



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

**ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE
REKÜRRENSİ BELİRLEYEN PROGNOSTİK
FAKTÖRLER**

Dr. Selim MISIRLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL

ADANA - 2011

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince sahip olduğu bilgi birikimi ve görüşleriyle beni yönlendiren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım değerli öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Barış GÜZEL'e,

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri büyük katkı ve yardımlardan dolayı, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN'e, sayın Prof. Dr. Mehmet Turan ÇETİN'e, sayın Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye, sayın Yrd. Doç. Dr. Levent TOKSÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ferhat ÜRÜNSAK'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Selim BÜYÜKKURT'a ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ümran KÜÇÜKGÖZ GÜLEÇ'e, emekli olan öğretim üyelerimiz sayın Prof. Dr. Nihat ARIDOĞAN'a, sayın Prof. Dr. Oktay KADAYIFÇI'ya, sayın Prof. Dr. İsmet KÖKER'e, sayın Prof. Dr. Aytekin ALTINTAŞ'a, sayın Prof. Dr. Mehmet Ali VARDAR'a, sayın Prof. Dr. Yılmaz ATAY'a ve sayın Prof. Dr. Süleyman Cansun DEMİR'e,

Asistanlığım süresince uyumla çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yardımını esirgemeyen tüm hemşire ve sağlık personeline,

Ve bugüne kadar eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini hiç eksik etmeyen annem, babam ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selim MISIRLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER	X
ABSTRACT and KEYWORDS	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Risk Faktörleri	3
2.2.1. Uzun Dönem Östrojen Maruziyeti	4
2.2.1.1. Ekzojen Östrojen	4
2.2.1.2. Endojen Östrojen	4
2.2.1.3. Kronik Anovulasyon	4
2.2.1.4. Tamoksifen Kullanımı	4
2.2.1.5. Östrojen Salgılayan Tümörler	5
2.2.1.6. Erken Menarş ve Geç Menopoz	5
2.2.1.7. Obezite.....	5
2.2.1.8. Parite	6
2.2.2. Diabet ve Hipertansiyon	6
2.2.3. Yaş ve Irk	6
2.2.4. Familial Predispozisyon ve Genetik	7
2.2.4.1. Lynch Sendromu	7
2.2.4.2. Meme Kanseri	7
2.2.4.3. BRCA	7
2.2.5. Diyet	8
2.2.5.1. Alkol	8
2.2.5.2. Kahve.....	8
2.2.5.3. Çay.....	8
2.2.6. Diğer faktörler	8
2.3. Koruyucu Faktörler.....	9
2.3.1. Sigara	9
2.3.2. Hormonal Kontrasepsiyon.....	9
2.3.3. Fiziksel Aktivite	9
2.4. Tanı	9
2.4.1. Endometrial Örnekleme.....	10
2.4.2. Transvajinal Ultrasonografi ve Sonohisterografi	10
2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Pozitron Emisyon Tomografisi.....	11
2.4.4. Tarama	11
2.5. Histopatoloji ve Patogenez	11
2.5.1. EIN Sistemi	12
2.5.2. Patogenez.....	13

2.5.2.1. Endometrioid Histoloji (Tip 1)	13
2.5.2.2. Non-endometrioid Histoloji (Tip 2)	14
2.5.2.3. Mikst Tip Adenokarsinom.....	15
2.5.2.4. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri	15
2.5.2.5. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme	16
2.6. Evreleme	16
2.7. Yayılım	17
2.7.1. Lokal Yayılım.....	17
2.7.2. Peritoneal Yayılım.....	17
2.7.3. Hematojen Yayılım	17
2.7.4. Lenfatik Yayılım	18
2.8. Prognostik Faktörler	18
2.8.1. Yaş ve Irk	19
2.8.2. Peritoneal Sitoloji	20
2.8.3. Alt Uterin Segment Tutulumu	20
2.8.4. Lenf Nodlarının Tutulumu ve Değerlendirilmesi	21
2.8.4.1. Sentinel Nod Biyopsisi	22
2.8.5. Servikal Tutulum	22
2.8.6. Moleküler Prognostik Faktörler.....	23
2.8.7. Risk Gruplarının Tanımı.....	23
2.9. Cerrahi Tedavi	24
2.9.1. Konvansiyonel Laparoskopi	26
2.9.2. Robot-asiste Laparoskopi	27
2.9.3. Vajinal Histerektomi	27
2.10. Postoperatif Adjuvan Tedavi	27
2.10.1. Adjuvan Radyoterapi.....	27
2.10.1.1. Vajinal Brakiterapi	29
2.10.1.2. Yeni Radyoterapi Yaklaşımları	29
2.10.2. Kemoterapi	30
2.10.3. Kemoterapi ve Radyoterapi	30
2.10.4. İleri Evre Ekstrauterin Hastalıkta Adjuvan Radyoterapi.....	31
2.11. Rekürren Endometrial Kanser.....	31
2.11.1. Lokal Rekürrenste Tedavi Seçenekleri.....	33
2.11.1.1. Cerrahi	33
2.11.1.2. Radyoterapi.....	33
2.11.2. Metastatik Primer Hastalık, Pelvik Yan Duvar Tutulumu ve Uzak Rekürrens Varlığında Tedavi Seçenekleri	34
2.11.2.1. Cerrahi Sitoreduksiyon	34
2.11.2.2. Hormonal Tedaviler.....	34
2.11.2.3. Kemoterapi	35
2.11.2.4. Non-endometrioid Histoloji ve Kemoterapi	36
2.11.3. Östrojen Terapisi ve Rekürrens	37
2.12. Spesifik Klinik Durumlar.....	37
2.12.1. Senkronize Over ve Endometrium Kanseri	37
2.12.2. Fertilite Koruyucu Yaklaşım	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	54

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Endometrial Hiperplazi Tipleri için Endometrium Karsinomuna Progresyon Riski.....	12
Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanserinin Karşılaştırması.....	15
Tablo 3. Endometrial Karsinomların Morfolojik Sınıflaması	16
Tablo 4. Endometrial Karsinomlarda Yapısal Derecelendirme	16
Tablo 5. Endometrium Kanserin FIGO-1988 Evrelemesi	17
Tablo 6. Endometrium Kanserin FIGO-2009 Evrelemesi	18
Tablo 7. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler	19
Tablo 8. GOG 33 Çalışmasında Yaş Grupları ve Prognostik İlişkisi	20
Tablo 9. Endometrium Kanseri Hastalarında Risk Grupları	24
Tablo 10. Her İki Grubun Yaş Ortalamaları	41
Tablo 11. Yaş Gruplarına Göre Dağılım	41
Tablo 12. Gruplardaki Ortalama Doğum Sayıları.....	42
Tablo 13. Histopatolojik Tiplerin Gruplara Göre Yüzdesel Dağılımı.....	44
Tablo 14. Histopatolojik Tiplerin Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analizi	44
Tablo 15. Grupların Grade Dağılımı Açısından Karşılaştırmalı Analizi.....	45
Tablo 16. Grupların Alt Uterin Segment Tutulumu Açısından Karşılaştırmalı Analizi.....	46
Tablo 17. Grupların Lenfovasküler Alan İnvazyonu Açısından Karşılaştırmalı Analizi.....	47
Tablo 18. Grupların Tümör Boyutları Açısından Karşılaştırmalı Analizi	48
Tablo 19. Rekürrens Oluşum Yerlerine Göre Dağılım.....	48
Tablo 20. Grupların Karşılaştırmalı Myometrial İnvazyon Derinlik Değerleri	49
Tablo 21. Grupların Myometrial Kalınlık Değerleri	50
Tablo 22. Grupların Ortalama Myometrial İnvazyon Yüzdeleri	51
Tablo 23. Grupların <i>Tumor Free-Distance</i> Açısından Karşılaştırmalı Analizi	52

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Grupların yaş aralığına göre yüzdesel dağılımı	42
Şekil 2. Her iki gruptaki ortalama doğum sayıları	43
Şekil 3. Her iki grubun histolojik grade açısından dağılımı.....	45
Şekil 4. Grupların alt uterin segment tutulumu açısından dağılımı.....	46
Şekil 5. Grupların lenfovasküler alan invazyonu açısından karşılaştırmalı analizi.....	47
Şekil 6. Rekürrens oluşum yerlerine göre dağılım.....	49
Şekil 7. Grupların karşılaştırmalı myometrial invazyon derinlik değerleri	50
Şekil 8. Her iki grubun myometrial kalınlık değerleri	51
Şekil 9. Her iki grubun myometrial invazyon yüzdeleri.....	52
Şekil 10. Her iki grubun karşılaştırmalı <i>tumor free-distance</i> değerleri	53

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABS	: American Brachytherapy Society
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ark.	: Arkadaşları
ATR	: Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related
bkz.	: Bakınız
BRCA 1	: Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca 125	: Cancer Antigen 125
CI	: Confidence Interval
cm	: Santimetre
D&C	: Dilatasyon ve Küretaj
EBRT	: External Beam Radiation Therapy
EFRT	: Extended-Field Radiation Therapy
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EH	: Endometrial Hiperplazi
EIC	: Endometrial Intraepithelial Carcinoma
EIN	: Endometrial Intraepithelial Neoplasia
ER	: Östrojen Reseptörü
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
fmol	: Femtomol
GA	: Güvenlik Aralığı
GnRH	: Gonadotropin-Releasing Hormone
GOG	: Gynecologic Oncology Group
Gy	: Gray
HER-2	: Human Epidermal growth factor Receptor 2
HNPCC	: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma
IGF	: Insulin-like Growth Factor
IMRT	: Intensity-Modulated Radiation Therapy

IOERT	: Intraoperative Electron Radiation Therapy
KT	: Kemoterapi
LVAİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
LAVH	: Laparoskopik Asiste Vajinal Histerektomi
L/S TH	: Laparoskopik Total Histerektomi
MIB-1	: MindBomb homolog 1
MİD	: Myometrial İnvazyon Derinliği
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MPA	: Medroksiprogesteron Asetat
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH-6	: MutS Homolog 6
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
NCI	: National Cancer Institute
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OR	: Odds Ratio
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PORTEC	: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Phosphatase and Tensin homolog
RIA	: Rahim İçi Araç
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SERM	: Selective Estrogen Receptor Modulator
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SİS	: Salin-İnfüzyon Sonografi
TAP	: Sisplatin+ doksorubisin+ paklitaksel+ hemaotepoetik büyüme faktörü desteği
TFD	: Tumor Free-Distance

TH/BSO	: Total Histerektomi/ Bilateral Salpingooferoktomi
TVS	: Transvajinal Ultrasonografi
UPSK	: Uterin Papiller Seröz Karsinom
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VPS	: Volume Percentage Stroma
WART	: Whole Abdomen Radiation Therapy
WHO	: World Health Organization
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

ÖZET

Erken Evre Endometrium Kanseriinde Rekürrensi Belirleyen Prognostik Faktörler

Amaç: Endometrial karsinom, endüstriyel ülkelerde görülen en sık jinekolojik malignitedir. Endometrial karsinomlu vakaların büyük çoğunluğu iyi prognozlu ve ekstrauterin yayılımı olmayan erken evre hastalardır. Bu çalışmanın amacı erken evre endometrium kanserlerinde rekürrens paternlerini ve rekürrens olan popülasyondaki klinik açıdan önemli prognostik faktörleri tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2000-2011 yılları arasında erken evre endometrium kanseri nedeniyle primer cerrahi uygulanan 223 vaka retrospektif olarak değerlendirildi (FIGO 1988-evre 1A ve 1B, FIGO 2009-evre 1A). Hastalar ortalama 36 ± 2 aylık takip süresine alındı. Bu süre içerisinde rekürrens gelişmeyen hastalar grup 1 (n=200), rekürrens gelişen hastalar grup 2 (n=23) olarak sınıflandırıldı. Rekürrens yerleri izole vajen, pelvik ve ekstrapelvik tutulum olarak tanımlandı. Rekürrens gelişiminin öngörüsünde önemli olan yaş, parite, histolojik grade, histopatolojik tip, alt uterin segment tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon derinliği, myometrial kalınlık, myometrial invazyon yüzdesi, *tumor free-distance* ve tümör boyutu her iki grup arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki Kare* test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Risk ölçütü olarak *Odds Ratio* hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi p değeri $< 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Birinci grupta 200 hasta, ikinci grupta ise 23 hasta yer almaktadır. Grup 1’de yaş ortalaması 56,4 iken, ikinci grupta 63,8 olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 1’ in ortalama parite değeri 3,7 iken, grup 2’de 1,9 olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 1’deki hastalarda grade 1 histoloji oranı % 63,5 iken, grup 2’deki hastalarda grade 1 histoloji bulunmadı. Grade 3 histolojiye sahip vakaların hepsi grup 2 içerisinde saptandı ($p=0,0001$). Grup 1’de en sık görülen histolojik tip % 96 ile endometrioid adenokarsinom iken, grup 2’de % 58,3 ile endometrioid adenokarsinom, skuamöz diferansiasyon gösteren varyant olarak bulundu ($p= 0,0001$, OR 9,3, % 95 GA 3,77-23,28). Grup 1’de alt uterin segment tutulumu oranı % 10 iken, grup 2’de % 86,9 olarak bulundu ($p=0,0001$, OR 45,0, % 95 GA 13,9-144,8). Grup 1’de lenfovasküler alan invazyonu oranı % 16,5 iken, grup 2’de % 86,9 olarak bulundu ($p=0,0001$, OR 25,3, % 95 GA 8,1-78,8). Grup 1’de 2 cm üzeri tümör boyutu oranı % 13,5 iken, grup 2’de % 56,6 olarak bulundu ($p=0,0001$, OR 6,4, % 95 GA 2,6-15,7). Grup 1’de ortalama myometrial invazyon derinliği 4,2 mm iken, grup 2’de ortalama 5,1 mm olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 1’de ortalama myometrial kalınlık 20,3 mm iken, grup 2’de 14,5 mm olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 1’de myometrial invazyon yüzdesi 20,9 iken, grup 2’de 35,8 olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 1’de *tumor free-distance* ortalaması 16,1 mm iken, grup 2’de 9,4 mm olarak bulundu ($p=0,0001$). Grup 2’de % 62,5 oranla en sık izole vajinal rekürrensler olduğu saptandı ($p=0,0001$).

Sonuç: Erken evre endometrium kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler olan yaş, parite, histolojik grade, histopatolojik tip, alt uterin segment tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, *tumor free-distance*, myometrial invazyon derinliği, myometrial kalınlık ve myometrial invazyon yüzdesi ile rekürrens gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Erken evre endometrium kanseri, prognostik faktörler, rekürrens

ABSTRACT

Prognostic Factors Determining Recurrence In The Early Stage Endometrium Cancer

Objective: Endometrial carcinoma is the most common gynecologic malignancy in the industrial countries. Most cases with endometrial carcinoma have early stage patients without extrauterine spread and have a favorable prognosis. However, recurrence develops in 10–20% of patients whose disease was confined to the uterus. The purpose of this study is to define recurrence patterns in the early stage endometrium cancer and the clinically substantial prognostic factors in the population subject to recurrence.

Material and Methods: Cases who underwent primary surgery of early stage endometrium cancer at our institution from 2000 to 2011 were reviewed retrospectively (FIGO 1988-stage 1A and 1B, FIGO 2009-stage 1A). Patients were undertaken average 36 ± 2 months length of follow up. Within this period, patients who did not detect recurrence are classified as group 1 (n=200); those who detected recurrence are classified as group 2 (n=23). Isolated vagina, pelvic and extrapelvic involvement were determined to be recurrence locations. Age, parity, histological grade, histopathological type, lower uterine segment involvement, lymphovascular space invasion, depth of myometrial invasion, myometrial thickness, percentage of myometrial invasion, tumor free-distance ve tumor size which are important for the prediction of recurrence development were comparatively analyzed between these two groups. While Chi Square test statistics method was used for the comparison of categorical variables; Mann Whitney U test statistic was used for the comparison of continuous measurement between groups. Odds Ratio was calculated for risk measurement. p value was taken <0.05 for the statistical significance level among results.

Results: Group I consists of 200 patients; Group 2 consists of 23 patients. While the average age of patients for Group I is 56.4; the average age for Group II is found 63.8 ($p=0.0001$). Whereas the average parity value was found 3.7 for Group I, it was found as average 1.9 for Group II ($p=0.0001$). While the grade 1 histology rate was found 63.5% for patients in Group I, the grade 1 histology was not found for patients in group II. Patients with grade 3 histology were all detected within Group II ($p=0.0001$). While the most commonly observed histopathological type with a rate of 96% for Group I was endometrial endometrioid adenocarcinoma; endometrial endometrioid adenocarcinoma displaying squamous differentiation was found to be the most common variant with a rate of 58.3% for Group II ($p=0.0001$, OR 9.3, 95% CI 3.77-23.28). While Lower Uterine Segment Involvement rate was found 10% for Group I; it was found 86.9% for Group II ($p=0.0001$, OR 45.0, 95% CI 13.9-144.8). While Lymphovascular Space Invasion rate was found 16.5% for Group I; it was found 86.9% for Group II ($p=0.0001$, OR 45.0, 95% CI 13.9-144.8). While the rate of tumor size over than 2 cm was found 13.5% for Group I; it was found 56.6% for Group II ($p=0.0001$, OR 6.4, 95% CI 2.6-15.7). While the average of myometrial invasion depth was found 4.2 mm for Group I; the average for Group II was found 5.1 mm ($p=0.0001$).

While the average of myometrial thickness was found 20.3 mm for Group I; the average was found 14.5 mm for (p=0.0001). The percentage of myometrial invasion was found 20.9 for Group I; whereas the percentage was found to be 35.8% for Group II (p=0.0001). While tumor free-distance was found 16.1 mm for Group I; it was found 9.4 mm for Group II (p=0.0001). Isolated vaginal recurrence was the most commonly detected for Group II with a rate of 62.5%.

Conclusion: There is a statistically significant correlation between the development of recurrence and following clinicopathologic prognostic factors age, parity, histological grade, histopathological type, lower uterine segment involvement, lymphovascular space invasion, tumor size, tumor free-distance, depth of myometrial invasion, myometrial thickness and percentage of myometrial invasion which are in the early stage endometrium cancer.

Keywords: Early stage endometrium cancer, prognostic factors, recurrence

1. GİRİŞ

Yapılan istatistiklere göre her yüz kadından % 2,62'si yaşamları boyunca endometrium kanseri geçirme riskine sahiptir ve yaşam boyu endometrium kanserinden ölme riski % 0,5'tir.¹ Günümüzde endometrium kanseri vakalarının çoğu teşhisi kolaylaştıran semptomatik kanama ya da akıntı nedeniyle erken evrede saptanmaktadır. Hastaların % 72'si evre I'de, % 12'si evre II'de, % 13'ü evre III'te ve % 3'ü evre IV 'te tanı almaktadırlar.² Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi 2005 yılı istatistiklerine göre en sık görülen 10.kanser türüdür ve kadınlarda görülen kanser türleri arasında 9. sırada yer almaktadır.³ Hastalığın ortalama görülme yaşı 50'li yaşların sonu ve 60'lı yaşların başıdır.² Bu nedenle endometrium kanserinin epidemiyoloji ve patolojisinin doğru anlaşılması, erken teşhisi ve uygun tedavisi kadın ve toplum sağlığı açısından önemlidir.

Hastaların gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirmesinde prognozu belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır. Bu prognostik faktörler histopatolojik tip, histopatolojik grade, evre, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, adneksiyal tutulum, alt uterin segment ve servikal tutulum, tümör boyutu, lenfovasküler alan tutulumu, anjiyogenez ve moleküler faktörler, steroid hormon reseptör düzeyi, hasta yaşı, parite ve DNA ploidi/proliferatif indeksi olarak özetlenebilir.²

Erken evre endometrium kanseri tedavisi, üzerinde hala tartışılan bir konudur ve farklı hasta gruplarının tedavi modaliteleri açısından bir konsensus mevcut değildir. Erken evre endometrium kanserlerinin klinikopatolojik prognostik faktörler açısından postoperatif değerlendirilmesinin amaçlarından biri de hangi hastanın rekürren hastalık yönünden risk taşıdığını ve adjuvan tedaviden fayda göreceğini belirlemektir. Prognoz, nüks ve sağkalım esas olarak tümörün cerrahi evresine bağlıdır. Erken evre endometrium kanseri vakalarında rekürrens riskini öngörebilen prognostik faktörlerin tespit edilerek hastalara risk gruplaması yapılması ile lokal ve uzak rekürrensler azalacak, hastalıksız sağkalım oranları artacak ve tedavi protokolünün belirlenmesine etkin bir katkı sağlanacaktır.

Bu çalışmada kliniğimizde erken evre endometrium kanseri nedeniyle tanı, tedavi ve takipleri yapılan ve bu esnada relaps saptanan olgular incelenmiş, rekürrens gelişimini belirleyen prognostik faktörler güncel literatür bilgilerine, hastaların dosya verilerine, patolojik kayıtlarına ve görüntüleme yöntemlerine dayanılarak değeriendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de en sık görülen jinekolojik malignitedir.¹ 2010 yılında ABD'de yaklaşık olarak 43470 endometrium kanseri tanısı konmuş ve buna bağlı olarak 7950 ölüm gerçekleşmiştir¹. Beyaz ırkta insidans siyahlara göre daha yüksektir.⁴ Buna rağmen mortalite oranları siyahlarda beyazlara göre 2 kat daha fazladır (siyahlarda 100,000'de 7,1 , beyazlarda 100,000'de 3,9).⁵ Endometrium kanseri kadın popülasyonunda rastlanılan tüm kanser grupları arasında ise en sık görülen altıncı kanserdir.¹ Çoğu vaka erken evrede tanı almakta, cerrahi tedavi ile küratif sonuçlar alınabilmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları lokal, reyonel ve metastatik hastalıkta sırasıyla yüzde 96, 67 ve 17'dir.¹

Epidemiyoloji ve prognozdaki farklılıkların işaret ettiği gibi endometrium kanserinin östrojen stimülasyonu ile ilişkili olan ve olmayan olmak üzere iki tipi vardır².

