruluğu %96,5 olarak izlendi. Bu sonuçlara göre servikal stromal invazyonun belirlenmesinde MRI ve frozen değerlendirme sonuçlarımız literatür ile uyumlu görüldü.

Diagnostik probe küretaj ile histopatolojik olarak endometriyum kanseri tanısı almış hastalarda MRI ve frozen incelemeyele tespit edilen miyometrial invazyon derinliğini ve servikal stromal tutulumu, operasyon sonrası nihai patolojideki raporlarla karşılaştırdık. MRI'nin miyometrial derinliği belirlemedeki duyarlılığı daha önceki çalışmalardan biraz düşük bulunmuş olsa da spesifitesi ve genel doğruluk oranı yüksek izlendi. Servikal stromal invazyonu belirlemedeki duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluk oranları ise literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. MRI'nin, yumuşak dokudaki rezolüsyonun iyi olması ve multiplanar görüntüleme sağlaması nedeniyle başarılı bir yöntem olduğu görülmektedir. TSE sekanslarının ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin kullanılması duyarlılığı arttırmaktadır. MRI'deki yeni teknolojik gelişmelerle, difüzyon ağırlıklı görüntülerin kullanılmaya başlanmasıyla endometriyal kanserlerde miyometrial invazyon derinliğinin ve servikal stromal tutulumun değerlendirilmesinde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak; miyometrial invazyon derinliğinin ve servikal stromal tutulumun belirlenmesinde preoperatif dönemde çekilen MRI'nin yüksek doğruluk oranları sayesinde önemli bir yöntem olduğu gözlemlendi.

6. KAYNAKLAR

Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer*.1991;67(12):3093–3103.

Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*.1992;2(1):9–22.

Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2014;12(2):288–297.

Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Leitao MM, Jr Chi DS, Sonoda Y, Soslow R, Hensley M, Barakat RR. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*.2011;21(3):511–516.

Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *American family physician*. 2004;69(8):1915–1926.

Alcazar JL, Dominguez-Piriz J, Juez L, Caparros M, Jurado M. Intraoperative Gross Examination and Intraoperative Frozen Section in Patients With Endometrial Cancer for Detecting Deep Myometrial Invasion: A Systematic Review and Meta-analysis. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(2):407–415.

Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(6):86.

Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, & Jurado M. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *Journal of gynecologic oncology*. 2015;26(3):201–207.

Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(10):1316–1321.

Amant F, Vergote I. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer? *Gynecologic oncology*. 2010;119(3):601–602.

Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;143:37–50.

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

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 39, October 2002. Selective estrogen receptor modulators. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(4):835–843.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005 August;65 106:413.

Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2014;24(6):1327–1338.

Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiologic clinics of North America*. 2002;40(3):563–576.

ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125–136.

Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;93(1):9–13.

Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2010;118(1):14–18.

Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748–758.

Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clinical radiology*. 2006;61(7):545–555.

Bell DW, Ellenson LH. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annual review of pathology*. 2019;14:339–367.

Berek JS. Novak Gynecology Çeviren: Erk A. Üreme Fizyolojisi 13. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2004, Bölüm 2: s:149-172.

Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messina S, Tagliaferri T, Manfredi R, Bonatti G. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *European journal of radiology*. 2018;103:44–50.

Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(6):825–832.

Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*. 2016;93(6):468–474.

Bristow RE, Duska LR, Montz FJ. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2001;81(1):92–99.

Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(7):1166–1169.

Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A. Risk factors of lymph node metastases with endometrial carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014;15(15):6353–6356.

Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. 2006;107(8):1823–1830.

Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(5):707–711.

Cianciulli AM, Guadagni F, Marzano R, Benevolo M, Merola R, Giannarelli D, Marandino F, Vocaturo G, Mariani L, Mottolese M. HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein expression and conventional pathological parameters. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2003;22(2):265–271.

Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(9):1061–1070.

Committee on practice bulletins-Gynecology Practice Bulletin no.128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012; 120:197. Reaffirmed 2016.

Committee on Gynecologic Practice, The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2001;73(1):77–79.

Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecologic oncology*. 1999;74(3):350–355.

Cox Bauer CM, Greer DM, Kram J, Kamelle SA. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2016;141(2):199–205.

Cragun J M, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3668–3675.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8):2035–2041.

Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *The Journal of reproductive medicine*. 1996;41(5):428–433.

Cust AE. Physical activity and gynecologic cancer prevention. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;186:159–185.

De Góis NM, Martins NV, Abrão FS, De Lima GR, Alves AC. Peritumorous lymphovascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Revista paulista de medicina*. 1993;111(3):385–390.

De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity*. 2013; 291546.

Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas*. 2006;55(4):334–337.

DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;151(8):1009–1015.

Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, Keeney GL, Mariani A, Podratz KC. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;127(1):5–10.

Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):721–739.

Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. Obstet Gynecol Clin North Am 2007;34:717.

Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. Obstetrics and gynecology. 1980;55(2):231–238.

Felix AS, Weissfeld J, Edwards R, Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: the need to investigate the tumor microenvironment. 2010;31(2):139–144.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European journal of cancer. 2018;103:356–387.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005;97(22):1652–62.

Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. European journal of gynaecological oncology. 2000;21(2):128–130.

Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. Gynecologic oncology. 2009;112(3):517–520.

Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012;32(6):1805–1827.

Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. 2002;132:3456.

Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2004;95(3):463–468.

Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, Abrams J, Sun CC, Bevers M, Bodurka DC. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. Journal of the American College of Surgeons. 2004;199(3):388–393.

Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *International journal of cancer*. 2003;104(6):669–676.

Gallego JC, Porta A, Pardo MC, Fernández C. Evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted magnetic resonance and intraoperative frozen sections. *Abdominal imaging*. 2014;39(5):1021–1026.

Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;177:29–33.

Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 1990;38(1):46–48.

Gross BH, Moss AA, Mihara K, Goldberg HI, Glazer GM. Computed tomography of gynecologic diseases. *AJR. American journal of roentgenology*. 1983;141(4):765–773.

Guo Y, Wang P, Wang P, Gao W, Li F, Yang X, Ni H, Shen W, Guo Z. Myometrial invasion and overall staging of endometrial carcinoma: assessment using fusion of T2-weighted magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:5937–5943.

Gusberg SB, Jones HC Jr, Tovell HM. Selection of treatment for corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1960;80:374–380

Haldorsen I S, Berg A, Werner HM, Magnussen IJ, Helland H, Salvesen OO, Trovik J, Salvesen HB. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecologic oncology*. 2012;126(3):413–418.

Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, Powell MA, Hendrickson MR, Kapp DS, Chan JK. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*. 2006;94(5):642–646.

Hammoud AO, Deppe G, Elkhechen SS, Johnson S. Ultrasonography-guided transvaginal endometrial biopsy: a useful technique in patients with cervical stenosis. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(2 Pt 2):518–520.

Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. 1985;55(8):1753–1757.

Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR. American journal of roentgenology*. 2001;176(3):603–606.

Holalkere NS, Katur AM, Lee SI. Issues in imaging malignant neoplasms of the female reproductive system. *Current problems in diagnostic radiology*. 2009;38(1):1–16.

Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, Rossi EC, Tanner EJ, Wolsky RJ. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. 2017;146(2):405–415.

Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, Lau HY, Hsu KF, Wu CH, Cheng WF. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer- a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):221–228.

Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(10):CD003175.

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, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. 2017;129(6):1059–1067.

Jorge S, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Huang Y, Hu JC, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2016;140(3):387–393.

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1531–43.

Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, Harada T, Ogawa T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: evaluation with 3.0T MR imaging. *Abdominal imaging*. 2011;36(5):612–618.

Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A. Importance of transvaginal ultrasonography before endometrial sampling in asymptomatic postmenopausal patients. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2019;48(1):25–28.

Karabagli P, Ugras S, Yilmaz BS, Celik C. The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(2):391–397.

Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996;41:419.

Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):251–254.

Kilic D, Yetimalar MH, Bezircioglu I, Yigit S. Does cervicovaginal cytology have a role in the diagnosis and surveillance of endometrial adenocarcinoma? *Diagnostic cytopathology*. 2020;48(7):629–634.

Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Abnormal bleeding and prognosis of endometrial cancer. 2004;85:145.