- Tip 1 endometrium karsinomu östrojen bağımlı olup, genellikle histolojik olarak düşük grade endometrioid tümördür ve atipik endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir. Bu hastalar obezite, nulliparite, endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti, diyabet ve hipertansiyon gibi bir takım risk faktörlerine sahiptir.
- Tip 2 endometrium kanseri östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkili görünmemektedir. Histolojik olarak papiller seröz veya şeffaf hücreli karsinom gibi kötü prognozlu hücre tipleriyle veya yüksek grade tümörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar sıklıkla multipar olmakla birlikte diyabet, hipertansiyon ve obezite prevalansı yüksek değildir. Endometrioid tümör gözlenen kadınlara oranla ise daha yaşlıdırlar.

2.2. Risk Faktörleri

Güncel bilgilerimiz sadece tip 1 endometrium kanserindeki riski tanımlamaya yardımcı olmaktadır.

2.2.1. Uzun Dönem Östrojen Maruziyeti

2.2.1.1. Ekzojen Östrojen

Tek başına östrojen ile tedavi postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi ve karsinom riskini arttırmaktadır. Bir yıl süreyle progesteron olmadan tek başına östrojen alan kadınların yüzde 20 ile 50'sinde endometrial hiperplazi olduğu açığa çıkarılmıştır⁶. Birçok vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda da rölatif riski 3,1 ile 15 arasında değişmek üzere, endometrial karsinom insidansında artış olduğu gösterilmiştir.⁶ Bu risk aynı zamanda östrojen kullanımının dozu ve süresi ile de ilişkilidir.⁶ Doherty ve ark.'nın yaptığı çalışma, postmenopozal uzun dönem (≥ 6 yıl) ardışık terapi olarak östrojen ve 10-24. günlerde artı progesteron kullanan kadınlarda endometrial kanser riskinin 2 kat arttığını, kombine östrojen+progesteron kullananlarda ise riskin azaldığını göstermiştir.⁷

2.2.1.2. Endojen Östrojen

Fonksiyonel over tümörlerinin endojen estrojen üretimi ve daha sık olarak adrenal prekürsörlerin yağ dokusunda östron ve östradiol endojen dönüşümünün fazla olması endometrium kanseri riskinde artma ile ilişkilidir. Birçok çalışma, etkilenmemiş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki yüksek östrojen ve androjen ve düşük SHBG (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin) değerlerinin endometrium kanseri gelişme riskini arttırdığını işaret etmektedir.⁸

2.2.1.3. Kronik Anovulasyon

PKOS (Polikistik Over Sendromu)'lu kadınlarda androstenedion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Kronik anovulasyon nedeniyle normalden çok yüksek olan östronun progesteronla karşılanamaması, endometrial hiperplaziyi ve premalign değişimleri indükler veya artırır. Ayrıca PKOS'lu genç kadınlarda hiperinsülinemi vardır. Bu kadınlarda artmış insülin ve IGF (*Insulin-like Growth Factor*)'nin endometrium kanserine yakalanma riskini arttırdığı düşünülmektedir.²

2.2.1.4. Tamoksifen Kullanımı

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan non-steroid yapıda bir hormondur. Tamoksifenin fizyolojik mekanizması meme dokusuna antiöstrojenik etki,

postmenopozal kadınlarda kemik ve kan lipidleri düzeylerine östrojenik etkidir. Premenopozal uterusu etkisi sınırlı iken, postmenopozal kadınlarda uterusu östrojenik etki oluşur. Postmenopozal kadınların bazılarında ise tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi gelişir.⁹ Endometrial polipler tamoksifen kullanmayan popülasyonda % 10 iken, tamoksifen kullananlarda % 36 oranında izlenir. NSABP B-14 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur. Bu değerler tamoksifen kullanımının hem benign hem de malign endometrial patolojiler ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.⁹ Katase ve arkadaşları tamoksifenin kullanım süresi ve toplam dozu ile ortaya çıkan endometrium kanserinin grade'i ve tipi arasında ilişki saptamamışlardır. Tamoksifen kullanan kadınlarda saptanan endometrium kanseri vakalarının % 88'i evre 1 ve % 78'i düşük grade'li lezyonlardır.¹⁰

2.2.1.5. Östrojen Salgılayan Tümörler

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri endometrium kanseri için risk faktörü oluşturmaktadır.²

2.2.1.6. Erken Menarş ve Geç Menopoz

12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1,6 kez, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2,4 kez kanser riski artmıştır.¹¹

2.2.1.7. Obezite

Üç milyondan fazla kadında yapılan 19 prospektif çalışmayı içeren bir meta-analizde vücut kitle indeksinde (VKİ) ki her 5 kg/m²'lik artışın, endometrium kanseri gelişme riskini anlamlı oranda yükselttiği gösterilmiştir.¹² Klinikopatolojik bir çalışmada özellikle 45 yaşın altında yüksek VKİ ile endometrium kanseri oluşumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹² Obezite ve beslenme ekstrahepatik aromataz sistemini değiştirerek periferik östrojen (östron) üretimini arttırmaktadır. Periferik östrojenin üretiminin en önemli kaynağı olan yağ dokusu yüksek aromataz aktivitesine

sahip olduğundan, bu dokuda androstenediondan östron ve yine testesterondan östradiol oluşmaktadır. Buna rağmen adipoz dokunun dağılımı ile endometrium kanseri gelişme riski arasında ilişki yoktur.¹²

Obez kadınlarda SHBG düzeylerinin azalması nedeniyle aktif hormon miktarı artar ve böylece endometrium daha fazla östrojen etkisinde kalır. Bu kadınlarda karbonhidrattan zengin diyet ve ilişkili hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış IGF seviyeleri endometrial proliferasyon ve endometrial kanser gelişiminde rol oynayabilir; bu alan günümüz için aktif araştırma sahasıdır.¹³

Yüksek vücut kitle indeksi, endometrium kanserine bağlı ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. 16 yıllık bir süreci kapsayan 495477 hasta üzerinde yapılan bir prospektif kohort çalışmada; yüksek VKİ'si (≥ 40 kg/m²) olan hastalarda normal ağırlıklı bayanlara oranla (VKİ'leri 18,5-24,9 kg/m²) endometrium kanserinden ölüm riski rölatif olarak 6,25 kez daha fazla bulunmuştur.¹⁴

Paradoksal olarak, yüksek VKİ'ye (≥ 40 kg/m²) sahip olan hastalarda erken evre ve düşük grade endometrium kanseri daha sık olmaktadır.¹⁴

2.2.1.8. Parite

Epidemiyolojik çalışmalar endometrium kanseri ile parite arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir.¹⁵ Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Nulliparite tek başına endometrial kanser riskini arttırmazken, infertil kadınlarda sık görülen anovulatuvar sikluslar varlığında kronik östrojen uyarısı artmakta, bu da endometrium kanseri gelişme riskinin altında yatan neden olarak ortaya çıkmaktadır.

2.2.2. Diabet ve Hipertansiyon

Diabet ve hipertansiyonun varlığı endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Endometrium kanseri gelişme riski tip 2 diabetiklerde tip 1'e göre daha fazladır. Komorbid faktörler, primer olarak obezite bu risklerin açıklamasını yapmaktadır.¹³ Fakat bazı çalışmalarda aynı zamanda bağımsız etkiler bulunmuştur.¹⁶

2.2.3. Yaş ve Irk

Endometrium kanseri genellikle postmenopozal kadınlarda görülen bir hastalıktır. 45 yaşından sonra insidans artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve

sonra hafifçe düşer. Ortalama görülme yaşı 61'dir.² Siyah ırkta, aynı yaş grubundaki beyaz ırkla karşılaştırıldığında endometrium kanserinin sıklığı daha az, tanı konduğunda hastalığın evresi ve mortalite oranları daha yüksek ve histopatolojik tipi de daha agresiftir.⁴

2.2.4. Familial Predispozisyon ve Genetik

2.2.4.1. Lynch Sendromu

HNPCC (*Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma*)'li kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski yüzde 27 ile 71 arasında iken, genel popülasyonda yüzde 3'tür.¹⁷ Lynch sendromlu hastalarda ortalama endometrium kanseri görülme yaşı 46-54 arasında iken, genel popülasyonda 60'tır. Lynch sendromlu hastalarda görülen endometrium kanserleri endometrioid histoloji ile ilişkili olup, genellikle erken evrede yakalanmaktadır. Lynch sendromlu hastalar kolon ve over kanseri açısından özellikle değerlendirilmeli, bunun yanında diğer maligniteler açısından da taranmalıdır.¹⁷ Endometrium kanserinin Lynch sendromu için sentinel bir kanser olması nedeniyle, ilişkili diğer maligniteler açısından, bazı araştırmacılar immunhistokimyasal yöntemlerle endometrial kanser operasyon materyalinde *DNA mismatch repair* genlerinin çalışılmasını önermektedir. Endometrial kanserli vakaların yüzde 20'sinde mikrosatellit instabilite (MSI) pozitif bulunmuştur ve yüzde 5'inden azı da Lynch sendromu ile ilişkilidir.¹⁸

2.2.4.2. Meme Kanseri

Obezite, nulliparite gibi ortak risk faktörleri nedeniyle meme kanseri öyküsü olanlar endometrium kanseri gelişme riski açısından da risk taşımaktadır. Meme kanseri öyküsü olanlarda seröz komponentli endometrium kanseri görülme yüzdesi yüksek bulunmuştur.³⁴

2.2.4.3. BRCA

BRCA 1 (*Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein*) geninin endometrium kanserindeki rolü net değildir. 11847 BRCA 1 mutasyonu taşıyıcısında yapılan çok uluslu kohort çalışmasında, uterin kanser gelişme riskinde anlamlı artış saptanmıştır.²⁰ Retrospektif veriler risk artışını göstermezken, prospektif serilerde BRCA mutasyonu

taşıyıp tamoksifen kullananlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış gösterilmiştir.²¹

2.2.5. Diyet

Endometrium kanseri riskini azaltmak için önerilecek diyet rejimleri konusunda yeterli kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalarda diyetteki yağ oranının azaltılması, uzun dönemde endometrium kanseri insidansında anlamlı ölçüde bir azalmaya neden olmamıştır.²² Beş yıldan uzun süreli fitoöstrojen kullanılmasının endometrial hiperlazi oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir.²³

2.2.5.1. Alkol

Alkol kullanımı artmış östrojen seviyeleri ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar alkol ve endometrium kanseri arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir.²⁴ Postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, günde iki kez veya daha fazla alkol alımının endometrium kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır.²⁵

2.2.5.2. Kahve

Karşılaştırmalı çalışmaların meta-analizlerinde kahve alım miktarı ile değişen oranlarda, özellikle az ve orta miktar kahve içenlerde endometrium kanseri riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁶

2.2.5.3. Çay

Karşılaştırmalı yedi çalışmanın meta-analizinde çay alım miktarına bağlı olarak özellikle yeşil çay içen grupta endometrium kanseri riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁷

2.2.6. Diğer faktörler

İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçların endometrium kanserini arttırdığına dair kanıtlar yoktur.²⁸ Pelvik radyasyona maruz kalma, yüksek sosyoekonomik durum, safra kesesi hastalığı, artrit gibi çeşitli durum ve hastalıkların endometrium kanseri için risk oluşturduğu belirtilmekte olup, henüz bu önyargılara dair çalışma bulunmamaktadır.

2.3. Koruyucu Faktörler

2.3.1. Sigara

Bu alışkanlık çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen, endometrium kanseri ile olan ilişkisi açık değildir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik *up-take*'ini ve metabolizmasını arttırır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgindir. Postmenopozal kadınlarda yapılan 10 prospektif ve 24 vaka-kontrol çalışmasını içeren meta-analizde uzun yıllardır düzenli sigara içen ve hala içmekte olan grupta endometrium kanseri görülme riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir.²⁹ Ancak bu koruyucu etki premenopozal kadınlar için netlik kazanmamıştır ve sigara içimi için tetikleyici bir faktör olmamalıdır.

2.3.2. Hormonal Kontrasepsiyon

Oral kontraseptiflerin uzun süre kullanılması sonucunda endometrium kanseri oranlarında yüzde 50 ile 80 arasında azalma izlenmiştir.³⁰ Bu koruyucu etki oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra yaklaşık 15 sene daha devam etmektedir. Bu veriler oral formlar için geçerli olup, *ring* ve *patch* gibi oral olmayan östrojen-progesteron derivelerinde yeterli düzeyde kanıt yoktur. MPA (Medroksiprogesteron asetat) ve progesteronlu RİA (Rahim İçi Araç) gibi diğer progesteron içeren hormonal kontrasepsiyon yöntemleri de neoplazi gelişimine karşı endometrial koruma sağlamaktadır.^{31,32}

2.3.3. Fiziksel Aktivite

Endometrium kanseri üzerine etkisi net değildir. Koruyucu etkisi olduğundan bahsedilen gözlemsel çalışmalar olmakla birlikte, fiziksel aktivitenin herhangi bir etkinliğinin olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur.³³ Birçok biyolojik mekanizma santral adipozitenin ve obezitenin azalmasıyla immün sistemde, büyüme faktörlerinde, seksüel ve metabolik hormon düzeylerinde olumlu anlamda değişiklikler olduğunu göstermektedir.³³

2.4. Tanı

Endometrium kanserinin kardinal semptomu yüzde 90 vakada görülen anormal vajinal kanamadır.² Bazı hastalarda endoservikal kanalın tıkanması ve endometrial

boşlukta biriken dokuların enfekte olması nedeniyle pyometra veya hematometra görülür. Genellikle kötü prognoz ile birlikte dir. Hastaların yüzde 5'inden azı asemptomatik olup genellikle başka nedenler ile yapılan jinekolojik değerlendirme esnasında tesadüfen saptanırlar. Premenopozal veya perimenopozal kadınlardan anormal uterin kanama ile başvuranlar ve özellikle risk faktörlerini taşıyanlar mutlaka endometrium kanseri açısından değerlendirilmelidir.²

2.4.1. Endometrial Örnekleme

Endometrium kanseri histolojik bir tanıdır ve mutlaka doku örnekleme si yapılmalıdır. Kör olarak yapılan *pipelle*® endometrial biyopsi hasta tarafından iyi tolere edilebilmesi, genel anestezi gerektirmemesi ve ofis şartlarında yapılabilmesi nedeniyle ilk tercih edilecek prosedürdür. Bu prosedürün duyarlılığı yüksek, maliyeti düşük ve komplikasyon oranı azdır. Doku örneği negatif fakat malignite şüphesi varsa (atipili hiperplazi, nekroz, pyometra veya persistan kanama gibi), fraksiyone D & C (Dilatasyon ve Küretaj) veya histereskopi eşliğinde biyopsi yapmak gerekir. Bu prosedür anestezi gerektirebilir ve bazı potansiyel komplikasyonlara açıktır. Poliklinik şartlarında yapılan ofis endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya D & C bulgularıyla karşılaştırıldığında % 90-98'dir.³⁴ Retrospektif bir çalışmada (n=1423), pre-operatif endometrial örnekleme sonucu endometrioid adenokarsinom grade 1 gelen hastaların post-operatif histerektomi materyallerinde grade 2 veya 3 hastalık saptanma oranı çok düşük bulunmuştur.³⁴

2.4.2. Transvajinal Ultrasonografi ve Sonohisterografi

TVS (Transvajinal ultrasonografi) evrensel kabul gören ilk aşama non-invaziv tanısal prosedürdür. TVS ile endometrium kanserli hastalarda ortalama endometrial kalınlık 20 mm olarak bulunmuştur.³⁵ Endometrial kalınlığı 5 mm'min altında ölçülen postmenopozal kadınlar endometrium kanseri açısından düşük risk taşımaktadır.³⁵ Bunun üzerindeki değerler ofis biyopsi, histereskopi ile direkt biyopsi veya D & C açısından değerlendirilmelidir. TVS'de endometrial kalınlığın yanında, endometrial düzensizlik ve subendometrial hipoekojenik katların kesintiye uğraması da malignite kriteri olabilir.³⁵ Endometrial hiperplazi ve karsinom, TVS veya SİS (Salin-İnfüzyon

Sonografi) ile ayırt edilemez. Endometrial kanser şüphesi varlığında TVS, SİS veya tanısal histereskopi yapılması biyopsinin yerini alamaz.

2.4.3. Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Pozitron Emisyon Tomografisi

Kontrastlı MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), servikal tutulum ve myometrial invazyon derinliğini saptamada BT (Bilgisayarlı Tomografi), kontrastsız MRG ve TVS'ye göre daha sensitiftir. Aynı şekilde kontrastlı MRG'nin lenf nodu metastazını saptamada BT, PET (Pozitron Emisyon Tomografi) veya PET/BT (Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi)'ye göre daha etkili bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir.³⁶

2.4.4. Tarama

Etkili, non-invaziv ve ucuz bir tarama yöntemi henüz mevcut değildir. Servikal sitolojinin endometrium kanseri saptanmasındaki sensitivitesi az ve yetersizdir, bu nedenle tarama aracı olarak önerilmez. Sensitivitelere bakıldığında; konvansiyonel pap-smear yüzde 40-55; sıvı bazlı smear ise yüzde 60-65'tir.³⁷ Serum *Ca 125* değerlerinin ölçümü ekstrauterin hastalığı öngörmede kullanışlı bir testtir. 141 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada serum *Ca 125* değeri 40 ünit/mL'nin üzerinde çıkanlarda yüzde 78 sensitivite ve yüzde 81 spesifite ile lenf nodu metastazı pozitifliği saptanmıştır.³⁸

2.5. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrium, hipotalamo- pitüiter- ovarian aksın etkisinde aktif ve devamlı değişkenlik gösterir. Progesteronsuz bir ortamda uzun süreli ve kesintisiz olarak östrojenle uyarılan endometriumda basitten komplekse doğru değişik aşamalarda endometrial hiperplazi olarak tanımlanan prekanseröz lezyonlar gelişebilir.³⁹ (bkz. Tablo 1). Karşılanmamış östrojen endometrial hiperplazi (EH) için bilinen en önemli risk faktörüdür. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu olabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler.

Tablo 1. Endometrial Hiperplazi Tipleri için Endometrium Karsinomuna Progresyon Riski

Hiperplazi	Regresyon	Progresyon	Karsinoma
Basit atipisiz	% 80	% 19	% 1
Kompleks	% 80	% 17	% 3
Basit atipili	% 69	% 23	% 8
Kompleks atipili	% 57	% 14	% 29

Endometrial hiperplaziler histolojik değerlendirme sonrası klasik olarak WHO (*World Health Organization*) 94 sistemi ile sınıflandırılmaktadır.⁴⁰ Bu sistemde hücrel atipiler ve yapısal paternler kullanılarak endometrial hiperplaziler sınıflanmaktadır. Hiperplazi alt grupları da klinik olarak kansere progresyon riski ile orantılıdır. Ancak yıllar içerisinde WHO 94 kullanımı da sorgulanır bir hale gelmiştir⁴⁰:

1. Bu konuda en önemli eksiklik WHO 94 endometrial hiperplazi sınıfları arasında sıralı bir progresyonun olmamasıdır. Yani basit atipisiz EH' si olan bir hasta sıra ile önce kompleks atipisiz sonra basit atipili ve kompleks atipili EH geliştirerek endometrial kansere dönüşümü olur diyemeyiz. Basit hiperplaziden direkt olarak endometrial kanserler gelişebilmektedir.

2. WHO 94 son derece subjektiftir. Yüksek *intra* ve *interobserver* varyasyonlar gösterir ve tekrarlanabilirliği de son derece düşüktür.

3. Pratikte hasta bazında tedaviyi net olarak yönlendirememektedir.

4. Konkamitan kanserler bu sistemde gözden kaçabilmektedir.

5. Endometrial karsinogenez üzerinde yapılan araştırmalar ve yeni bulgular da (klonalite, PTEN-*Phosphatase and tensin homolog* vs.) WHO 94 sınıflamasını zorlamaya ve sorgulamaya başlamıştır. Bütün bu tartışmalar sonrası 2000 yılında Endometrial Kolloboratif Çalışma Grubu tarafınca yapılan değerlendirmeler sonrası Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN-Endometrial Intraepithelial Neoplasia) sınıflaması geliştirilmiştir.⁴¹

2.5.1. EIN Sistemi

Bu sınıflamada endometrial patolojiler üç ana tanıdan birine girer⁴¹:

1. Benign hiperplaziler (karşılanmamış östrojene bağlı benign yapısal değişiklikler)
2. EIN (önce lokal sonra difüz olan, monoklonal ve neoplazik bir gelişim)
3. Karsinoma

EIN sınıflaması günümüzde iki şekilde (subjektif ya da objektif kriterler ile) uygulanmaktadır. Subjektif EIN kriterlerinden en önemlisi *volume percentage stroma* (VPS)'dir. Burada incelenen kesitte glandüler alanların stromal alana oranına bakılır. Stromal hacmin % 55'ten az olduğu lezyonlar EIN olarak kabul edilir. Objektif EIN kriterlerinden en önemlisi D- skorudur (morfometri skoru). D skoru bir klonalite ve prekanserojenite göstergesidir. WHO 94 ve EIN sistemi ile literatürde bulunan sınırlı sayıda ki çalışma, D-skorunun kansere progresyonu göstermede çok daha başarılı olduğu saptanmıştır.⁴² EIN sınıflaması ile daha standardize tanımlar konulup daha uygun tedaviler başlanabilmektedir. Ancak, EIN kullanımının günlük pratikte uygulanabilirliği ve maliyet zarar analizleri bilinmemektedir. Bu nedenle EIN sınıflamasının günümüzde rutin uygulanması halen tartışılır durumdadır. WHO 94 ve EIN sisteminin uyumunu analiz eden bir araştırmada; WHO 94'e göre EIN tanısı alan hastaların % 63'ünde atipik hiperplazi, % 27'sinde kompleks hiperplazi ve % 10'unda basit hiperplazi saptanmıştır. Aynı şekilde; WHO 94'e göre; atipik EH tanısı alan hastaların % 79'unda, kompleks EH olanların % 44'ünde ve basit EH olan hastaların da sadece % 5'inde EIN saptanmıştır. Görüldüğü üzere bu iki sistem aslında pek de birbirleri ile uyumlu değildir ve hastaların doğru yönlendirilip uygun tedavileri alabilmeleri için halen sınıflamalara yönelik ciddi çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴³

2.5.2. Patogenezi

Endometrium kanserleri daha önce bahsedildiği gibi tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılır.

2.5.2.1. Endometrioid Histoloji (Tip 1)

Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların 3/4'ünden fazlasını oluşturur. Endometrioid olarak adlandırılmasının nedeni proliferatif fazdaki endometriuma benzemesidir. Karşılanmamış östrojen etkisi, endometrial hiperplazi ve genç yaş ile ilişkilidir. Endometrioid adenokarsinomların % 20-50 ya da daha fazlası değişen miktarlarda skuamöz diferansiasyon gösteren neoplastik epitel içerir. Skuamöz diferansiasyon varlığı invaziv bir paternin göstergesi olabilir ve yüksek grade'li tümörlerde skuamöz kısım daha atipiktir.⁴⁴ Moleküler çalışmalar endometrioid tümörlerin non-endometrioidlerden farklı bir genetik temeli olduğunu ortaya

koymaktadır. Hem endometrial hiperplazi hem de endometrial karsinomlarda en sık tanımlanan genetik anomaliler mikrosatelit instabilitesi, K-ras, β -katenin ve PTEN mutasyonları ve özellikle MSH-6 (*mutS homolog 6*) olmak üzere *DNA mismatch repair* genlerindeki defektlerdir.⁴⁵ Genler sekretuar endometriumlarda daha az eksprese olmakta ve tümörler proliferatif epitelyumu andırmaktadır. Bu da progestinlerin anti-tümörejenik etkisini göstermektedir.⁴⁵ PTEN mutasyon veya delesyonuna sekonder fonksiyon kaybı endometrioid adenokarsinomların oluşmasında anahtar-kilit rolü oynamaktadır.⁴⁵ Örneğin bir çalışmada sırasıyla normal, prekanseröz ve karsinomatöz endometrial dokularda yapılan bilgisayarlı morfometrik çalışmada PTEN mutasyon oranları sırasıyla yüzde 0,55 ve 83 bulunmuştur.⁴⁵ Epigenetik alanındaki uygulamalar ve araştırmalar endometrial kanserlerin önlenmesi, tanı ve tedavisi açısından ileride önem kazanacaktır.⁴⁶

2.5.2.2. Non-endometrioid Histoloji (Tip 2)

Tip 2 endometrium karsinomu sıklıkla yüksek oranda ki-67 proliferasyonu ve p 53 mutasyonunun over-ekspresyonu ile ilişkilidir.⁴⁵ Tip 2 kanser oluşumunda rol alan diğer moleküler faktörler non-diploid karyotip ve HER-2/neu (*Human Epidermal growth factor Receptor 2/c-erbB-2*) over-ekspresyonudur.⁴⁵ Seröz karsinomlar genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdan gelişir. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Seröz karsinomların Endometrial İntraepitelyal Karsinomlardan (EIC-Endometrial Intraepithelial Carcinoma) geliştiği düşünülmektedir. EIC'ler arka plandaki atrofik zemine karşı endometrial yüzey epitelinin (benign- endometrial polip gibi) malign transformasyondur.⁴⁷ EIC'lerin p53 klonlarının tanımlandığı ekstrauterin seröz karsinomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular EIC'nin uterin papiller seröz karsinomun (UPSK) erken formu olduğunu zayıfta olsa göstermektedir.⁴⁷ Göreceli olarak yeni bir oluşum kabul edilen, histolojik açıdan benign endometrium ile EIC arasında yer alan endometrial glandüler displazi ile ilgili UPSK'nın prekürsör lezyonu olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.⁴⁸ Şeffaf hücreli karsinom için ispatlanmış öncü lezyonlar ve epidemiyolojik risk faktörleri tanımlanmamıştır.⁴⁹ Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Yüksek

grade'li olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif gidişlidir. Ayırt edici bir gen profilleri vardır, östrojen ve progesteron reseptörleri ve p53 mutasyonları açısından negatiftir.⁴⁵

2.5.2.3. Mikst Tip Adenokarsinom

Endometrial Tip 1 (endometrioid karsinom, onun varyantları ya da müsinöz karsinom) ve tip 2 karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent tümörün en az % 10'unu oluşturmalıdır.⁴⁴

Bu iki grubun karşılaştırmalı analizi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium Kanserin Karşılaştırması

	TİP 1	TİP 2
Yaş	45-55	55 ve üzeri
Obezite	+	-
Östrojenik uyarı	+	-
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü lezyon	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom
Tümör grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Myometrial invazyon	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, şeffaf hücreli
ER/PR reseptörü	+	-
Ki-67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek
Moleküler genetik	PTEN, K-ras, β -katenin ve Mikrosatellit instabilite	p53 over ekspresyonu

2.5.2.4. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri

Endometrial karsinomların WHO 2003 sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.⁴⁴

Tablo 3. Endometrial Karsinomların Morfolojik Sınıflaması

1. Endometrioid adenokarsinom
-Skumöz diferansiasyon gösteren varyant
-Villoglandüler varyant
-Sekretuar varyant
-Silyalı hücreli varyant
2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz adenokarsinom
4. Şeffaf hücreli adenokarsinom
5. Mikst tip adenokarsinom
6. Skumöz hücreli karsinom
7. Transizyonel hücreli karsinom
8. Küçük hücreli karsinom
9. İndiferansiye karsinom

2.5.2.5. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme

Tümörün diferansiasyon derecesi grade olarak da bilinmektedir. Endometrial karsinomlarda önemli bir prognostik göstergedir. Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik grade solid alanların varlığına göre belirlenir (bkz. Tablo 4). Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır.

Tablo 4. Endometrial Karsinomlarda Yapısal Derecelendirme

Grade 1 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %5’den azını oluşturur
Grade 2 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %6-50’sini oluşturur
Grade 3 adenokarsinom	Solid alanlar tümörün %50’den fazlasını oluşturur.

Skumöz diferansiasyon alanları solid tümör alanları sayılmamalıdır. Yapısal grade, belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) varlığında bir grade arttırılır. Seröz adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinomlarda grade verilmez.⁴⁴

2.6. Evreleme

1988’de FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterus sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır.⁴⁴

Endometrium korpus tümörlerinde **FIGO-1988** cerrahi evrelemesi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Endometrium Kanserinin FIGO-1988 Evrelemesi

EVRE I Evre IA: Evre IB: Evre IC:	Korpus uteri'ye sınırlı hastalık Tümör endometriuma sınırlıdır Myometriumun yarısından daha az invazyon Myometriumun yarısından daha çok invazyon
EVRE II Evre IIA Evre IIB	Korpus ve serviksi tutan ancak uterus dışına taşmayan hastalık Yalnız endoservikal glandüler tutulum Servikal stromal invazyon
EVRE III Evre III A Evre III B Evre III C	Uterus dışına taşan ancak gerçek pelvis ile sınırlı hastalık Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş ve/veya pozitif peritoneal sitoloji Vajinal metastaz Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz
EVRE IV Evre IVA Evre IV B	Mesane veya barsak mukozasının tutulması veya uzak organlara metastaz Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodlarını da içeren uzak metastaz

20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan **FIGO 1988** evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (bkz. Tablo 6).⁸¹ Yeni sınıflamada evre 1 iki alt gruba ayrılmıştır. Evre 1a'da tümör korpus uteriye sınırlı myometrial invazyon yok veya 1/2'den azdır, evre 1b'de ise 1/2'den fazla myometrial invazyon vardır. Yeni sınıflama prognozu öngörmede daha etkili görünmektedir.⁸¹

2.7. Yayılım

2.7.1. Lokal Yayılım

Tümör komşu dokuları invaze ederek myometrium, serviks ve adnekslere yayılabilir.

2.7.2. Peritoneal Yayılım

Tubalardan periton içine düşen hücrelerin yayılmasıyla oluşur. Bu nedenle prognozda periton sitolojisinin önemli olduğu ileri sürülmüştür.

2.7.3. Hematojen Yayılım

Hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. En çok akciğer, sonra sırasıyla karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz yapar.

2.7.4. Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım sırasında pelvik, paraaortik ve inguinal lenf ganglionları tutulabilir. Esas yayılma yolu özellikle servikse indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf ganglionlarına olan yayılmadır. Buradan tümöral hücreler paraaortik ganglionlara oradan da pelvik ganglionlara yayılabilir. Endometrium kanserinde vagina kubbesinde ve vagina alt 1/3'ünde görülen nükslerin nedeni bu retrograd yayılmadır. Tümör infundibulopelvik ligamandaki lenfatikler yoluyla inguinal lenf ganglionlarına da yayılabilir.

Tablo 6. Endometrium Kanseri 2009-FIGO Evrelemesi

EVRE 1: tümör korpus uteriye sınırlı 1a:myometrial invazyon yok veya ½'den az 1b: ½'den fazla myometrial invazyon
EVRE 2: tümör servikal stromayı tutmuş fakat uterusu aşmamış
EVRE 3 : tümör lokal veya bölgesel olarak yayılmış 3a:tümör korpus uteri serozasına yayılmış adneks tutulumu var veya yok 3b:vajinal ve/veya parametrial yayılım 3c:pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu 3c1: (+) pelvik lenf nodu 3c2: (+) paraaortik lenf nodu +/- pelvik lenf nodu tutulumu
EVRE 4 : tümör mesane ve/veya barsak mukozasını tutmuş +/- uzak metastaz 4a: Mesane ve/veya barsak mukozasını tutmuş 4b: intraabdominal metastazın da dahil olduğu uzak organ tutulumu ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

2.8. Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörler Tablo 7'de gösterilmiştir.^{2,51,52}

Tablo 7. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler

Histopatolojik tip
Histopatolojik grade
Evre
Myometrial invazyon derinliği
Peritoneal sitoloji
Lenf nodu tutulumu
Adneksial tutulum
Serviks tutulumu
Tümör boyutu
Moleküler faktörler
DNA ploidi/proliferatif indeks
Lenfovasküler alan invazyonu
Alt uterin segment tutulumu
<i>Tumor free-distance</i>
Yaş

Aşağıda belirtilen major patolojik faktörlerin hastalığın ekstrauterin yayılımını ve başlangıç tedavisi sonrası rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir:

- Yüksek grade (grade 3)⁵³
- Yüksek grade histoloji varlığında derin myometrial invazyon (1/2'den fazla myometrial invazyon)⁵⁴
- Uterus fundusunun dışında uzanım gösteren tümör (alt uterin segment tutulumu, serviks, adneks veya pelvis)⁵⁵
- Histolojik tip (seröz papiller ve şeffaf hücreli komponent varlığı kötü prognoz)⁵⁵
- Lenfovasküler boşluk tutulumu⁵⁶
- Çapı > 2cm olan tümörler; bağımsız prognostik faktör olduğu konusunda fikir birliği yoktur.⁵⁷ Bir çalışmada tümör çapı ≤ 2 cm, >2 cm ve kaviteyi tamamen dolduran üç farklı hasta grubunda metastatik hastalık oranı sırasıyla yüzde 4,15 ve 35 olarak bulunmuştur.⁵⁸
- İleri yaş⁵⁹

2.8.1. Yaş ve Irk

İleri yaş kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁹ Yaş ve prognoz ile ilişkili GOG (Gynecologic Oncology Group) 33 çalışmasının sonuçlarına göre, evre 1-2 hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları yaş grupları için Tablo 8'deki gibidir.⁵¹

Tablo 8. GOG 33 Çalışmasında Yaş Grupları ve Prognoz İlişkisi

Yaş	Sağkalım Yüzdesi
≤ 40	96
41-50	94
51-60	87
61-70	78
71-80	71
≥ 80	54

Tek başına yaş faktörünün bağımsız bir prognostik faktör olduğu tartışmalıdır. 65 yaş üzerinde ki hastalarda derin myometrial invazyon, yüksek grade tümör ve ileri evre kanser sıklığı fazladır.⁶⁰

Psikososyal, klinikopatolojik ve tedavi faktörlerindeki farklılıklara bağlı olarak siyah ırk beyaz ırka oranla daha kötü prognoza sahiptir. Bu da erken evre endometrium kanserlerinin insidansının siyahlarda düşük, grade 3 ve non-endometrioid endometrium kanserlerinin insidansının yüksek olmasına dayanmaktadır.⁶¹ Yine Asyalı kadınlar da erken yaşta tanı almalarına bağlı olarak daha iyi prognoza sahiptirler. NCI (*National Cancer Institute*)’nin SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) kayıtlarına göre 50 Asyalı kadından biri 35 yaşın altında tanı almakta, beyaz ırkta ise 150 kanser vakasından biri 35 yaşın altında tanı almaktadır.⁶²

2.8.2. Peritoneal Sitoloji

Endometrium kanserli vakalarda yapılan 50 çalışmayı içeren sistematik bir derlemede pozitif peritoneal yıkama bulgularının diğer faktörlerin varlığında prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶³ Pozitif peritoneal sitolojiye sahip fakat düşük risk içeren hasta grubunda (grade 1-2, yüzde 50’nin altında myometrial invazyon, servikal tutulum yok, lenfovasküler boşluk invazyonu yok) daha düşük rekürrens oranları saptanmıştır.⁶³ Histolojik olarak grade 3 vakalarda, adnekslere metastazı olanlarda, derin myometrial invazyon gösterenlerde ve/veya pozitif pelvik veya paraaortik nodları olanlarda peritoneal yıkama sonuçları genellikle pozitiftir.

2.8.3. Alt Uterin Segment Tutulumu

Düşük riskli gruptaki kadınlarda alt uterin segment tutulumu varlığında nodal tutulum ihtimali artmaktadır. Alt uterin segment tulumunun sağkalım açısından

bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren net veriler yoktur. Bazı yayınlar lenfadenektomi yapılmasını içeren tam bir cerrahi evreleme sonrasında sağkalımın kötü olduğunu, başka bir grup ise sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir.^{64,65}

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzu alt uterin segment tutulumu varlığının, 60 yaş üzerinin, lenfovasküler invazyon varlığının ve büyük tümör boyutunun (> 2 cm) rekürrens açısından yüksek risk taşıdığını, erken evrede saptanan bu hastalara adjuvan tedavi verilmesini önermektedir.⁶⁶ Evre 1a, grade 1-2 , uterusu sınırlı hastalığı ve alt uterin segment tutulumu olan cerrahi olarak evrelenmiş rekürrens riski düşük hastalarda, eşlik eden risk faktörü yoksa adjuvan radyoterapi önerilmemektedir.⁶⁶

2.8.4. Lenf Nodlarının Tutulumu ve Değerlendirilmesi

Mariani ve arkadaşlarının intraoperatif patoloji konsültasyonu kullanarak grade düzeyine, hücre tipine, myometrial invazyon derinliğine ve tümör boyutuna göre riskli grup olarak kabul edip evreleme cerrahisi uyguladıkları hastaları içeren retrospektif çalışmada para-aortik lenf noduna hastalığın yayılımı için; servikal invazyon varlığının, myometrial invazyon derinliğinin, adneksial yayılımın, tümör boyutunun (>20 mm), peritoneal sitolojide malign hücre görülmesinin, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) varlığının, hücre tipinin, grade düzeyinin ve pelvik lenf nodu durumunun belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Ancak bu çalışmada lenfadenektomi en az bir lenf nodunun çıkartılmış olması şeklinde tanımlanmış ve cerrahi sonrası takipte para-aortik bölge metastazı saptanmış olanlarda çalışmaya dahil edilmiştir. Mariani ve ark.'nın çalışmasında pelvik bölgede lenf nodu metastazı varlığında para-aortik bölgede metastaz olma olasılığı % 2'den % 47'ye çıkmaktadır. Benzer şekilde LVAİ olanlarda para-aortik bölgede metastaz olasılığı % 2'den % 33'e çıkmaktadır.

Fotopoulou ve ark.'nın, Mariani ve ark.'nın çalışmasına benzer ölçütler (yüksek grade düzeyi, servikal yayılım, myometrial invazyon derinliğinin > 1/2 olması, endometrioid haricinde hücre tipi, tümör çapının > 20 mm olması) kullanarak evrelendirici cerrahi uyguladıkları ve lenfadenektomi en az bir lenf nodunun diseksiyonu olarak tanımladıkları çalışmada yüksek riskli hasta grubunda herhangi bir lenf nodunda metastaz varlığı için; LVAİ'nin, seröz hücre tipinin ve grade düzeyinin belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ Ancak grade düzeyinin istatistiksel anlamı sınırdadır

(p=0,05). Bunun yanı sıra para-aortik lenf nodu metastazı için pelvik lenf nodu durumu ve LVAİ anlamlıyken grade düzeyi, yaşı ve hücre tipi etkisizdir.

Nomura ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada para-aortik lenf nodu diseksiyonu için belirledikleri endikasyonlar; myometrial invazyon derinliğinin $\geq 1/2$ olması, intraabdominal yayılım varlığı, grade 3 endometrioid tümör, seröz adenokarsinom, berrak hücreli tümör ve indifferansiye tümörün olmasıdır.⁶⁹ Çıkarılan lenf nodu sayısının belirtilmediği ve lenfadenektominin tanımlanmadığı bu çalışmada para-aortik lenf nodu metastazı için; grade düzeyi, myometrial invazyon derinliği, LVAİ, parametrial invazyon, servikal yayılım ve pelvik lenf nodu durumu belirleyici olarak bulunmuştur. Ancak yaş, hücre tipi ve peritoneal sitoloji etkisizdir. Para-aortik lenf nodu durumu için pelvik lenf nodu durumunun sensitivitesi % 85,7, spesifitesi % 79,5, negatif prediktif değeri % 96,2 ve pozitif prediktif değeri % 48 olarak bildirilmektedir.

2.8.4.1. Sentinel Nod Biyopsisi

Endometrium kanserindeki yeri araştırma aşamasındadır. Dokuz küçük çalışmayı kapsayan meta-analizde sentinel nod biyopsisinin endometrium kanserli kadınlarda lenf nodu metastazını saptamada sensitivitesi yüzde 79 ve spesifitesi yüzde 96 saptanmış, sonrasında gelen bugüne kadarki en geniş çalışmada (n=133) evre 1 veya 2 endometrium kanserinde sensitivitesi yüzde 84 bulunmuştur.^{70,71} İzlenebilirlik açısından enjeksiyon yeri endometrium kanserinde hala tartışmalıdır.^{70,71} Sentinel nodu saptamak için intraoperatif değerlendirme (açık veya laparoskopik) veya preoperatif görüntölümenin kullanımına dair fikir birliği yoktur.