Kimyon Comert G, Basaran D, Ergin Akkoz H, Celik B, Sinaci S, Turkmen O, Karalok A, Kandemir O, Turan T. Blood Vessel Invasion in Endometrial Cancer Is One of the Mechanisms of Spread to the Cervix. *Pathology oncology research: POR*. 2019;25(4):1431–1436.

Kisu I, Banno K, Lin LY, Ueno A, Abe T, Kouyama K, Okuda S, Masugi Y, Umene K, Nogami Y, Tsuji K, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Susumu N, Aoki D. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of magnetic resonance imaging and frozen sections. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(5):525–535.

Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, McVey R, Nickkho-Amiry M, Powell ME, Leary A, Nijman HW, Nout RA, Bosse Renehan AG, Kitchener HC, Edmondson RJ, Crosbie EJ. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2017;30(3):459–468.

Ko EM, Walter P, Clark L, Jackson A, Franasiak J, Bolac C, Havrilesky L, Secord AA, Moore DT, Gehrig PA, Bae-Jump VL. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecologic oncology*. 2014;133(1):28–32.

Kuhn E, Wu RC, Guan B, Wu G, Zhang J, Wang Y, Song L, Yuan X, Wei L, Roden RB, Kuo KT, Nakayama K, Clarke B, Shaw P, Olvera N, Kurman RJ, Levine DA, Wang TL, Shih I. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(19):1503–1513.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR. American journal of roentgenology*. 2002;178(1):129–133.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA: a cancer journal for clinicians. 1999;49(1):8–1.

Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. Obstetrics and gynecology. 1995;86(1):38–42.

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. The New England journal of medicine. 2016;375(8):794–798.

Lax SF. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri [New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms]. Der Pathologe. 2016;37(6):500–511.

Lee KB, Ki KD, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, Park SY, Jeong DH, Kim KT. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. Ann Surg Oncol. 2009;16(10):2882–7

Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstetrics and gynecology. 2007;109(3):655–662.

Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? Women's health (London, England). 2010;6(6):831–839.

Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. Obstetrics and gynecology. 1986;67(4):463–467.

Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2018;143(Suppl 2):109–117.

Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. Br J Cancer 2008;98:15–22.

Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broadus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstetrics and gynecology. 2005;105(3):569–574.

Lucic N, Draganovic D, Sibincic S, Ecim-Zlojutro V, Milicevic S. Myometrium Invasion, Tumour Size and Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Dissemination of Pelvic Lymphatics at Endometrial Carcinoma. *Medical archives* (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). 2017;71(5):325–329.

Ludwig H. Prognostic factors in endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1995;49:S1–S7.

Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(5):837–842.

Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecologic oncology*. 1978;6(1):83–94.

Ma X, Zhao LG, Sun JW, Yang Y, Zheng JL, Gao J, Xiang YB. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2018;27(2):144–151.

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. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):11–18.

Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(3):820–827.

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2002;84(3):437–442.

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;80(2):233–238.

Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(6):1506–1519.

Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL, Gynecologic Oncology Group. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(2 Pt 1):286–292.

Moore DH, Fowler WC, Walton LA, Droegemueller W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(2):180–184.

Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(7):1185–1190.

Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham, JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1991;40(1):55–65.

Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(5 Pt 2):855–866.

Muallem MZ, Sehouli J, Almuheimid J, Richter R, Joukhadar R, Plett H. Risk Factors of Lymph Nodes Metastases by Endometrial Cancer: A Retrospective One-center Study. *Anticancer research*. 2016;36(8):4219–4225.

Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocrine Relat. Cancer*. 2010;17:R263.

Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systemic review and metaanalysis. *J Cancer*. 2008;99:434.

Nakamura K, Nakayama K, Ishikawa N, Minamoto T, Ishibashi T, Ohnishi K, Yamashita H, Ono R, Sasamori H, Razia S, Hossain MM, Kamrunnahar S, Ishikawa M, Kyo S. Preoperative tumor size is associated with deep myometrial invasion and lymph node metastases and is a negative prognostic indicator for patients with endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(33):23164–23172.

Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *Journal of diabetes and its complications*. 2010;24(5):345–353.

Nout RA, Creutzberg CR, et al. Radiation Therapy in early endometrial cancers; pro. *Textbook of Gynaecological Oncology*. European Society of Gynaecological Oncology. 2016:638-643.