2.8.5. Servikal Tutulum

Evre II endometrium kanserinin yayılımının serviks kanserine benzer bir patern göstermesi nedeniyle parametrial alanların tutulum riski yüksektir.⁷² Radikal histerektomi yapılan 334 endometrium kanseri vakasını içeren geniş bir retrospektif çalışmada, 28 hastada parametrial tutulumla birlikte lenfovasküler boşluk invazyonu saptanmıştır. Bunların içinden 26 hastada LVAİ'ye eşlik eden bir veya birden çok faktör (myometriumun 1/2'sini geçen invazyon, servikal invazyon, ovaryan metastaz, pelvik ve/veya para-aortik metastaz, pozitif peritoneal sitoloji) bulunmuştur.⁷³

2.8.6. Moleküler Prognostik Faktörler

Olumsuz prognoz gösteren biyobelirteçler p53 over-ekspresyonu, yüksek proliferasyon indeksi (MIB-Mindbomb homolog 1, Ki-67 gibi), anormal DNA ploidi ve artmış S-faz reaksiyonu, DNA metilasyonu, β -katenin ve p21 ekspresyonudur.⁴⁵ Olumlu belirteçler östrojen–progesteron reseptörü (ER & PR) ekspresyonudur. ER ve PR ekspresyonu endometrioid histolojiye sahip hastaların yüzde 92'sinde pozitiftir. Grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır. Seröz histolojide yüzde 31 oranında ER ekspresyonu ve yüzde 12 oranında PR ekspresyonu var iken, şeffaf hücreli histolojide nadiren eksprese olurlar.⁴⁵ Bir ya da iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri reseptörün bulunmadığı olgulara göre daha uzundur. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.⁴⁵ Endometrioid adenokanserlerde hücre siklusunda kontrol noktasında rol alan ATR (*Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related*) genindeki mutasyon varlığı da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁴ EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) ekspresyonu tanı anında tümör metastazı ve non-endometrioid histoloji ile ilişkilidir. Endometrioid histolojiye sahip hastalarda EGFR ekspresyonu varlığında sağkalım yüzde 89'dan 69'a düşmekte, non-endometrioid histolojiye sahip hasta grubunda ise yüzde 86'dan 27'ye düşmektedir.⁷⁵ HER-2/neu over-ekspresyonu endometrioid histoloji, ileri yaş, yüksek grade ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir, fakat bağımsız bir prognostik faktör değildir.⁷⁶

2.8.7. Risk Gruplarının Tanımı

Erken evre endometrium kanseri rekürrens riski ve sağkalıma göre gruplandırılmaktadır. Bu gruplandırmanın amacı seçilmiş hasta grubuna adjuvan tedavi vermektir. Sonuç olarak lokal rekürrensler azalacak, toplam ve hastalıksız sağkalım düzelecek, hem eksik hem de fazla tedaviler önlenmiş olacaktır. Risk gruplaması ilk olarak GOG'nin eski bir klinikopatolojik çalışmasından sonra tanımlanmıştır (GOG-33).⁵² Yüksek grade (II-III), derin myometrial invazyon (orta veya dış 1/3), lenfovasküler alan invazyon, ileri yaş, servikal ya da adneksiyel tutulum yüksek riskler olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlardan sonra başka bir GOG çalışmasında (GOG-99) hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. Yüksek riskli grup şu şekilde tanımlanmıştır: yetmiş yaşından büyük ve bir risk faktörü, elli yaşından büyük ve iki risk faktörü ya da herhangi bir yaşta üç risk faktörü. Bahsedilen risk faktörleri ise

yaş, grade II-III, LVAİ ve derin myometrial invazyondur (1/3'den daha fazla). Geriye kalan tüm hastalar düşük riskli olarak gruplandırılmıştır.⁷⁷

Tablo 9. Endometrium Kanseri Hastalarda Risk Grupları

<u>Düşük riskli hastalar</u> Evre 1A, grade 1 ve 2 hastalar, endometriuma sınırlı hastalık, eşlik eden risk faktörü yok
<u>Orta derecede riskli hastalar</u> Myometrial invazyon 1/2'den fazla Okült servikal stromal invazyon Lenfovasküler invazyon Grade 2 ve 3 tümörler 50-69 yaş+ eşlik eden iki kötü prognostik faktör 70 yaş ve üzeri+ eşlik eden bir kötü prognostik faktör
<u>Yüksek riskli hastalar</u> Geniş ölçüde servikal tutulum (Evre II alt grubu) Evre 3-4 hastalık, grade bağımsız Papiller seröz veya şeffaf hücreli tümör

2.9. Cerrahi Tedavi

Erken evre endometrial kanserin cerrahi tedavisinin başlıca dayanağı, hem evre I hem de evre IIA'da (ek olarak endoservikal gland tutulumu), total histerektomi ile birlikte bilateral salpingo-oofektomi'dir. (TH/BSO). Lokorejyonel kontrolü sağlamak için TH/BSO lenf nodu diseksiyonu, adjuvan eksternal ışın radyoterapisi (EBRT- *External Beam Radiation Therapy*) ve vajinal brakiterapi ile desteklenebilir. Terapotik etkinlik üstlenmek adına pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu yapılır ve saptanan lenf nodu metastazı varlığı adjuvan pelvik EBRT için bir belirteçtir. Eğer nodal tutulum bilinmiyorsa histolojik tip, grade ve myometrial invazyon derinliği gibi primer tümöre ait histopatolojik özellikler, artmış ekstrasuterin hastalık varlığını öngörmeye kullanılan diğer parametrelerdir. Ek terapiler, çoğu hastada ileri yaş ve obezite gibi ko-morbid durumlar ile ağırlaşan, tedavi ilişkili morbiditeyi arttırmaktadır. Bu terapiler yaygın olarak uygulanmakta ve pratik yönergelerde önerilmekte olsada, yaşam kalitesine veya sağkalıma kattığı fayda konusunu ispatlamak için mevcut olan güncel bilgiler yetersizdir.⁷⁸

Cerrahi esnasında abdominal organlara (karaciğer, dalak, omentum, bağırsak ve pelvise ait peritoneal yüzeyler) dikkatli bir eksplorasyon yapılmalıdır. Endometrium kanserinde over kanserinde olduğu gibi geniş çaplı bir sitoreduktif cerrahinin ileri evre

hastalıkta sağlayacağı fayda tartışmalıdır. Pelvik ekstrauterin hastalık saptandığında veya uterin seröz papiller adenokarsinomda omentektomi uygulanabilir. Seröz papiller karsinoma over tümörü gibi yaklaşılmalıdır. Omentektomi ve mümkün olduğu ölçüde gros hastalığın rezeksiyonu hastaya ileri aşamada uygulanacak olan adjuvan tedavinin başarısını olumlu anlamda etkileyebilir.⁷⁹

Histerektomi sonrası materyal operasyon sahasının dışında boyuna kesilerek tümörün yerleşimi, myometrial invazyon derecesi değerlendirilmelidir. Endometrium karsinomu ile cerrahi tedavi uygulanan 403 hastada yapılan bir çalışmada operasyon sırasında çıkartılıp peroperatif gros olarak incelenen uterusdaki myometrial invazyon derinliği ile kalıcı kesitlerde saptanan myometrial invazyon derinliği karşılaştırılmış; 403 hastanın 344'ünde (% 85) gros inspeksiyon ile mikroskopik incelemede bulunan myometrial invazyon uyumlu olarak belirlenmiştir.⁸⁰ Operasyon sırasında çıkarılan materyal frozen kesitlerinin incelenmesi için patolojiye yollanmalıdır. Kucera ve ark. 70 evre 1 endometrium kanserli hastanın frozen sonuçlarını kalıcı parafin kesitleri ile karşılaştırmışlardır. Frozen kesitler ile myometrial invazyon % 80 olguda, grade ise % 84 olguda doğru olarak belirlenmiştir.⁸¹

NCCN yönergelerine göre patolojik değerlendirme; (1) myometrial/stromal invazyonun myometrial kalınlığa oranı, (2) servikal stromal veya glandüler tutulum varlığı, (3) tümör boyutu, (4) tümör yerleşimi (alt uterin segment, fundus, serviks), (5) histolojik tip ve grade, (6) LVAİ ve (7) *DNA mismatch repair* genlerinin çalışılmasını içermelidir.⁶⁶

İyi diferansiye yüzeyel invazyon gösteren tümörlerde nodal metastaz riski yüzde 3-5 iken, kötü diferansiye derin invazyon gösteren tümörlerde risk yüzde 20'den fazladır. Aşağıdaki durumlarda lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.⁸²

- 1- Myometrial invazyonun ½'den fazla olması
- 2- Kaviteyi dolduran veya 2 cm'den büyük çaplı tümör
- 3- Şeffaf hücreli, seröz papiller veya yüksek grade'li histoloji

Lenfadenektomiye eksternal iliak nodlardan başlanıp obturator, hipogastrik, *common* iliak lenfatiklerle devam edilmelidir. Sirkumfleks nodlardan distal eksternal iliak nodlara kadar olan çıkarımın lenfödem riskini arttırdığını belirten yayınlar vardır.⁸³ Para-aortik lenfadenektomi son aşamadır. Bu son aşama için renal arterler seviyesine kadar çıkılmasını öneren görüşler mevcuttur.⁸⁴

2.9.1. Konvansiyonel Laparoskopi

Erken evre hastalıkta laparotomiye oranla perioperatif morbiditeyi azaltmaktadır.⁸⁵ Dört Randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde LAVH (Laparoskopik Asiste Vajinal Histerektomi) veya L/S TH (Laparoskopik Total Histerektomi) olan hastalar ile Total Abdominal Histerektomi olanlar karşılaştırılmıştır.⁸⁶ Laparoskopik prosedürler süre olarak daha uzun, kan kaybı ve perioperatif komplikasyon riski az, hastanede yatış süresi kısa, normal aktiviteye dönüş süresi daha çabuk olmaktadır. Aynı teknikle hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu diseksiyonu da yapılabilir. Bu çalışmaların hepsi evre 1 endometrium karsinomlarına uygulanmıştır, bu nedenle ileri evre hastalığa uygunluğu ile ilgili net bir öneri yoktur.

GOG'nin 2600 endometrium kanserli hasta içeren çalışmasında laparotomi ve laparoskopi karşılaştırılmış. Laparoskopik yaklaşım güvenli, uygulanabilir ve komplikasyon oranı düşük bulunmuştur. Rekürrens ve sağkalım hakkındaki verileri toplamak için uzun dönem takipler devam etmektedir.⁸⁷

Tek cerraha ait bir vaka serisinde (n=235) laparoskopik endometrial kanser evreleme cerrahisinden açık veya vajinal yaklaşıma dönme oranı tüm hasta grubunda yüzde 3, VKİ'si 40'ın üzerinde olanlar için yüzde 7'dir.⁸⁸

Laparoskopik evreleme cerrahisinin en önemli potansiyel riski inferior mezenterik arter çevresindeki para-aortik lenf nodu diseksiyonu esnasındadır. Prospektif bir çalışmada para-aortik lenf nodu metastazı pozitif olan hastaların yüzde 77' sinde inferior mezenterik arter çevresinde de nodal tutulum vardır.⁸⁹ Para-aortik lenf nodu diseksiyonunun laparoskopik olarak renal arter seviyesine kadar genişletilmesi, gelişmiş bir tecrübe ve teknik gerektirir.

Laparoskopik cerrahi ve evreleme sadece cerrahın yeterli tecrübeye sahip olduğu durumlarda uygulanmalıdır. Bazı cerrahlar laparoskopik evreleme esnasında kanser hücrelerinin peritoneal kavite, vajinal kaf ve port girişlerine olan *seeding* tarzı metastazlarını azaltmak için ilk aşamada bilateral tubal koagülasyon yapmakta ve uterus manipulator kullanımından kaçınılmaktadır.⁹⁰ Bu nedenle uterus morselizasyondan kaçınılmalı, vajinal yoldan çıkarılamıyorsa abdominal yol tercih edilmelidir.

2.9.2. Robot-asiste Laparoskopi

Sekiz çalışmayı içeren sistematik bir derlemede 589 endometrium kanseri vakasında robot-asiste laparoskopik endometrial kanser evrelemesi ile konvansiyonel laparoskopi ve laparotomi karşılaştırılmıştır.⁹¹ Avantajlar özellikle laparotomiye göre belirgin üstündür. Ortalama kan kaybı robotik cerrahide laparotomiye göre ortalama 186 ml daha az, laparoskopiye göre ise 86 ml daha azdır; bu değer klinik olarak anlamlı değildir. Kan transfüzyonu ihtiyacı açısından bakıldığında hem laparotomi hem de konvansiyonel laparoskopiye göre belirgin bir üstünlük yoktur. Yara yeri ve diğer komplikasyonlar laparotomiye göre belirgin olarak daha azdır (inme, ileus, lenfödem, sinir hasarı, akut renal yetmezlik, lenfokist, üriner retansiyon), fakat laparoskopi ile arasında fark yoktur. Robotik prosedürlerin primer dezavantajı daha uzun olan operasyon süresidir ve ortalama laparotomiye göre 89 dakika daha uzundur.

2.9.3. Vajinal Histerektomi

Vajinal histerektomi abdominal eksplorasyonu ve lenf nodları metastazının değerlendirilmesini engellediği için önerilmemektedir. Buna rağmen, obez ve medikal ko-morbiditesi olan, major abdominal cerrahi için kötü adaylarda uygun yaklaşım olabilir. Bu popülasyonda, retrospektif serilerde perioperatif komplikasyon oranları daha düşük ve 5-10 yıllık hastalığa özgü sağkalım yüzde 80'in üzerinde bulunmuştur.⁹²

2.10. Postoperatif Adjuvan Tedavi

2.10.1. Adjuvan Radyoterapi

En sık kullanılan adjuvan tedavi modalitesi radyoterapi (RT) olup, amaç cerrahi sırasında saptanamayan mikroskopik bölgesel hastalığın eradike edilmesidir. Düşük riskli hasta grubunda RT'nin fayda sağlayacağını gösteren bir kanıt yoktur.⁵² Pelvik nodal tutulum riski düşük olan kadınlarda RT'den kaçınılmalıdır, aksine fayda yerine zarar verecektir.⁹³ Düşük riskli hasta grubunda rekürrens riski de az olacağından, yüksek riskli gruba oranla etkinlik daha düşük olacaktır.⁷⁷ NCCN kılavuzuna göre, ABS (*American Brachytherapy Society*)'nin uygun bulunduğu hastaları adjuvan radyoterapi gereksinimleri itibarıyla dört ana gruba ayırabiliriz.^{66,94}

1. Ekstrauterin hastalık ihtimali düşük olan hastalar. Bunlarda genellikle cerrahi tedavi yeterlidir.

2. Gizli lokorejyonel hastalık riski olan, ancak metastatik hastalık veya para-aortik lenf nodu metastazı riski düşük olan grup. Bu hastalar cerrahi ve adjuvan eksternal pelvik ışınlamadan fayda görürler.

3. Para-aortik gizli hastalık riski olan ancak uzak metastaz riski düşük olan hasta grubu. Bu grup hastalarda primer cerrahi tedavi ve genişletilmiş alan radyoterapisi uygun seçenek olacaktır.

4. Uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda sistemik kemoterapiyi de içeren multimodal yaklaşım daha doğru bir seçenek olacaktır

Evre 1 grade 1, % 50'den fazla myometrial invazyonu olan ve grade 2-3 hastaları kapsayan ve bu hastaların sadece cerrahi ve radyoterapi olarak randomize edildiği PORTEC (*Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*) çalışmasında, radyoterapi grubuna 4600 cGy EBRT eksternal pelvik ışınlama yapıp bu hastalar bölgesel rekürrensler, sağkalım, rekürrens sonrası sağkalım gibi parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki 714 hasta ortalama 52 ay takip edilmiştir. Bu çalışmada vajen rekürrensleri sonrası 2 yıllık sağkalım oranı % 79 iken, uzak metastazlar % 21 olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda lokorejyonel rekürrensler sonrası sağkalım daha iyidir. 60 yaşın altında ve yüzeysel myometrial invazyon gösteren grade 2 olgularda lokal nüks riski % 5 olduğundan adjuvan radyoterapi endike görünmemektedir. Bu çalışmanın ışığında derin myometrial invazyon gösteren grade 1 ve 2 hastalar, yüzeysel invazyon olsa bile grade 3 hastalar ve 60 yaşın üzerindeki hastalar yüksek riskli kabul edilerek adjuvan radyoterapi programına alınmalıdır.⁹⁵ Ancak bu hasta grubunda mortalite esas olarak radyasyon sahası dışında beliren nüks ve metastazlara bağlıdır. Ayrıca, radyoterapi % 2 major ve % 20 minor komplikasyonlara yol açmaktadır. Takiben yapılan ikinci PORTEC çalışmasına eski evrelemeye göre evre IC, grade 3 hastalar dahil edilmiş ve bunlara tam evreleme yerine tüm pelvik radyasyon verilmiştir.⁹⁶ Bu hasta grubunda 5 yıllık sağkalım % 58 bulunmuştur.

Erken evre endometrium kanserinde adjuvan radyoterapinin rolü beş büyük prospektif faz III çalışmada değerlendirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan bu beş çalışmanın meta-analiz sonucu, adjuvan EBRT kullanımının sağkalım üzerine olumlu etkisi olmadığını ve izole lokal rekürrenslerin önlenmesinde yarattığı toksisite ile birlikte faydasının az olduğunu göstermektedir.⁹⁷

GOG'nin 392 hastayı kapsayan prospektif çalışmasında orta derece risk içeren endometrium kanserli hastaların bir grubuna tam bir cerrahi evreleme sonrası postoperatif RT verilmiş diğer gruba tedavi verilmemiştir. RT'nin anlamlı ölçüde vajinal ve pelvik rekürrensi azalttığı gösterilmiş, fakat sağkalım üzerinde anlamlı fark bulunmamıştır.⁷⁷ Yüksek riskli grup Grade 3 histoloji, 60 yaş ve üzeri ile 1/2'den fazla myometrial invazyon olarak tanımlanmıştır.

Özet olarak orta risk grubunda olan hastalarda adjuvan pelvik RT'nin lokal rekürrensi azalttığı, sağkalıma etkisi olmadığı, uzun dönem üriner ve bağırsak semptomlarına yol açtığı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

2.10.1.1. Vajinal Brakiterapi

Orta risk kabul edilen hasta grubunda lokorejyonel rekürrensleri azaltmada daha az toksisite oluşturmaması nedeniyle EBRT'ye tercih edilen bir yöntemdir.⁹⁸

PORTEC-2 çalışmasında önceden tanımlanan yüksek risk grubuna giren 427 hasta EBRT ve vajinal brakiterapi açısından karşılaştırılmıştır.⁹⁹ Ortalama takip süresi 65 aydır. Lokorejyonel (vajinal+pelvik) rekürrens açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım, toplam sağkalım ve uzak metastaz oranları açısından da anlamlı bir fark yoktur. Vajinal brakiterapide daha az oranda diyare ve diğer bağırsak semptomları olmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli grupta öncelikle tercih edilebilir bir yöntemdir.

Geçmişte olduğu gibi kombine pelvik RT ile vajinal brakiterapinin birlikte kullanımı toksisite riskini arttırmakta, pelvik kontrolde iyileşme sağlamamaktadır.¹⁰⁰ İstisna olarak servikal stromal invazyonu olanlarda birlikte kullanım daha etkili bulunmuştur.

2.10.1.2. Yeni Radyoterapi Yaklaşımları

Intensity-Modulated radyoterapinin (*IMRT-Intensity-Modulated Radiation Therapy*) jinekolojik tümörlerde kullanımı gelişmektedir. Konvansiyonel yöntemlere nazaran IMRT üç boyutlu olarak hedef dokuyu almakta böylece normal dokuların zarar görmesini engellemektedir. Sınırlı sayıda tecrübe akut ve kronik toksisitenin az olduğunu göstermektedir.¹⁰¹

2.10.2. Kemoterapi

Optimal kemoterapi rejimi net değildir. İleri evre veya rekürren endometrium kanseri vakalarında GOG 122’de doksorubisin+sisplatin kullanılırken, TAP (sisplatin+ doksorubisin+ paklitaksel+ hematopoetik büyüme faktörü desteği) rejimi kullanılan başka bir grup çalışmasında sağkalımda TAP lehine anlamlı fark bulunmuştur.¹⁰²

GOG 184 çalışmasında evre III ve IV olan 659 hastada doksorubisin+ sisplatin’e paklitaksel eklenmesinin rekürrenssiz sağkalımı anlamlı ölçüde etkilemediği gösterilmiş ve yüksek oranda toksisite ile ilişkili bulunmuştur (hematolojik ve nörolojik-sensoral nöropati-).¹⁰³

GOG 209 çalışmasında rekürren veya ileri evre hastalıkta paklitaksel + karboplatin ile TAP karşılaştırılmıştır. Kayıtlar tamamlanmış ve beş yıllık sonuçlar beklenmektedir.¹⁰⁴ Şu ana kadar olan sonuçlar TAP lehine görünmektedir.

NCCN ise her rejimin kabul edilebilir olduğunu belirtmektedir.⁶⁶

2.10.3. Kemoterapi ve Radyoterapi

GOG 122 çalışmasında tüm abdomen radyoterapi (WART-Whole Abdomen Radiation Therapy) ile sistemik kemoterapi (sisplatin+doksorubisin), grade 3 derin invazyon olan grupta karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır.¹⁰⁵ RT kullanımı bu hasta grubunda daha uygun bulunmuştur. Aynı çalışmada evre III ve IV hastalık olanlarda sistemik KT’nin daha etkin olduğu gösterilmiştir. Sadece kemoterapi alan grupta pelvik lokal rekürrens oranı yüzde 35 bulunmuştur.

Japonya’da 425 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada orta-yüksek risk grubundaki hastalarda (evre I derin invazyon, evre II ve III hastalar) WART ile siklofosfamid, doksorubisin ve sisplatinden oluşan kemoterapi rejimi alan hastalar karşılaştırılmıştır. Beş yıllık progresyonsuz sağkalım sırasıyla yüzde 84 ve 82, toplam sağkalım yüzde 85 ve 87’dir. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.¹⁰⁶

İtalya’da evre III hastalığı olan 345 vaka üzerinde yapılan çalışmada cerrahi sonrası pelvik RT ve sistemik kemoterapi verilen gruplar (siklofosfamid, doksorubisin ve sisplatin) karşılaştırılmış ve iki grup arasında beş yıllık hastalıksız ve toplam sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır.¹⁰⁷

2.10.4. İleri Evre Ekstrauterin Hastalıkta Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan RT bu hasta grubunda lokal rekürrensi azaltmakta, fakat sağkalıma etkisi olmamaktadır.¹⁰⁸ Bu hastalarda radyoterapi yaklaşımı konusunda net bir bilgi yoktur. Genişletilmiş alan radyoterapi (EFRT-*Extended-Field Radiation Therapy*) veya WART tercih edilebilir. Pozitif peritoneal sitoloji olanlarda WART önerilmektedir.⁶³ Evre IIIA hastalıkta WART veya pelvik RT ile aynı sonuçlar bildirilmiştir.¹⁰⁸

Nod pozitif evre IIIC hastalarda adjuvan radyoterapi sonuçları dikkat çekmektedir.¹⁰⁹ Pozitif para-aortik nod varlığında genişletilmiş alan radyoterapi (EFRT) alanlarda uzun dönem relaps olmadan sağkalımlar bildirilmiştir.¹⁰⁹

Kombine yaklaşım (kemoterapi+radyoterapi) giderek artmaktadır. Nordic çalışmasında evre I, II, IIIA veya IIIC olan 372 hastaya sadece RT verilmiş (pelvik RT, brakiterapi var veya yok) diğer grupta RT + dört kür KT verilmiştir.¹¹⁰ 2004' e kadar sisplatin+ antrasiklin, 2004'ten sonra paklitaksel ve platin bazlı rejim verilmiştir. Üç buçuk yıllık takip sonucunda KT+ RT alan grupta progresyonda yüzde 38 gibi anlamlı bir oranda azalma saptanmıştır. Beş yıllık progresyonsuz sağkalım ise RT grubunda yüzde 74, RT+KT grubunda yüzde 83'tür. Toplam sağkalımda fark bulunamamıştır.

Daha yayınlanmayan ilave üç çalışmada pelvik RT ile RT+KT (sisplatin + doksorubisin) rezidü tümörü olmayan evre I-III endometrium kanserli 540 hasta değerlendirilmiştir. RT' ye KT eklenmesi ile progresyonsuz sağkalımda anlamlı ölçüde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Toplam sağkalımda ise fark yoktur.¹¹¹

Kombine tedavide RT ve KT sıralamasında net bir fikir birliği yoktur. Kemoterapi sonrası RT, önce radyoterapi ardından KT veya sandviç tekniği diye adlandırılan 3 kür KT- sonrasında RT- en son tekrar 3 kür KT verilebilir.¹¹²

2.11. Rekürren Endometrial Kanser

Rekürrenslerin yüzde 68 ile 100'ü tanı anından sonra ki ilk 3 yılda meydana gelmektedir ve beş yıllık takiplerde herhangi bir problem saptanmayan hastalarda rekürrens riski azalmaktadır.¹¹³ Yüksek risk teşkil eden grupta rekürrens daha yüksek iken, düşük riskli grupta bu oran yüzde 5'in altındadır. Yaklaşık olarak rekürrenslerin yüzde 40'ı lokal olurken (vajinal kaf, pelvis), kalan yüzde 60'ı uzak lokasyonlarda ortaya çıkmaktadır (üst abdomen, akciğer).¹¹³ Rekürrenslerin yüzde 70'i semptomatik olmakla birlikte vajinal kanama, abdominal veya pelvik ağrı, persistan öksürük ve

açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomlar rekürrens açısından değerlendirilmeye tabi tutulmalıdır.¹¹³ Asemptomatik hastalar değişik yollardan saptanabilir. Çalışmalarda değişik modaliteler belirtilmiştir. Fizik muayene (yüzde 5-33), vajinal kaf sitolojisi (yüzde 0-4) ve akciğer grafisi (yüzde 0-14) gibi laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri fiyat-etkinlik analizi açısından değerlendirildiğinde, fizik muayene rutin pratikte daha çok uygulanabilir bir yöntem olarak görünmektedir.¹¹⁴

Rekürrenslerin dörtte birinde peritoneal relapslar olmaktadır. Mayo Kinikte tedavi edilen 599 endometrial kanserli hastayı içeren çalışmada peritoneal relapslar için risk faktörleri değerlendirilmiştir.¹¹⁵ Evre I-III olup eşlik eden iki veya daha fazla risk faktörü varlığında (non-endometrioid histoloji, lenf nodu invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji, servikal stromal invazyon) peritoneal relaps riski yüksek bulunmuştur.¹¹⁵

NCCN yönergelerine göre hastaların takibi ve gözetiminde aşağıdakiler uygulanmalıdır⁶⁶:

- İlk iki yıl üç-altı ayda bir fizik muayene, sonrasında yıllık muayene
- İlk iki yılda 6 ayda bir vajinal sitoloji, sonrasında yıllık sitoloji
- Her vizitte serum *Ca125* ölçümü
- Yıllık akciğer grafisi
- Klinik endikasyonu varsa BT/MRG
- Belirgin aile öyküsü olanlarda genetik konsültasyonu

2010 FIGO/AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) sınıflamasına göre 5 yıllık sağkalım oranları aşağıdaki gibidir.⁵⁰

- Evre IA- yüzde 89,6
- Evre IB- yüzde 77,6
- Evre II- yüzde 73,5
- Evre IIIA- yüzde 56,3
- Evre IIIB- yüzde 36,2
- Evre IIIC1- yüzde 57
- Evre IIIC2- yüzde 49,4
- Evre IVA- yüzde 22
- Evre IVB- yüzde 21,1

2.11.1. Lokal Rekürrenste Tedavi Seçenekleri

2.11.1.1. Cerrahi

İzole vajinal rekürrens sonrasında komplet cerrahi rezeksiyona giden hastalarda prognozla ilişkili veriler oldukça olumludur.¹¹⁶ Bu küçük serilerde cerrahi sonrası KT veya RT gibi tedavi modaliteleri uygulanmıştır. Rekürren endometrium kanserinde cerrahi yapılacak hasta iyi seçilmelidir. Cerrahi ile komplet rezeksiyon sağlanabilecek, medikal ve cerrahi açıdan operasyona uygun adaylar seçilmelidir. Cerrahi ve/veya RT sonrası izole santral pelvik rekürrens nadirdir, eğer gerçekleşirse seçilmiş hasta gruplarında pelvik ekzantrasyon cerrahisi yapılabilir¹¹⁷ (vajinektomi tek başına izole rekürrensi ortadan kaldırmıyorsa). Pelvik ekzantrasyon yüksek oranda morbidite ile ilişkilidir.¹¹⁷ Bu seçenek cerrahi ve RT sonrası santral rekürrens gösteren, potansiyel kür şansı olabilecek sınırlı sayıda hasta grubu için değerlendirilmelidir. Beş yıllık sağkalım pelvik ekzantrasyon sonrası yüzde 20 ile 45 arasındadır.¹¹⁷ Santral rekürrensi olan hastalar radikal cerrahi için iyi bir aday olurken, pelvik yan duvar tutulumu olması mutlak kontrendikasyon retroperitoneal tutulum rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.

Daha radikal müdahaleler yapılan 25 rekürren endometrium kanserli vakayı kapsayan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı yüzde 53 olarak bulunmuştur.¹¹⁸ Bu prosedür preoperatif RT'yi takip eden intraoperatif elektron radyoterapi (IOERT- *Intraoperative Electron Radiation Therapy*) ve pelvik yan duvarın blok rezeksiyonunu içermektedir (obturator sinir, eksternal iliak ven, psoas-iliak veya obturator internal kas, üreter, leğen kemiği). Bu cerrahi için uygun aday sayısı azdır ve morbiditesi yüzde 64'tür.

2.11.1.2. Radyoterapi

Lokalize vajinal rekürrensler için cerrahi uygun bir seçenek olurken diabet, morbid obezite ve hipertansiyon gibi ko-morbid durumlar içeren hasta popülasyonunda RT uygun bir seçenek olabilir. Relaps sonrası RT'ye giden hasta grubunda uzun dönem sağkalım oranları yüzde 25 ile 75 arasındadır.¹¹⁶ En iyi prognoz, öncesinde radyoterapi almamış izole vajinal kaf rekürrenslerinde alınmaktadır.¹¹⁶

İzole vajinal kaf rekürrenslerinde salvaj RT ile yaklaşık yüzde 40-75 oranında lokal kontrol sağlanabilir. Burada major belirleyici faktör relaps anındaki tümör

boyutudur. Endometrium kanserli 58 rekürren vakayı kapsayan bir çalışmada 2 ve 2 cm'den küçük tümörlerde beş yıllık lokal kontrol oranları, 2 cm'den büyük olanlara oranla sırasıyla yüzde 80'e 54'tür.¹¹⁹ Teknik açısından izole vajinal kaf rekürrenslerinde EBRT ile brakiterapi kombinasyonu uygundur. Öncesinde RT öyküsü olan hastalarda brakiterapi tek başına kullanılır.¹²⁰

2.11.2. Metastatik Primer Hastalık, Pelvik Yan Duvar Tutulumu ve Uzak Rekürrens Varlığında Tedavi Seçenekleri

2.11.2.1. Cerrahi Sitoredüksiyon

14 retrospektif kohort çalışmasını içeren meta-analizde metastatik veya pelvik yan duvarda rekürrensi olan hastalarda optimal cerrahi sitoredüksiyonun sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.¹²¹

2.11.2.2. Hormonal Tedaviler

Progesteron: Progestin terapisine olumlu yanıt almada 3 faktör rol oynamaktadır: Düşük grade histoloji, ER ve /veya PR reseptörlerinin ekspresyonu ve başlangıç tanısı ile ileri evre hastalık gelişimi arasındaki intervalin uzunluğu.¹²² Örnek olarak, GOG'nin 420 ileri evre endometrium kanserli hastada yaptığı çalışmada hastalara 50 mg x 3/gün dozda MPA (Medroksi Progesteron Asetat) verilmiş, komplet yanıt % 8, parsiyel yanıt % 6 ve ortalama sağkalım 10,5 ay olarak belirlenmiştir.¹²² Thigpen ve ark. tedavi amacı ile 145 hastaya 200 mg, 154 hastaya 1000 mg/gün dozda MPA verdikleri çalışmada 200 mg/gün doz ile 1000 mg/gün doz arasında fark saptanmamış olup grade 1 lezyonların MPA'ya yanıtı daha iyi bulunmuştur.¹²² Progesterona yanıtı belirleyen başlıca faktörler tümörün histopatolojik grade'i, hastanın performans durumu ve sitozolik progesteron reseptör düzeyi olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada kötü diferansiye ve progesteron reseptör miktarı 50 fmol/mg'nin altındaki hastalarda progesterona yanıt sadece % 8-9 olarak belirlenmiştir.¹²²

Endometrium kanserinin primer cerrahi tedavisini takiben rekürrensleri azaltmak için progestagen kullanımı tartışmalıdır. *Cochrane* veri tabanının 4551 hastayı içeren 7 çalışmayı değerlendirdiği meta-analizde endometrium kanserine bağlı ölümler ve rekürrenslerde azalma olmakla birlikte progestagen kullanımının hastaların tüm sağkalım süresini de değiştirmedeği saptanmıştır. Mevcut bulgular itibariyle adjuvan

progesteron tedavisinin endometrium kanserinin primer tedavisinde kullanımını destekleyen veri yoktur.¹²³

Tamoksifen: İleri evre endometrium kanserinin adjuvan tedavisinde diğer bir kullanılan ajan selektif östrojen modülatörü olan tamoksifendir. Hormon reseptörü pozitif olanlarda tedaviye yanıt oranı yüzde 30-35'tir. Tamoksifenin başlangıç tedavisi olarak progesterona üstün olduğuna dair yeterli veri yoktur.¹²⁴

Diğer selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM- Selective Estrogen Receptor Modulator) aktif olarak kullanılmamaktadır. *Arzoxifene* üçüncü jenerasyon SERM olup, tamoksifenin aksine uterusu östrojen antagonist aktivitesi vardır. Hormon reseptörü pozitif 37 hastayı kapsayan faz 2 çalışmasında yanıt oranı yüzde 31 bulunmuştur.¹²⁵ *Arzoxifene* ticari olarak dünyada satılmamaktadır. *Toremifene* ve *raloxifene*'nin anti-tümör aktivitesi bilinmemektedir. Selektif östrojen reseptör down regülatörü olan *fulvestrant*'ın zayıf östrojen reseptör antagonist etkisi ve hiç agonist etkisi olmamasına rağmen, etkinliği düşüktür.¹²⁶

Tamoksifen + Progestin: İki ayrı GOG çalışmasında tamoksifen ya MPA ile ya da megestrol asetat ile kullanılmıştır. Yanıt oranları yüzde 33' e 27 bulunmuştur. Bu çalışmalardan birinde toplam sağkalım ve ortalama yanıt süresi sırasıyla 14 ve 12 ay bulunmuştur. Bu değerler monoterapiye göre daha iyi görünmektedir.¹²⁷

Aromataz İnhibitörleri: Sınırlı etkinlikleri vardır. Kanada'da yapılan bir çalışmada letrozol ile tedavi edilen 32 hastanın birinde tam yanıt ikisinde parsiyel yanıt alınmıştır.¹²⁸

GnRH analogları: Yüksek grade endometrial kanser vakalarının çoğunluğunda GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) reseptörleri mevcuttur. *Leuprolid asetat*, *goserelin* ve *triptorelin* ile yapılan çalışmalarda hasta tolerabilitesi iyi olmakla birlikte tedavinin sonuçları hayal kırıcıdır. Bununla birlikte kesin yargıya gidebilmek için daha geniş hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.¹²⁹

2.11.2.3. Kemoterapi

A-First-line kemoterapi:

1- Tek ajan terapi: En aktif kullanılan ajanlar doksorubisin, sisplatin, karboplatin, *dosetaxel*, paklitaksel, topotekan ve *ixabepilone*'dur. Yüzde 12' den 28'e değişen yanıt oranları vardır.¹³⁰

2- Kombine kemoterapi: Tedaviye yanıt oranları değişkendir. Doksorubisin ve/veya platin bazlı ilaçlar kullanılır (sisplatin+doksorubisin ve/veya siklofosamid, siklofosamid+ doksorubisin, karboplatin+ lipozomal doksorubisin).¹³⁰ Yanıtların çoğu 4-8 ay sürelidir.

Paklitaksel rejimi içeren çalışmalardan biri sağkalıma yararı olduğunu, buna zıt bir çalışmada ise prognoza olumsuz katkısı olduğu ileri sürülmüştür. İleri evre endometrium kanserli hastalarda paklitaksel temelli kombinasyonlar ilk aşamada tercih edilebilir.¹³⁰ Tercih edilmesi gereken rejime dair net veri yoktur (Paklitaksel /karboplatin'e karşı TAP gibi). Sisplatin + doksorubisin kombinasyonuna paklitaksel'in ilave edilmesiyle sağkalım oranları ve tedavi yanıt yüzdeleri iyileşmiş, fakat toksisite artmış ve hematopoetik büyüme faktörü desteği gerekmiştir.¹³⁰ Diğer açıdan paklitaksele karboplatin eklenmesinin etkinliğinin fazla ve toksisitesinin TAP'a göre daha az olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur.¹³¹ Bu konuda daha çok randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

B- Second-line kemoterapi: Paklitaksel bu hasta grubunda en etkili ajandır.¹³² Diğer aktif ajanlar topotekan, ifosfamid, *peglylated* lipozomal doksorubisin, *oxaliplatin* ve *ixabepilone*'dur. *Ixabepilone* ile paklitaksel rejimini karşılaştıran randomize kontrollü çalışma devam etmektedir.¹³³

2.11.2.4. Non-endometrioid Histoloji ve Kemoterapi

Rekürren veya ileri evre seröz papiller veya şeffaf hücreli karsinomlarda paklitaksele yanıt oranları yüzde 80'i bulmaktadır.¹³⁴ Topotekan hariç diğer tedavi rejimleri seröz papiller adenokarsinomda daha az etkili bulunmuştur (sisplatin, siklofosamid, doksorubisin). Bu veriler GOG tarafından ileri evre veya rekürren endometrium kanseri vakalarında yürütülen çalışmalarla doğrulanmamıştır.¹³⁵

Gelecek yaklaşımlar: HER2 transmembran protein olmakla birlikte seröz papiller karisnomların yüzde 17 ile 50'sinde prezente olmaktadır.¹³⁶ Anti-HER2 monoklonal antikor olan trastuzumab veya hem EGFR hemde HER2 etkilerini engelleyen oral etkili dual tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib ile yapılan yeterli sayıda klinik çalışma yoktur. Sadece iki hastada trastuzumaba klinik yanıt alındığını bildiren bir çalışma mevcuttur.¹³⁷

2.11.3. Östrojen Terapisi ve Rekürrens

Endometrium kanseri tedavisi sonrasında östrojen terapisi, teorik olarak ekzojen östrojen stimülasyonu ile hareketsiz bekleyen kanser hücrelerinin büyümesine neden olduğundan, kaygı duyulan bir durumdur. Sınırlı sayıda veri rekürrens riskinin artmadığını ifade etmektedir. Randomize kontrollü GOG 137 çalışmasında östrojen terapisinin etkisi, evre I ve II endometrium kanseri nedeniyle cerrahiye giden grup ile plasebo grubu arasında karşılaştırmıştır. Her iki grupta da benzer rekürrens oranları bulunmuştur; östrojen terapisi alan grupta yüzde 2,3 (14/618), plasebo grupta yüzde 1,9 (12/618)¹³⁸. Östrojen terapisi alan grupta bir hastada ve plasebo grupta üç hastada meme kanseri, östrojen terapisi alan grupta sekiz hastada ve plasebo grupta ise on hastada sekonder malignite gelişmiştir (yüzde 1,3' e 1,6).

NCCN tümör rekürrensi açısından düşük riskli hastalarda, östrojen terapisinin detaylı değerlendirme sonrası kullanılabilir olduğunu kabul etmektedir ⁶⁶.

2.12. Spesifik Klinik Durumlar

2.12.1. Senkronize Over ve Endometrium Kanseri

Postmenopozal primer over kanserine yakalanan vakaların yüzde 10'unda senkron endometrium kanseri var iken, postmenopozal primer endometrial karsinom saptanan hastalarda senkron over kanseri bulunma oranı yüzde %5'tir.¹³⁹ Premenopozal endometrium kanserine yakalanan kadınlarda senkron over kanseri görülme yüzdesi 5 ile 29 arasındadır.¹⁴⁰

2.12.2. Fertilite Koruyucu Yaklaşım

Fertilitesini korumak isteyen çocuk sahibi olmayan evre 1 grade 1 endometrium kanseri vakalarında progesteron tedavisi verilebilir.¹⁴¹ Tedavi öncesinde kontrastlı MRG ve ultrasonografi ile uterus değerlendirilmelidir. Lezyonun erken evre ve düşük grade olduğunu doğrulamak için D & C gereklidir.

Fertilite koruyucu yönetim uygulanan erken evre düşük grade endometrium kanserli vakalar için yapılan çalışmada; İyi diferansiye erken evre endometrium kanseri olan 123 hastaya progesteron tedavisi verilmiş, 96 hastada objektif yanıt alınmış, 31 hastada relaps olmuş ve 51 canlı doğum gerçekleşmiştir.¹⁴¹

Prospektif multisentrik bir çalışmada evre 1 endometrial karsinomlu 22 hasta günlük oral 600 mg MPA ile 26 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Hastaların onikisinde tam bir klinik yanıt alınmıştır, yedi hastada parsiyel yanıt alınmış ve üçünde değişiklik olmamıştır.¹⁴² Otuzbeş ay sonunda sekiz hastada rekürrens olmuş, üç endometrium kanserli hasta çalışma esnasında canlı doğum gerçekleştirmiştir. Progestin tedavisinin optimal doz ve süresi kesin olmamakla birlikte, minimum 3 ay verilmesi uygun görülmektedir.¹⁴¹ Genellikle bu hasta grubunda gebelik sonlanana veya histerektomi yapılana kadar progesteron terapisine devam edilmektedir.

Cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan erken evre endometrium kanseri vakalarının bir kısmında progesteronlu intrauterin araç kullanımı sonrası maligniteye rastlanmadığı bulunmuştur.¹⁴¹ GnRH agonisti kullanımı yedi hastada tanımlanmıştır. Bu yaklaşım hala araştırma aşamasındadır.¹⁴¹

Konservatif tedavi sonrası yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) güvenli kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi vardır.¹⁴³ Çünkü YÜT kullanımı ile standart ovaryan stimülasyon protokolleri östrojen seviyelerini arttırmaktadır. Bu hastalarda aromatoz inhibitörlerinin kullanımı, uygunluğu ve güvenirliliği ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.¹⁴³ Progesteron terapisine yanıt veren ve sağlıklı doğum yapan kadınların takiplerinde rekürrensler bildirilmiştir.¹⁴³ Bu hastalarda doğum sonrası TH/BSO yapılması önerilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde Ocak 2000-Kasım 2011 tarihleri arasında tanı, tedavi ve takipleri yapılan 223 erken evre endometrium vakası değerlendirmeye alındı. 1988 yılında FIGO tarafından kabul edilen ve 2009 yılında revize edilen cerrahi-patolojik evreleme sistemi kullanıldı, eski sınıflamaya göre evre 1A,1B ve yeni sınıflamaya göre evre 1A olan hastalar çalışmaya alındı.