Ocak B, Atalay FÖ, Sahin AB, Ozsen M, Dakiki B, Türe S, Mesohorli M, Odman HU, Tanriverdi Ö, Ocakoğlu G, Bayrak M, Ozan H, Demiröz C, Sali S, Orhan SO, Deligönül A, Cubukcu E, Evrensel T. The impact of Ki-67 index, squamous differentiation, and several clinicopathologic parameters on the recurrence of low and intermediate-risk endometrial cancer. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2021;21(5):549–554.

Ocak B, Sahin AB, Oz Atalay F, Ozsen M, Dakiki B, Ture S, Sali, S, Tanriverdi, O, Bayrak, M, Ozan, H, Demiroz Abakay C, Deligonul A, Cubukcu E, Evrensel T. Why

do some patients with stage 1A and 1B endometrial endometrioid carcinoma experience recurrence? A retrospective study in search of prognostic factors. *Ginekologia polska*. 2021.

Ozdemir S, Celik C, Emlik D, Kiresi D, Esen H. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(6):1085–1090.

Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *International journal of cancer*. 1998;76(6):784–786.

Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:23–29.

Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International Federation of Gynecology and Obstetrics. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1999;64(1):5–10.

Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005.

Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *Journal of medical genetics*. 2011;48(8):505–512.

Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(4):1006–1026.

Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72–87.

Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(8):798–803.

Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International journal of cancer*. 2019;145(7):1719–1730.

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. *Journal of clinical*

oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(1):36–44.

Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678

Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9612):569–578

Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer research*. 1997;57(21):4736–4738.

Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, Jacobs I, Reznick RH. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(1):188–196.

Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause international*. 2010;16(1):9–11.

Ruangvutilert P, Sutantawibul A, Sunsaneevithayakul P, Boriboonhirunsarn D, Chuenchom T. Accuracy of transvaginal ultrasound for the evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2004;87(1):47–52.

Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La Face B. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecologic oncology*. 1997;67(1):70–75.

Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, Zannoni L, Ludovisi M, Seracchioli R, Scambia G, De Iaco P. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;124(3):549–552.

Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, Uslu T, Koyuncuoglu M, Erten O. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2001;11(6):471–474.

Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(2):216–219.

Schmid D, Behrens G, Keimling M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. 2015;30:397.

Seebacher V, Schmid M, Polterauer S. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study, *BMC Cancer*. 2009;9:460

Semczuk A, Schneider-Stock R, Berbec H, Marzec B, Jakowicki JA, Roessner A. K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer. *Cancer letters*. 2001;164(2):207–212.

Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, Wolk A, Wentzensen N, Weiss NS, Webb PM, van den Brandt PA, van de Vijver K, Thompson PJ, Australian National Endometrial Cancer Study Group, Strom BL, Spurdle AB, Soslow RA, Shu XO, Schairer C, Sacerdote C, Horn-Ross PL. 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):2607–2618.

Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;99(3):564–570.

Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*. 2016;208:107–136.

Shigeta S, Nagase S, Mikami M, Ikeda M, Shida M, Sakaguchi I, Ushioda N, Takahashi F, Yamagami W, Yaegashi N, Udagawa Y, Katabuchi H. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: a project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee. *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(6):76.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021*. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(1):7–33.

Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;45(Suppl 1):277–282.

Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology*. 2007;39(1):134–138.

Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM, Mutch DG, Gersell DJ, Kovatich AJ, Palazzo JP, Fishel R, Goodfellow PJ. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Human molecular genetics*. 1999;8(4):661–666.

Sironi S, Taccagni G, Garancini P, Belloni C, Del Maschio A. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: assessment by MR imaging. *American journal of roentgenology*. 1992;158(3):565–569.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280(17):1510–1517.

Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):292–299.

Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G. Association adinopectin,insulin resistance and endometrial cancer.*Cancer*. 2006;106:2376.

Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(5):873–878.

Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Body size,metabolic factors and risk of endometrial cancer in Black women. *Am J Epidemiol*. 2016;183:259.

Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, Reyes HD, Button A, Goodheart MJ. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):499–505.

Stewart CJ, Doherty DA, Havlat M, Koay MH, Leung YC, Naran A, O'Brien D, Ruba S, Salfinger S, Tan J. Transtubal spread of endometrial carcinoma: correlation of intra-luminal tumour cells with tumour grade, peritoneal fluid cytology, and extra-uterine metastasis. *Pathology*. 2013;45(4):382–387.