223 olgunun tamamına total histerektomi + bilateral salpingooferoktomi yapıldı ve peritoneal sitoloji çalışıldı. Cerrahi ile küratif tedavi sağlanan hastalara adjuvan tedavi verilmedi. Olgulardan 23 tanesinde, ilk iki yıl içerisinde ki düzenli takip esnasında rekürrens saptandı. Ortalama takip süresi 36 ay $\pm$ 2 ay olarak saptandı (24-60 ay). Rekürrens gelişen hastaların başvuru şikayetleri başta vajinal kanama olmak üzere, abdominal ağrı ve nefes darlığıydı. Jinekolojik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile rekürrenslerin yerleşimi belirlendi, re-laparotomi veya lezyonun yerleşimine göre ofis şartlarında alınan doku biyopsileri ile lezyonların histopatolojik tipi tanımlandı. Bu rekürrensler izole vajen kafi, pelvik relaps ve ekstrapelvik tutulum olarak sınıflandırıldı. Pelvik relaps vajinaya izole olmayan, gerçek pelvis boyunca olan tüm kitleler ve pelvik lenf nodları tutulumu olarak kabul edildi. Ekstrapelvik tutulum ise paraaortik lenf nodu pozitifliği, üst ve alt abdomendeki kitleler ve abdominopelvik kompartman dışındaki uzak metastazlar olarak tanımlandı. Rekürrens gelişen hastaların hiçbirisi primer cerrahi sonrasında adjuvan tedavi almadı. Bu hastalardan 176 (% 79) tanesine total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferoktomi, 47 (% 21) tanesine laparoskopik total histerektomi + bilateral salpingooferoktomi yapıldı. Preoperatif endometrial örnekleme ve peroperatif frozen incelemesi yüksek grade ve non-endometrioid histoloji olan selektif vakalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Şeffaf hücreli ve seröz papiller adenokarsinomlarda over tümörlerine benzer yaklaşımla omentektomi uygulandı. Bunların arasından lenf nodu negatif ve tümörü uterusu sınırlı olanlar çalışma hastaları içerisinde yer aldı. Preoperatif endometrial örnekleme, perioperatif frozen kesit ve postoperatif final histopatolojik incelemeler Çukurova Üniversitesi Jinekopatoloji Ünitesi'nde konusunda deneyimli bir ekip tarafından değerlendirildi.

Cerrahi patolojide myometrial invazyon, *Tumor Free-Distance* (TFD) , histolojik grade, histolojik tip, lenfovasküler alan invazyonu, alt uterin segment tutulumu ve tümör boyutu jinekopatologlar tarafından tanımlandı. Grade tanımlamaları aşağıda belirtilen şekilde yapıldı :

1. Grade 1 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün % 5'den azını oluşturanlar.
2. Grade 2 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün % 6-50'sini oluşturanlar.
3. Grade 3 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün % 50'den fazlasını oluşturanlar.

Non-endometrioid histolojiye sahip olgular grade 3 olarak kabul edildi. Myometrial invazyon derinliği, endometrial-myometrial *junction* noktası ile myometrial invazyonun en derin noktası arası olarak, TFD ise myometrial invazyonun en derin noktası ile uterin seroza arası olarak tanımlandı. Myometrial invazyon yüzdesi, myometrial invazyon derinliğinin myometrial kalınlığa bölünmesi ile bulundu. Alt uterin segment, korpus ile serviks arasındaki geçiş bölgesi olarak tanımlandı. Tümör boyutu vertikal ekseninde ölçülmek üzere ≤ 2 cm ve > 2 cm olarak tanımlandı.

Verilerin toplanması esnasında kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan tüm endometrium karsinomu vakalarının dosya bilgilerinden, histopatolojik kayıtlarından ve görüntüleme yöntemlerinin raporlarından faydalandı.

Bu çalışmada endometrium karsinomu nedeniyle tek başına cerrahi tedavi alan ve cerrahi-patolojik evrelemeye göre evre 1 (FIGO-1988 Evre 1A ve 1B, FIGO-2009 Evre 1A) olan hastalardan rekürrens gelişenlerde ki prognozu etkileyen faktörler; hasta yaşı, parite, histopatolojik tip, histopatolojik grade, myometrial invazyonun derinliği, myometrial kalınlık, myometrial invazyon yüzdesi, lenfovasküler invazyon varlığı, *tumor free-distance* ve alt uterin segment tutulumu değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin istatistiksel analizinde *SPSS 15.0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA)* paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında *Ki Kare* test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Risk ölçütü olarak *Odds Ratio* hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada erken evre endometrium kanseri olan ve takiplerde rekürrens gelişmeyen 200 hasta (Grup 1), erken evre endometrium kanseri olan ve primer tedavisi sonrası takiplerde rekürrens geliştiği tespit edilen 23 hasta (Grup 2) değerlendirmeye alındı.

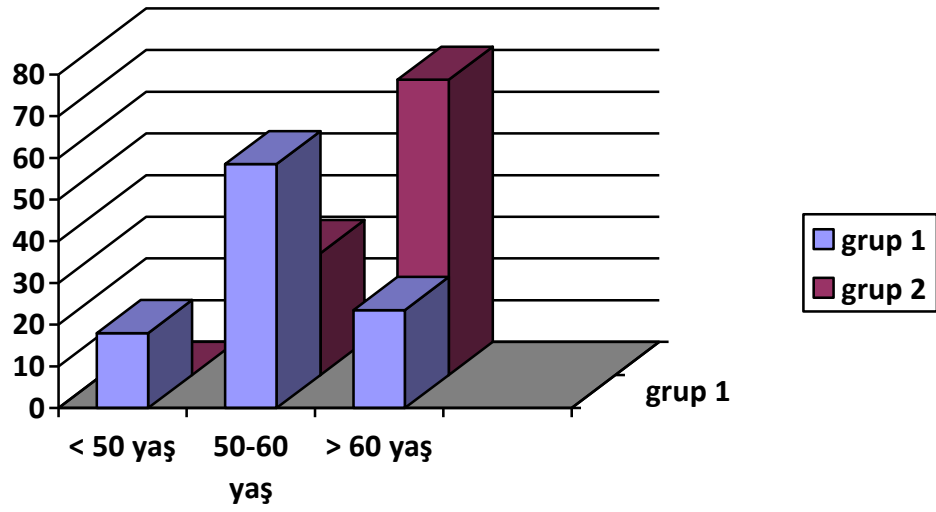
Tüm olguların (grup 1+ grup 2) yaş ortalaması 57,2 olarak saptandı. Grup 1'deki yaş ortalaması 56,4 ve grup 2'deki yaş ortalaması 63,8 olarak bulundu. 50 yaşın altındaki hiçbir olguda rekürrens yoktu. Rekürrenslerin % 70,8'i (n=17) 60 yaşın üzerindeydi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p = 0,0001). Bu değerler Tablo 10 ve 11'de gösterildi. Şekil 1'de de yaş aralığına göre grupların yüzdesel dağılımı verildi.

Tablo 10. Her İki Grubun Yaş Ortalamaları

	Grup 1 (n:200) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:223) X ± SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	p
Yaş	56,4±8,5 56,0 (32,0-79,0)	63,8±5,5 63,8(55,0-80,0)	57,2±8,5 57,0 (32,0-80,0)	p=0,0001

Tablo 11. Yaş Gruplarına Göre Dağılım

	Gruplar		
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	p
Yaş grupları			
<50	36(18,0)	0(0,0)	0,0001
50-60	117(58,5)	6(26,0)	
>60	47(23,5)	17(74,0)	

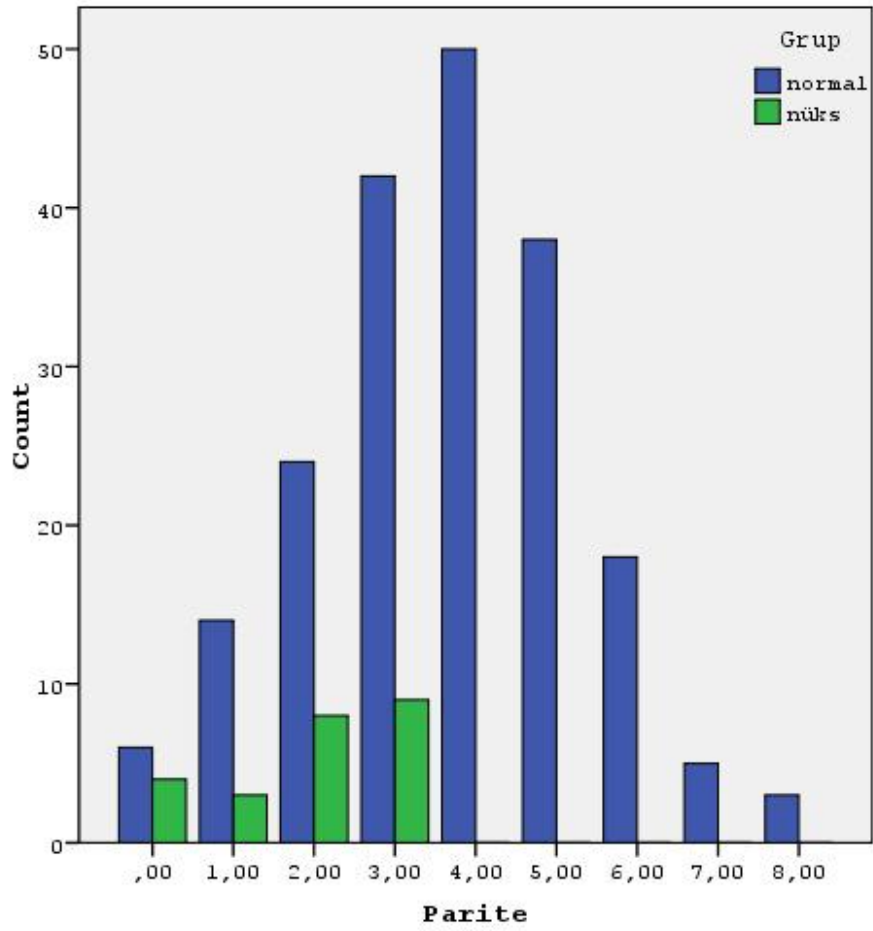


Şekil 1. Grupların yaş aralığına göre yüzdesel dağılımı

Grup 1'deki ortalama doğum sayısı 3,7, grup 2'de ki ortalama doğum sayısı 1,9 olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Bu değerler Tablo 12 ve Şekil 2'de gösterildi.

Tablo 12. Her İki Gruptaki Ortalama Doğum Sayıları

	Grup I (n:200) X $\pm$ SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X $\pm$ SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:223) X $\pm$ SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	P
Parite	3,7 $\pm$ 1,6 4,0 (0,0-8,0)	1,9 $\pm$ 1,1 2,0(0,0-3,0)	3,5 $\pm$ 1,7 4,0(0,0-8,0)	p=0,0001



Şekil 2. Her iki gruptaki ortalama doğum sayıları

Grup 2 (rekürrens gösteren endometrium kanseri vakaları)'de en sık saptanan histopatolojik tip endometrioid adenokarsinom, skuamöz diferansiasyon gösteren varyanttır. Endometrioid + seröz adenokarsinom ve endometrioid+ şeffaf hücreli adenokarsinom grup 1'de gözlenmedi. Müsinöz adenokarsinom grup 2'de saptanmadı. Rekürrens gösteren vakaların hepsinde endometrioid komponent saptandı. Non-endometrioid histolojiye sahip olgular miks komponent şeklinde endometrioid adenokarsinom ile birlikteydi. Endometrioid adenokarsinomlar ile rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,436$).

Tablo 13. Histopatolojik Tiplerin Gruplara Göre Yüzdesel Dağılımı

Histolojik Tip	Gruplar	
	Grup 1 n (%)	Grup 2 n(%)
Endometrioid Adenokarsinom, Skuamöz Diferansiasyon Gösteren Varyant	26(13,0)	14(58,3)
Endometrioid Adenokarsinom	143(71,5)	3(12,5)
Müsinöz Adenokarsinom	4	0(0,0)
Endometrioid+ Seröz Papiller Adenokarsinom	0(0,0)	2(8,3)
Endometrioid+ Şeffaf Hücreli Adenokarsinom	0(0,0)	4(16,7)
Endometrioid+ Müsinöz adenokarsinom	27(13,5)	0(0,0)

Histopatolojik tipler tek başına değerlendirildiğinde endometrioid adenokarsinom, skuamöz diferansiasyon gösteren varyant varlığında rekürrens riskinde artış saptandı. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Seröz ve şeffaf hücreli komponent içeren miks adenokarsinomlar sadece rekürrens gösteren olgularda belirlenmiş olup p değeri $< 0,05$ 'in altındadır, fakat vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Tablo 12'de histopatolojik tiplerin gruplara göre yüzdesel dağılımı ve Tablo 13'de histopatolojik tiplerin gruplar arası karşılaştırmalı analizi gösterildi.

Tablo 14. Histopatolojik Tiplerin Gruplar Arası Karşılaştırmalı Analizi

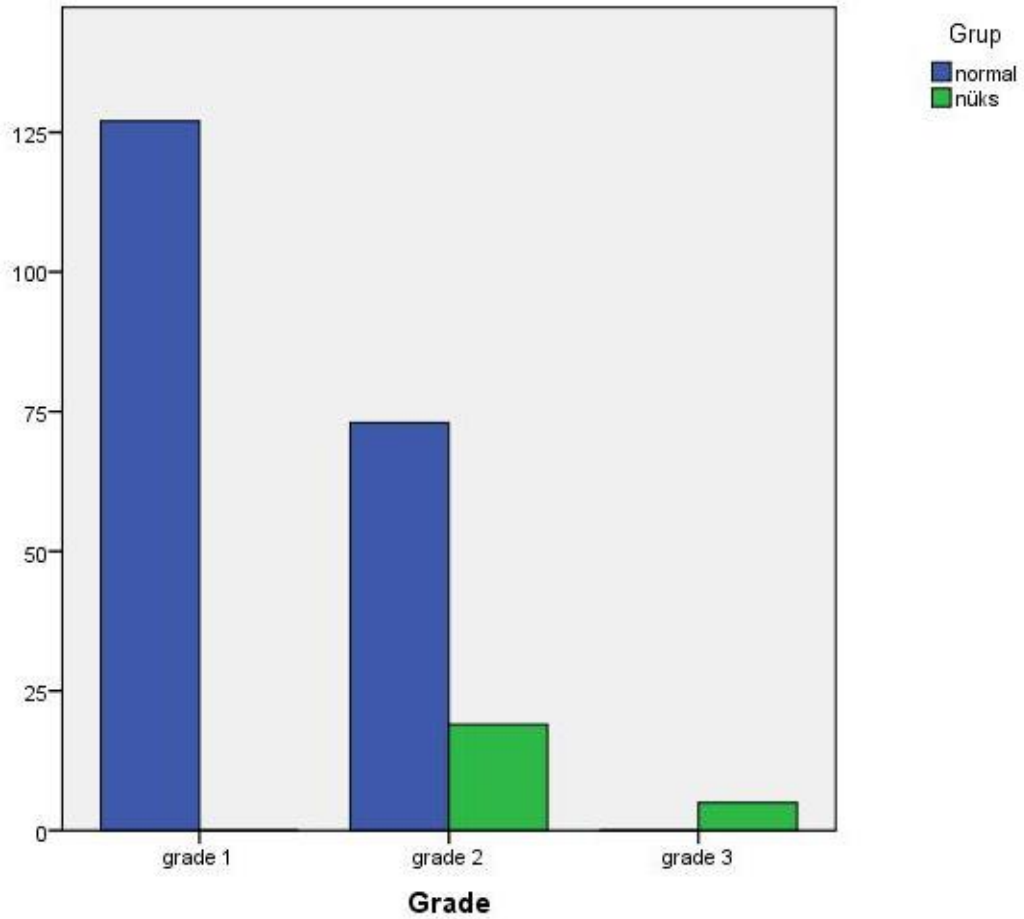
Histopatolojik Tip	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	OR (% 95 GA)	p
Endometrioid Adenokarsinom, Skuamöz Diferansiasyon Gösteren Varyant	26(13,0)	14(58,3)	9,3 (3,77-23,28)	0,0001
Var				
Endometrioid Adenokarsinom	196(98,0)	23(100)	0,4 (0,05-4,38)	0,436
Var				
Müsinöz Adenokarsinom	31(15,5)	0(0,0)	0.8 (0.83-0.92)	0,023
Var				
Seröz Papiller Adenokarsinom	0(0,0)	2(8,3)	0,1 (0,06-0,14)	0,011
Var				
Şeffaf Hücreli Adenokarsinom	0(0,0)	4(16,7)	0,1(0,06-0,14)	0,0001
Var				

Vakalara histolojik yapısal derecelendirme açısından bakıldığında Grup 1'de en sık grade 1 ve grup 2'de en sık grade 2 olduğu saptandı. Grup 2'de grade 1 vakalara rastlanmaz iken, grade 3 olan vakaların tamamı grup 2 içerisinde saptandı. Grade 2

vakalar ise her iki grup içerisinde izlendi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Grupların grade dağılımı açısından karşılaştırmalı analizi Tablo 15 ve Şekil 3’de gösterildi.

Tablo 15. Grupların Grade Dağılımı Açısından Karşılaştırmalı Analizi

Grade	Gruplar		p
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	
Grade 1	127(63,5)	0(0,0)	0,0001
Grade 2	73(36,5)	18(78,2)	
Grade 3	0(0,0)	5(21,8)	

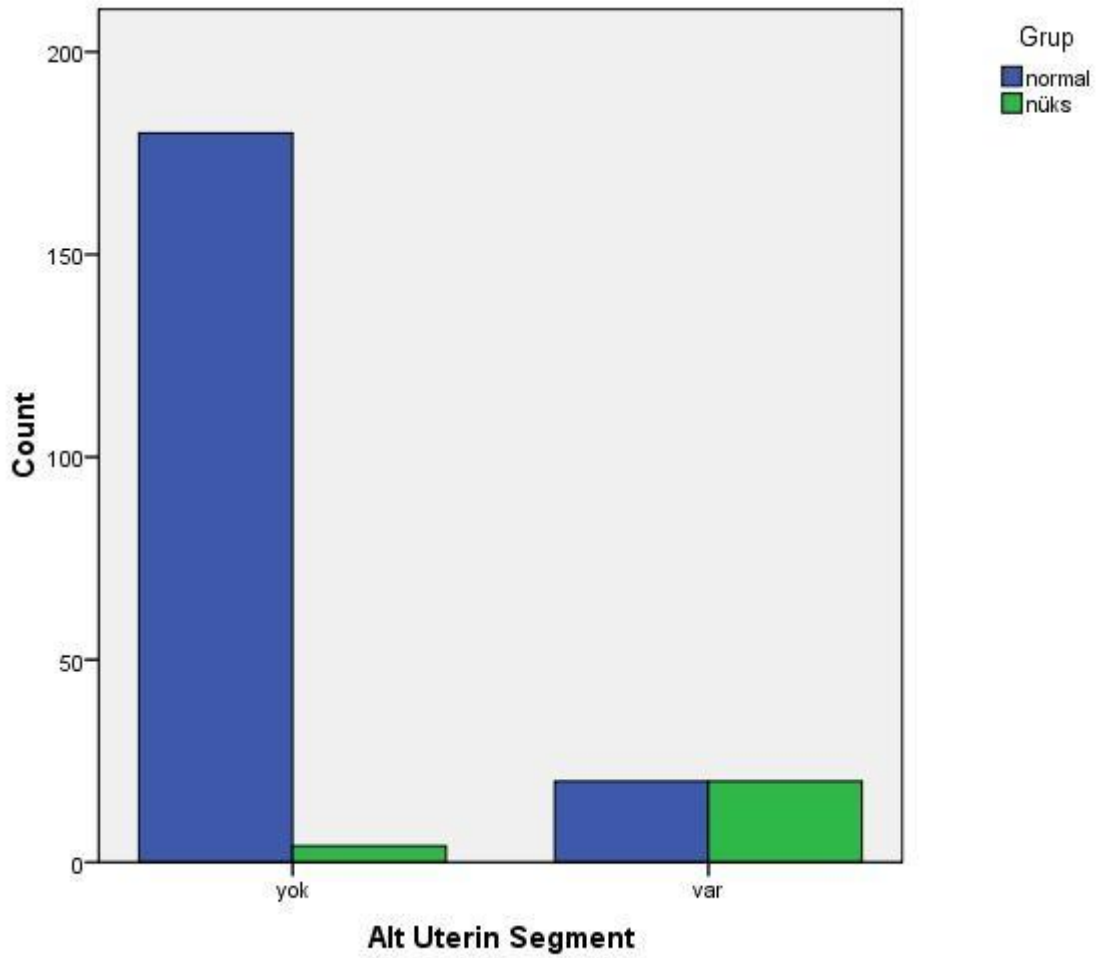


Şekil 3. Her iki grubun histolojik grade açısından dağılımı

Alt uterin segment tutulumu açısından bakıldığında grup 1’de ki olguların (n=180) % 90’nında alt uterin segment tutulumu yoktur. Grup 2’ de ki vakaların (n= 20) % 86,9’unda ise alt uterin segment tutulumu mevcuttur. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır (p=0,0001). Her iki grubun alt uterin segment tutulumu açısından karşılaştırmalı analizi Tablo 16 ve Şekil 4’te gösterildi.

Tablo 16. Grupların Alt Uterin Segment Tutulumu Açısından Karşılaştırmalı Analizi

Alt uterin segment tutulumu	Gruplar		OR (%95 GA)	p
	Normal n(%)	Nüks n(%)		
Yok	180(90,0)	3(13,04)	45,0 (13,9-144,8)	0,0001
Var	20(10,0)	20(86,96)		

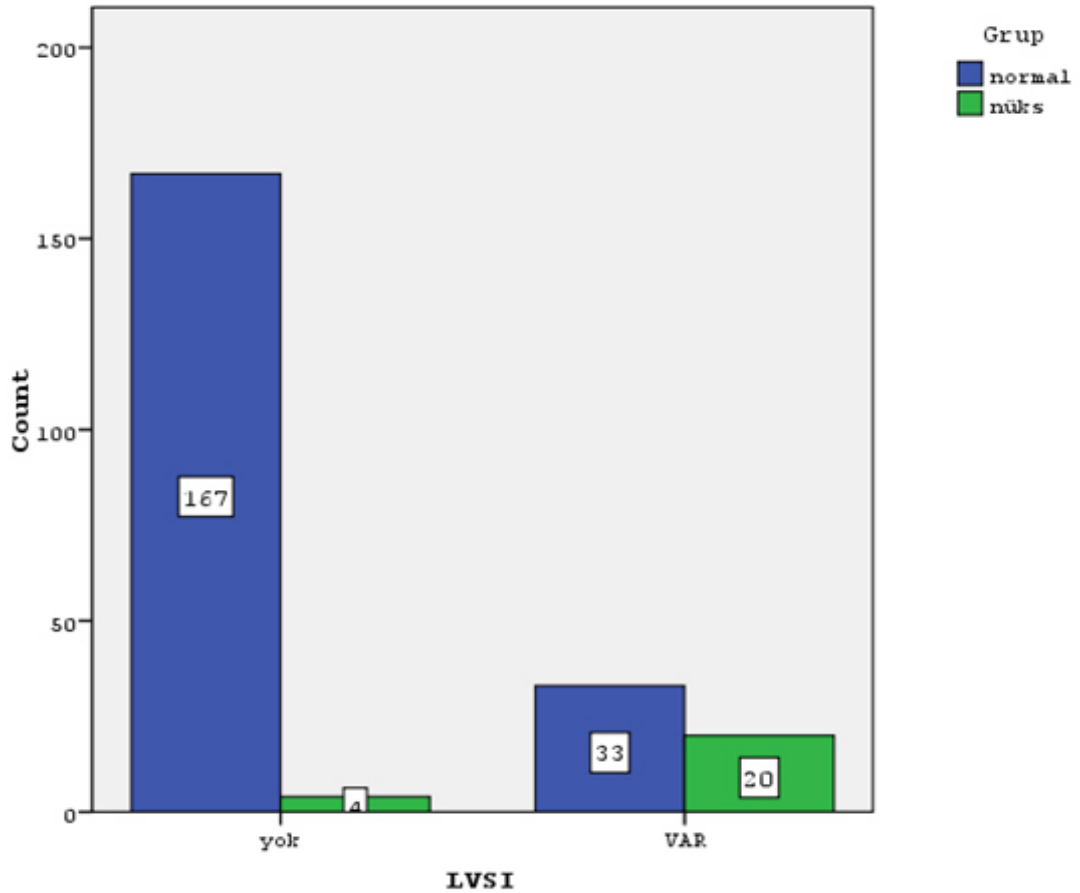


Şekil 4. Grupların alt uterin segment tutulumu açısından dağılımı

Gruplar lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) açısından değerlendirildiğinde grup 1’de hastaların yüzde 83,5 (n=167)’inde LVAİ saptanmazken, aksine grup 2’de ki hastaların % 86,9 (n=20)’unda ise LVAİ olduğu belirlendi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır (p=0,0001). Her iki grubun karşılaştırmalı analizi Tablo 17 ve Şekil 5’de gösterildi.

Tablo 17. Grupların Lenfovasküler Alan İnvazyonu Açısından Karşılaştırmalı Analizi

Lenfovasküler alan invazyonu	Gruplar		OR (%95 GA)	p
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)		
Yok	167(83,5)	3(13,04)	25,3(8,1-78,8)	0,0001
Var	33(16,5)	20(86,96)		



*LVSI (LymphoVascular Space Invasion-Lenfovasküler alan invazyonu)

Şekil 5. Grupların lenfovasküler alan invazyonu açısından karşılaştırmalı analizi

Tümör boyutlarına göre gruplar değerlendirildiğinde tümör boyutu 2 ve 2 cm'nin altında olanlar grup 1'de yüzde 86,5 (n=173) olarak saptandı. Grup 2'de ise tümör boyutu 2 cm ve 2 cm altındaki olgular % 43,4 iken, 2 cm üzerindeki olgu yüzde 56,6'ydı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,0001). Her iki grubun tümör boyutları açısından karşılaştırmalı analizi Tablo 18'de gösterilmiştir.

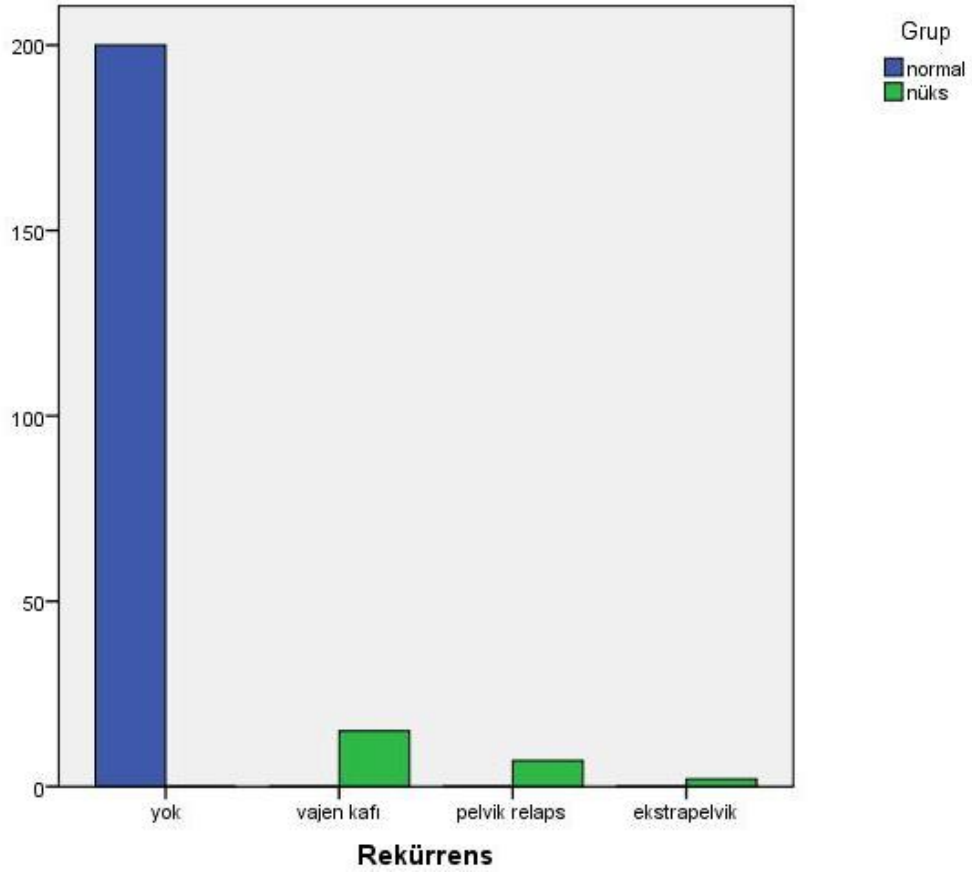
Tablo 18. Grupların Tümör Boyutları Açısından Karşılaştırmalı Analizi

Tümör boyutu	Gruplar		OR (%95 GA)	p
	Normal n(%)	Nüks n(%)		
≤ 2 cm	173(86,5)	10(43,4)	6,4(2,6-15,7)	0,0001
> 2 cm	27(13,5)	13(56,6)		

Grup 2 içerisinde yüzde 62,5 ile (n=15) en sık rekürrens oluşumu gözlenen yer vajen kafıdır. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır (p=0,0001). Rekürrenslerin oluşum yerlerine göre dağılımı Tablo 19 ve Şekil 6'da gösterildi.

Tablo 19. Rekürrens Oluşum Yerlerine Göre Dağılım

Rekürrens	Gruplar		p
	Normal n(%)	Nüks n(%)	
Yok	200(100,0)	0(0,0)	0,0001
Vajen Kafi	0(0,0)	15(65,3)	
Pelvik Relaps	0(0,0)	7(30,4)	
Ekstra Pelvik	0(0,0)	1(4,3)	

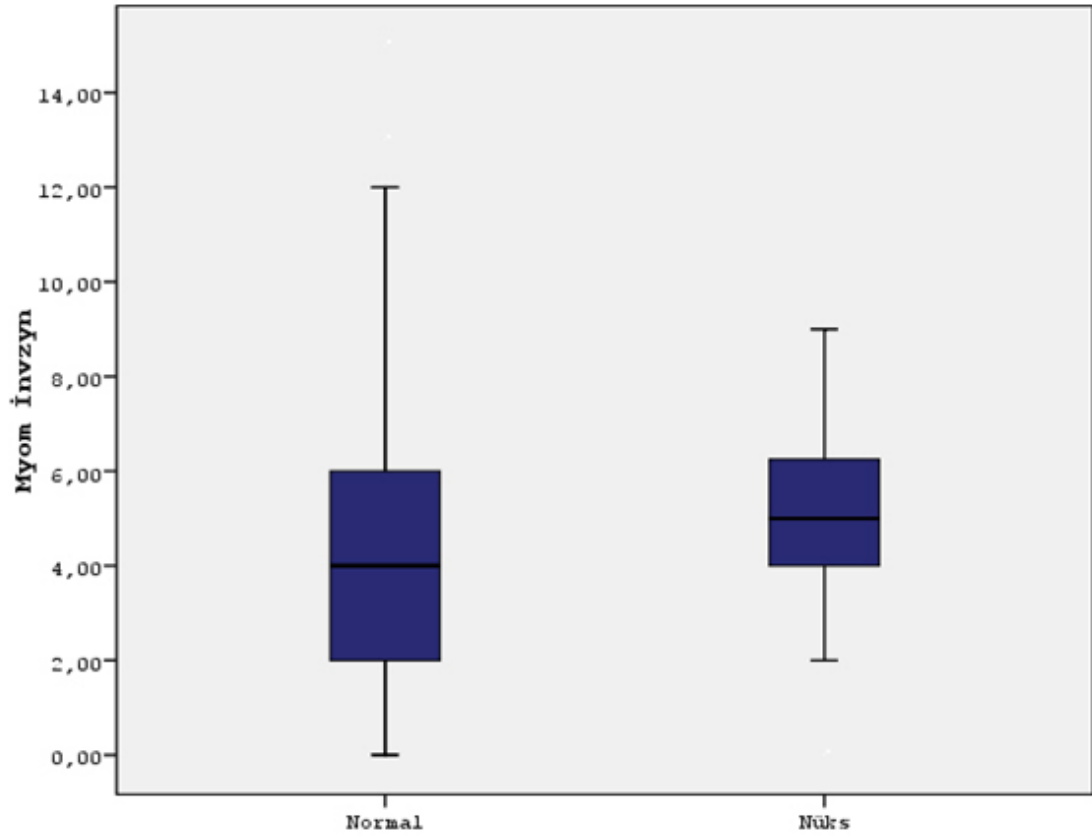


Şekil 6. Rekürrens oluşum yerlerine göre dağılım

Myometrial invazyon derinliği ortalaması grup 1’de ki hastalarda 4,2 mm iken, grup 2’de ki ortalama myometrial invazyon derinliği 5,1 mm olarak bulundu. Her iki grup ortalaması alındığında ortalama myometrial invazyon derinliği 4,3 mm olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ($p=0,034$). Her iki grubun karşılaştırmalı analizi Tablo 20 ve Şekil 7’te gösterildi.

Tablo 20. Grupların Karşılaştırmalı Myometrial İnvazyon Derinlik Değerleri

	Grup 1 (n:200) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:223) X ± SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	p
Myometrial invazyon derinliği	4,2±3,2 4,0 (0,0-15,0)	5,1±2,0 5,0(0,0-9,0)	4,3±3,1 4,0(0,0-15,0)	p=0,034

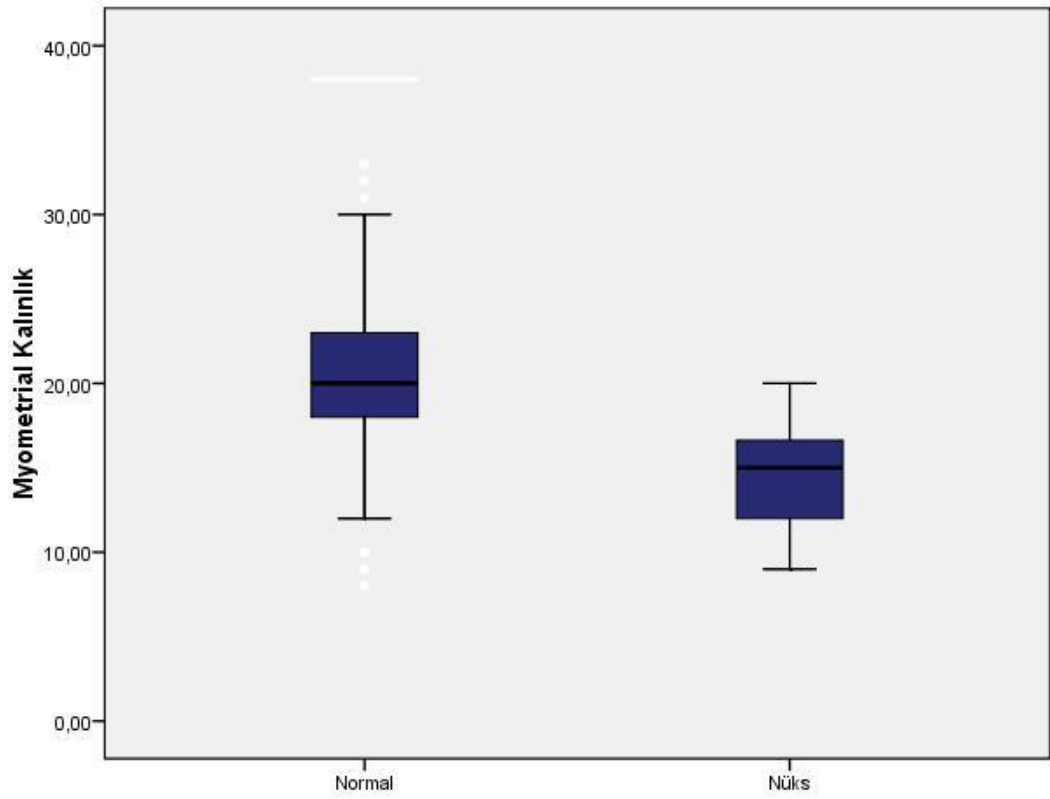


Şekil 7. Grupların karşılaştırmalı myometrial invazyon derinlik değerleri

Grup 1’de myometrial kalınlık ortalaması 20,3 mm, grup 2’de ise 14,5 mm olarak bulundu. Tüm vakalar değerlendirmeye alındığında myometrial kalınlık ortalaması ise 19,7 mm bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ($p=0,0001$). Her iki grubun karşılaştırmalı analizi Tablo 21 ve Şekil 8’de gösterildi.

Tablo 21. Grupların Myometrial Kalınlık Değerleri

	Grup 1 (n:200) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:223) X ± SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	p
Myometrial kalınlık	20,3±4,8 20,0(8,0-38,0)	14,5±3,3 15,0(9,0-20,0)	19,7±5,0 20,0 (8,0-38,0)	p=0,0001

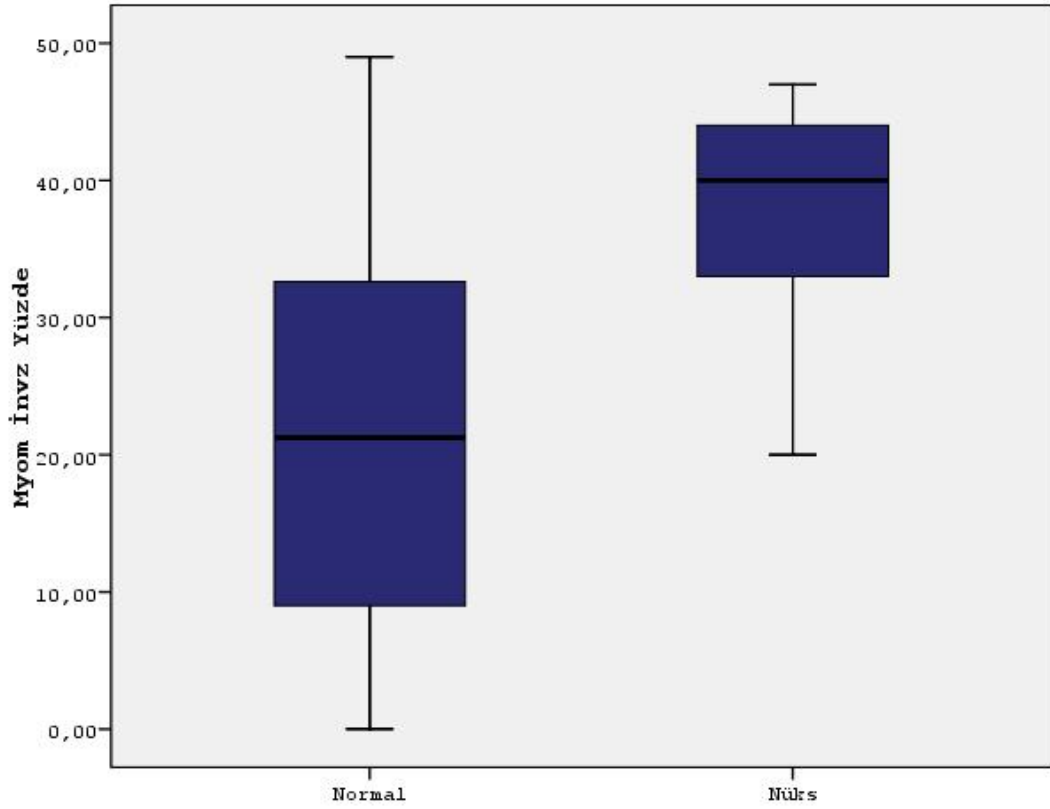


Şekil 8. Her iki grubun myometrial kalınlık değerleri

Ortalama myometrial invazyon yüzdesi grup 1 için 20,9 iken, grup 2’de 35,8 olarak bulundu. Her iki gruptaki olgular değerlendirildiğinde ortalama myometrial invazyon yüzdesi 22,5 olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ($p=0,0001$). Her iki gruba ait karşılaştırmalı veriler Tablo 22 ve Şekil 9’da gösterildi.

Tablo 22. Grupların Ortalama Myometrial İnvazyon Yüzdeleri

	Grup 1 (n:200) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:23) X ± SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	p
Myometrial invazyon yüzdesi	20,9 ± 14,8 21,3 (0,0-49,0)	35,8 ± 11,2 40,0 (0,0-47,0)	22,5 ± 15,2 22,9 (0,0-49,0)	p=0,0001

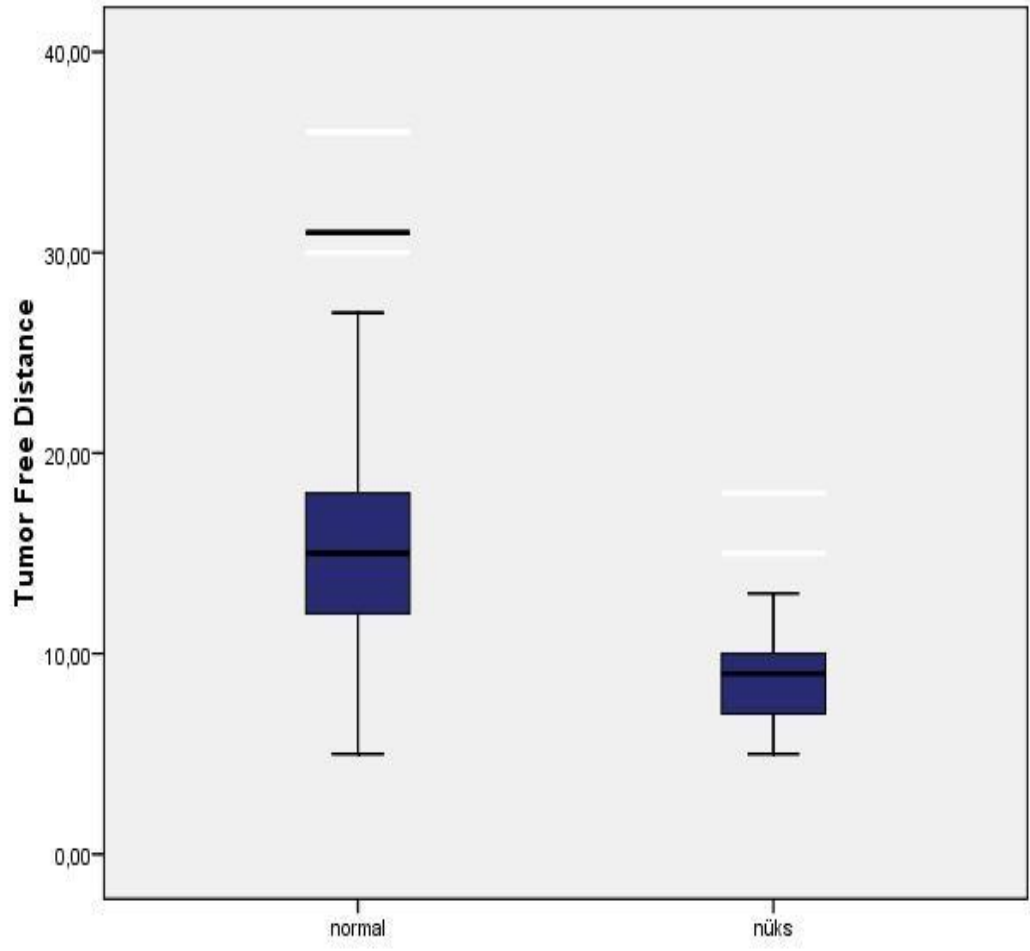


Şekil 9. Her iki grubun myometrial invazyon yüzdeleri

Tumor free-distance ortalaması grup 1 için 16,1 mm iken, grup 2’de ki ortalama değer 9,4 mm olarak bulundu. Her iki grubun ortalaması ise 15,3 mm olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Grupların karşılaştırmalı analizi Tablo 23 ve Şekil 10’da gösterildi.