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: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209–249.

Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecologic oncology*. 2001;82(3):470–473.

Taufiq M, Masroor I, Hussain Z. Diagnostic Accuracy of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*. 2016;26(1):13–17.

Thomakos N, Dimopoulou S, Sotiropoulou M, Machairiotis N, Pandrakis A, Haidopoulos D, Lontos M, Bamias A, Rodolakis A. How do different histologic components of mixed endometrial carcinomas affect prognosis? Does it really matter. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2020;42(1):105–111.

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* (London, England). 2010;375(9721):1165–1172.

Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(5):512–516.

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. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):998–1004.

Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Matsuzaki S, Fujita M, Kimura T, Morii E, Enomoto T. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(7):1180–1184.

Umeda S, Tateno M, Miyagi E, Sakurai K, Tanaka R, Tateishi Y, Tokinaga A, Ohashi K, Furuya M. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) with metastasis: clinicopathological study of two cases. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(3):1051–1059.

Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):684–687.

Van Le L, Ko E, Gehrig P, DiFurio M, Bae-Jump V, Rossi E. Discussion: 'Tumor diameter as a predictor in endometrial cancer surgery' by Yanazume et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(6):e1–e3.

Van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(8):1417–1422.

Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Moerman P, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *British journal of cancer*. 2009;101(2):244–249.

Vardi JR, Tadros GH, Anselmo MT, Rafla SD. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(2):204–208.

Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British journal of cancer*. 2006;95(3):385–389.

Wakayama A, Kudaka W, Matsumoto H, Aoyama H, Ooyama T, Taira Y, Arakaki Y, Shimoji Y, Nakasone T, Nishihira K, Kaneshima I, Tamaki T, Yoshimi N, Aoki Y. Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*. 2018;23(3):532–538.

Wang ZQ, Wang JL, Shen DH, Li XP, Wei LH. Should all endometrioid uterine cancer patients undergo systemic lymphadenectomy? *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(4):344–349.

Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer epidemiology*. 2013;37(4):374–377.

Weiderpass E, Persson I, Adami HO. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000;11:185.

Williams Jinekoloji Textbook Hoffman, Schorge, Schaffer, Halvorson, Bradshaw, Cunningham, Çeviren: Dr Gökhan Yıldırım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2016, s: 817-838

Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(2):418–426.

Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(1):89–98.

Woodfield CA. The Usefulness of Ultrasound Imaging in Gynecologic Oncology. *PET clinics*. 2018;13(2):143–163.

Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5):1213–23.

Wright TC, Jr Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of lower genital tract disease*. 2007;11(4):201–222.

Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, Steinhoff MM, Quddus MR, Tejada-Berges T, Lawrence WD. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1231–1236.

Yildirim N, Saatli B, Kose S, Sancar C, Ulukus C, Koyuncuoglu M, Saygili U, Obuz F. Predictability of myometrial, lower uterine segment and cervical invasion with 3D transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging in endometrial cancer patients: a prospective cohort study. *Medical ultrasonography*. 2018;20(3):348–354.

Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75(1):81–86.

Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996;77(6):1115–1121.

Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, Bundy BN, Morrow CP, Okagaki T. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1994;13(1):29–36.

Zamani N, Modares Gilani M, Zamani F, Zamani MH. Utility of Pelvic MRI and Tumor Markers HE4 and CA125 to Predict Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer. *Journal of family & reproductive health*. 2015;9(4):177–183.

Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, Xue F, Wang Y. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *International journal of cancer*. 2022;150(1):7–17.

Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. P 53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecologic oncology*. 1996;61(2):167–174.

Zhou B, Yang L, Sun Q Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501.

7.EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.05.2021-32173

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-32173 -290
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

29.05.2021

Sayın Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 17.05.2021 tarihli 290 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "FİGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesine Göre Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) 'nin Etkinliği" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
29.05.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu :BSM53MJBVB Pin Kodu :04972 Belge Takip Adresi : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?eD=BSM53MJBVB&eS=32173>
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	MELİH	Soyadı	ŞAŞ
Doğum Yeri	Bandırma	Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi		2014
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1	Balıkesir Manyas Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)	2014-2017	
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	orta	orta	orta