Tablo 23. Grupların *Tumor Free-Distance* Açısından Karşılaştırmalı Analizi

	Grup 1 (n:200) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Grup 2 (n:23) X±SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	Toplam (n:223) X ± SS Ortanca (min-maks) Med (min-maks)	p
<i>Tumor free-distance</i>	16,1±5,4 15,0 (5,0-36,0)	9,4±3,3 9,0(5,0-36,0)	15,3±5,6 15,0 (5,0-36,0)	p=0,0001



Şekil 10. Her iki grubun karşılaştırmalı *Tumor free-distance* değerleri

5. TARTIŞMA

Endometrial kanserler endüstrileşmiş ülkelerde kadın genital sistemi içerisinde en sık görülen jinekolojik malignitedir.¹ Demografik veriler her 100 kadından % 2,62'sinin yaşamları boyunca endometrium kanseri geçirme riskine sahip olduğunu göstermektedir.¹

Bu tümörler erken dönemde kanama başta olmak üzere pek çok semptoma yol açtığından erken tanısı mümkündür. Erken evrelerde radikal cerrahi olmaksızın tedavi edilebilmelerine rağmen tümörün histopatolojik tipi, evresi ve diğer prognostik faktörler göz önüne alınarak operasyon sonrası radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi gibi adjuvan tedavi yöntemlerinin kullanımı açısından çalışmalar devam etmektedir.

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen klinikopatolojik faktörler bugüne kadar pek çok kez tartışılmış, univaryant ve multivaryant çalışmalar ile analiz edilmiş ve prognostik faktörlerin tedavi yaklaşımlarını değiştirebileceği gösterilmiştir. Son dekatlarda yapılan çalışmalarda kötü histolojik diferansiasyon, derin myometrial invazyon, non-endometrioid histoloji, lenfovasküler alan invazyonu, ileri yaş, lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu ve moleküler belirteçler rekürrens gelişimini öngörmeye dikkat çeken başlıca prognostik faktörlerdir.

Farklı risk gruplarında (yüksek riskli evre I ve evre II hastalar) yapılan çalışmalarda ortalama rekürrens oranı yüzde 4 ile 19 arasında değişkenlik göstermektedir.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Fung-Kee-Fung ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde düşük risk içeren erken evre endometrium karsinomlarında rekürrens oranı yüzde 5'ten az bulunmuştur.¹¹³

Zusterzeel ve arkadaşlarının evre I ve II, orta veya yüksek risk içeren 295 endometrium kanseri vakası üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada rekürrens oranını yüzde 11,5 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada rekürrenslerin yüzde 80'i tanı sonrasında ki ilk üç yıl içerisinde oluşmuştur.¹⁴⁸ Literatürdeki diğer çalışmalarda da rekürrenslerin yüzde 70 ile 80'i yine ilk üç yıl içinde gelişmiştir.^{145,149}

Çalışmamızda erken evre endometrium kanseri (FIGO-1988 Evre 1A ve 1B, FIGO-2009 Evre 1a) vakalarında rekürrens oranını yüzde 10,7 olarak saptadık. Hastalarımızın ortalama takip süresi 36 ay $\pm$ 2 ay olup, rekürresler ilk tanı alındıktan

sonraki takip süresi içerisinde gerçekleşti. Bu değerler literatür ile benzerlik gösterebilir, çalışmamızda vakalara risk gruplaması (düşük-orta ve yüksek risk) yapılmamıştır. Bu nedenle elimizdeki verileri özellikle belirli bir risk grubu ile bütünleştirmek mümkün değildir.

Zusterzeel ve ark.'nın çalışmasında (n=295), sadece yaş, bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Literatürdeki birçok çalışma yaş faktörünün bağımsız prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.^{55,150-153}

Grigsby ve arkadaşları evre I endometrium karsinomu vakalarında yaş, grade ve peritoneal sitolojinin rekürrensi belirleyen en önemli faktörler olduğunu belirtmişlerdir.¹⁵⁴

Mundt ve ark.'nın 495 hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaş faktörü univaryant analizde anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunurken, multivaryant analizde anlamlı bulunmamıştır. Yaşlı hasta popülasyonunda ki yüksek rekürrens ve düşük sağkalım oranları, bu hasta grubundaki ko-morbid faktörlere (diabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi) ve dolayısıyla agresif tedavilerin uygulanmamasına bağlanmıştır.⁶⁰

Buna rağmen adjuvan radyoterapi ve histopatolojik tip gibi değişkenlerin dahil olduğu güncel multivaryant analizlerde yaş faktörü bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamıza katılan olguların tümü ele alındığında ortalama yaş 57,2 olarak bulunmuştur. Rekürrens gösteren grubun yüzde 70'i 60 yaşın üzerinde olup, 50 yaş altında olguya rastlanmamıştır. Rekürrens gösteren grupta ortalama yaş 63,8 olarak bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olup (p=0,0001), literatür bilgileri ile uyumludur.

Parazzini ve ark.'nın çalışması nullipariteye ikincil olarak oluşan uzun süreli östrojen stimülasyonunun tip 1 endometrioid adenokarsinom gelişme riskini arttırdığını ortaya koymuştur.²⁸

Klasik bilgi olarak kronik östrojen maruziyeti ile tip 1 endometrium kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Literatürde parite ile rekürrens gelişimi arasında ilişki kurabilecek yeterli veri yoktur. Çalışmamız da rekürrens gösteren grupta ortalama doğum sayısı 1,9 iken, rekürrens olmayan grupta ortalama doğum sayısı 3,7 olarak bulunmuştur Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olsada (p=0,0001), rekürrens

ile arasında direkt bir ilişki olduğunu göstermek için multivaryant analizlere ihtiyaç vardır.

Skumöz diferansiasyon, endometrioid adenokarsinomların yüzde 25'inde görülen bir varyant olmakla birlikte, bu tümörlerin glandüler komponentinin grade derecesi önemli bir prognostik faktördür.¹⁵⁵

Demopoulos ve ark.'nın evre I endometrium kanserli 267 vaka içeren çalışmasında adenoskuamöz karsinomların, adenoakantom ve adenokarsinoma göre 10 yıllık prognozlarının daha kötü olduğu ve daha derin myometrial invazyon yaptıkları bulunmuştur.¹⁵⁶

Abeler ve ark.'nın 255 endometrioid adenokarsinom vakası üzerinde yaptığı bir çalışmada 5 yıllık sağkalım yüzdeleri adenoakantomlar için % 83,5, adenoskuamöz karsinomlar için % 71,5 bulunmuştur.¹⁵⁵

Bu çalışmalarda kullanılan patolojik terminoloji eski olsada, skuamöz komponent varlığının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Çalışmamızda rekürrens gösteren gruptaki 14 vakada (% 58,3) skuamöz diferansiasyon gösteren komponent saptandı. Endometrioid adenokarsinomlarda skuamöz diferansiasyon varlığının univaryant analizde rekürrens gelişme riskini 9,3 kat arttırdığı sonucuna ulaşıldı (OR 9,3, % 95 GA 3,77-23,28). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumlu bulundu ($p = 0,0001$).

Melhem ve ark.'ı histopatolojisi müsinöz adenokarsinom olan 18 vakayı değerlendikleri çalışmada grade 1 olan 13 vakada tanıdan 54 hafta sonra ve grade 3 olan iki vakanın her ikisinde de tanıdan 10 ay sonra rekürrens saptamışlardır.¹⁵⁷

Çalışmamızda rekürrens gösteren grup içerisinde müsinöz komponent içeren adenokarsinom vakasına rastlanmamıştır. p değeri = 0,023 olsada rekürrens olmayan grupta sadece müsinöz adenokarsinom olan dört vaka olduğundan istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Bu sonuçlar müsinöz adenokarsinomların, nadir görülen iyi prognozlu tümörler olduğunu göstermektedir.

Creasman ve ark.'ı seröz papiller, şeffaf hücre ve grade 3 komponent içeren evre 1 endometrium kanseri vakalarında prognozu değerlendirmişlerdir. FIGO'nun 25. yıllık raporuna göre tanı alan 3996 evre I endometrium kanseri vakalarında 148 seröz papiller, 59 şeffaf hücreli ve 325 Grade 3 vaka saptamışlardır. 5 yıllık sağkalım oranları seröz papiller karsinom'da % 72 ve şeffaf hücreli karsinom'da % 81 iken, grade 3 vakalarda

% 76 bulunmuştur. Bu sonuçlar ile erken evre vakalarda saptanan seröz papiller ve şeffaf hücreli adenokarsinomların prognozunun daha iyi olduğu, ve erken evre grade 3 vakalarla benzer sağkalım oranları gösterdikleri belirtilmiştir.¹⁵⁸

Çalışmamızda rekürrens gösteren grup içerisinde dört vakada şeffaf hücreli (% 16,7) ve iki vakada seröz papiller komponent (% 8,3) saptanmıştır. p değeri < 0,05 bulunsada vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir yorum yapılamamıştır.

Endometrioid adenokarsinomların rekürrens riskini arttırmadığı literatürde birçok çalışmada vurgulanmıştır.^{51,52,55} Çalışmamızda endometrioid histoloji ile rekürrens gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,436). Bu veriler literatürdeki klasik bilgiyi desteklemektedir.

Boronow ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 grade 1 olgularda % 81 iken, evre 1 grade 3 olgularda % 50 bulunmuştur.⁵²

Morrow ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, evre I ve II endometrial karsinomlarda grade 3 histoloji varlığının rekürrens gelişimini öngören en güçlü belirteç olduğu belirtilmiştir.⁵¹ Creutzberg ve ark.'da erken evre vakalarda yüksek risk grubunu 60 yaş üzeri, % 50'den fazla myometrial invazyon ve grade 3 histoloji varlığı olarak tanımlamışlardır.⁹⁶

Gadduci ve ark. 133 rekürren endometrial kanserli vakanın 24'ünde hastalığın başlangıç evresi, grade ve myometrial invazyon derecesi ile sağkalım arasında ilişki bulmamışlardır.¹⁵⁹

Berchuck ve ark. rekürrens gösteren olgularda (44/354 hasta) yüksek grade histoloji varlığının sağkalımı azalttığını göstermişlerdir.¹¹⁴

Esselen ve ark. primer olarak cerrahi tedavi yapılan 1063 endometrioid adenokarsinom vakasını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. 72 hastada rekürrens saptamışlardır. En sık rekürrens abdominal bölgede saptanırken, literatürden farklı olarak vajinal rekürrens üçüncü sıklıkta görülmüştür. Rekürrens gösteren hastaların ilk tanı esnasında yüksek grade histolojiye sahip oldukları, bunda toplam sağkalım ve relapsız sağkalımı azalttığı sonucuna varmışlardır.¹⁶⁰

Çalışmamızda rekürrens olan grupta grade 1 histoloji gösteren olgu yok iken, grade 3 histolojiye sahip olguların % 100'ü rekürrens gösteren grupta saptanmıştır. Rekürrens gösteren grupta en sık grade 2 histoloji varlığı mevcuttur. Bu değerler

istatistiksel olarak anlam ifade etmekle birlikte literatür ile de karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur. ($p=0,0001$). Çalışmamızda vakalar prognoz ve sağkalım açısından değerlendirilmemiş olsada yüksek grade ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Alt uterin segment, korpus ile serviks arasındaki geçiş bölgesi olarak tanımlanırken birçok çalışmada alt uterin segment tutulumu olan hastalarda rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.^{51,144,154} Ancak bu çalışmaların önemli bir problemi, hastalarda cerrahi ve adjuvan tedavi açısından ve alt uterin segment tutulumu tanımında bir standart olmamasıdır. Örneğin; DiSaia ve ark.¹⁴⁴, alt uterin segment tutulumunda daha yüksek rekürrens belirtmiş olmalarına rağmen, alt uterin segment ve gerçek servikal tutulum arasında bir ayırım gözetmemişlerdir.

Son yıllarda, alt uterin segment tutulumunun, prognostik önemi olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmaktadır. Alt uterin segment tutulumu (AUST) ilk olarak Creasman ve ark. tarafından irdelenmiş ve AUST olanlarda lenf nodu metastazına (% 16), fundal tümörü olanlardan daha fazla (% 8) rastlandığı bildirilmiştir.¹⁶¹ Ancak bu çalışmada hastaların hepsine cerrahi evreleme yapılmamıştır.

Alt uterin segment tutulumu ile klinikopatolojik parametreler arasında korelasyonu araştıran Hachisuga ve ark. 12 AUST olan hastayı, 196 fundal kanseri olan hastayla karşılaştırmış ve AUST'nin yüksek grade'li ve derin myometrial invazyona sahip genç hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir.¹⁶²

Brown ve ark.'nın sadece cerrahi evreleme yapılan hastaların dahil edildiği çalışmasında lenf nodu metastazı ile AUST korelasyonu araştırılmış ve AUST olanların % 42'sinde, olmayanların ise sadece % 8'inde lenf nodu metastazı olduğu bildirilmiştir.⁶⁵ Ancak, Phelan ve ark.'nın lenf nodu metastazı için daha bilinen risk faktörlerinin (lenfovasküler tutulum, derin myometrial invazyon, yüksek grade) de dikkate alındığı 98 vaka içeren multivaryant analizinde AUST'nin anlamlı bir prediktör olmadığı belirtilmiştir.¹⁶³

Lavie ve ark. evre I endometrial kanserli 375 vakalık çalışmalarında, AUST ile yüksek grade, derin myometrial invazyon ve lenfovasküler tutulum arasında bir korelasyon saptamışlardır.¹⁶⁴ Bu çalışmada ayrıca univaryant analizde AUST'nin, hastaliksız ve toplam sağkalım süresi ile ters orantılı olduğu, ancak multivaryant analizde prognostik önemini kaybettiği vurgulanmıştır.

Gemer ve ark. evre I endometrioid adenokarsinom olan 769 hasta üzerinde yaptıkları univaryant analiz içeren kohort çalışmada AUST olanlarda daha yüksek oranda uzak rekürrens ve ölüm saptamışlardır.¹⁶⁵

Kizer ve ark. 1988-FIGO evreleme sistemine göre evre I ve II endometrium kanseri olan 481 vakada alt uterin segment tutulumu varlığının prognoz ve rekürrens ile olan ilişkisini incelemişlerdir. Alt uterin segment tutulumu saptanan 223 vakada univaryant analizde hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım oranlarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Multivaryant analizde, AUST varlığında rekürrens ve mortalite oranlarında anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁴

Kendi verilerimize baktığımızda rekürrens gösteren grubun % 86,9' unda alt uterin segment tutulumu mevcut iken, AUST varlığında rekürrens gelişme riskinin 45 kat arttığı univaryant analizle gösterildi (OR 45,0, % 95 GA 13,9-144,8). Ayrıca çalışmamızda AUST olan vakaların hepsinde LVAİ varlığı da belirlendi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,0001).

AUST'nin çok sık gözlenmesi ve histolojik tanımının çalışmalarda farklılık içermesi, bu konuda kesin bir yargıya varılmasını engellemektedir. Kendi verilerimiz univaryant analiz içerdiğinden alt uterin segment tutulumunun bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı konusunda net bir yorumda bulunmak mümkün değildir. Fakat eldeki bulgularımız alt uterin segment tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Literatüre bakıldığında endometrial karsinomlarda LVAİ oranı % 5 ile % 42 arasında değişmektedir.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Briët ve ark.'nın çalışmasında 609 endometrial adenokarsinom vakası düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılarak LVAİ ve rekürrens ilişkisi açısından değerlendirilmiş. Yapılan multivaryant analizde LVAİ varlığında düşük ve yüksek risk grubunda 2,6 kez rekürrens gelişme ihtimalinin arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak endometrium kanserinin bütün evrelerinde LVAİ varlığının rekürrensi öngörmede ve nodal metastaz riskini belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁶⁶

Hachisuga ve ark. 303 vaka içeren çalışmalarında şiddetli (multifokal veya diffüz) ve orta (fokal) derece LVAİ olan vakalar ile LVAİ olmayan grup arasında sağkalım açısından bir fark saptamamıştır.¹⁶⁹

Nishiya ve ark.'ı 206 olguluk çalışmalarında prognoz ile LVAİ'nin genişliği arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir.¹⁷⁰

Alexander-sefre ve ark.'nın 90 evre 1 endometrioid adenokarsinom vakasını içeren çalışmasında LVAİ tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.¹⁷¹

Panggid ve ark.'nın çalışmasında VKİ'si 25'in altında olan endometrioid adenokarsinomlu 138 vaka değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda histolojik grade, FIGO evresi ve LVAİ varlığının rekürrens gelişimini öngörmeye anlamlı değişkenler olduğu gösterilmiştir.¹⁷²

Cheewakriangkrai ve ark.'nın 190 vaka üzerinde yaptıkları multivaryant analizde histolojik grade ve LVAİ'nin rekürrens gelişimini öngörmeye bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁷

Mariani ve ark. evre I endometrium kanseri olan ve ekstrasfasiyal histerektomi yapılan 632 vakada vajinal rekürrens oluşumunu öngören faktörleri değerlendirmiş ve ortalama takip süresi 73 ay olarak belirlenmiştir. Vakaların % 19'u adjuvan radyoterapi almış. Hastaların % 2,9'unda 5 yıl içinde vajinal rekürrens gelişmiş. Radyoterapi alanlarda vajinal rekürrens gelişim oranı % 1,7 iken, almayanlarda % 3,0 olarak bulunmuştur. Vajinal rekürrens gelişiminde grade 3 histoloji varlığının bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna varılmış. Düşük grade histolojide rekürrens oranı % 2 iken, grade 3'te % 5'tir. Hastalar adjuvan radyoterapi almadığında, lenfovasküler alan invazyonu ve grade başlıca prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Her iki değişkenin yokluğunda rekürrens oranı % 2 iken, en az birinin varlığında rekürrens oranı % 11'e çıkmaktadır.¹⁷³

Kendi verilerimize baktığımızda rekürrens gösteren grubun % 86,9'unda LVAİ saptandı. Çalışmamızda LVAİ şiddetli ve orta düzey olarak sınıflandırılmadı. LVAİ olan her rekürren olguda eşlik eden AUST gözlemlendi. Çalışmamızda ki univaryant analizde, LVAİ varlığında rekürrens gelişme ihtimalinin 25 kat arttığı gösterildi. (OR 25,3, % 95 GA 8,1-78,8). Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, literatür ile benzer sonuçlara ulaşıldı (p=0,0001). Çalışmamız lenfovasküler alan invazyonu varlığının bağımsız bir prognostik olduğu destekleyecek multivaryant analizlere sahip olmasada rekürrens, lenfovasküler alan invazyonu ve yüksek grade histoloji varlığı arasındaki anlamlı ilişkiyi güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Tümör boyutu açısından bakıldığında, Schink ve ark.'ı 142 evre 1 endometrium kanserli olguyu tümör boyutu açısından değerlendirmişlerdir. Tümör boyutu 2 cm'nin altında olanlarda nodal tutulum % 4 iken, 2 cm üzeri olanlarda % 15 ve tümörün tüm kaviteyi doldurduğu vakalarda nodal tutulum % 35 bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım 2 cm altında olanlarda % 98, 2 cm ve üzeri olanlarda % 84 ve tüm kavite tutulumu olanlarda % 64 bulunmuştur. Bu veriler sonucunda tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır.⁸⁹

Shah ve ark.'nın çalışmasında 345 endometrium kanseri vakası cerrahi olarak tedavi edilmiş ve tümör boyutu ile rekürrens ve nodal metastaz arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2 cm'den küçük tümör varlığında nodal metastaz riski % 6,3 bulunurken, 2 cm'den büyük tümör varlığında nodal metastaz insidansı % 26,3 bulunmuştur. Univaryant analizde ekstrauterin hastalığı öngörme açısından *Odds Ratio* 1,4 (% 95 GA 1,2-1,6) olarak belirtilmiştir. Multivaryant analizde tümör boyutunun rekürrensi öngörmede anlamlı bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Sadece 8 cm ve üzeri tümörlerde iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada tümör boyutunun ekstrauterin hastalıkla ilişkisi olduğu, fakat rekürrensi ve ekstrauterin hastalık olasılığını öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır.⁸⁸

Çalışmamızda tümör boyutları 2 cm ve altı ile 2 cm üzeri olarak iki grupta incelenmiştir. Rekürrens olan vakalar değerlendirildiğinde % 43,4'ü 2 ve 2 cm altı, % 56,6'sı da 2 cm üzeri bulunmuştur. Yapılan univaryant analizde tümör boyutunun 2 cm üzeri olmasının rekürrens gelişme ihtimalini 6,4 kat arttırdığı gösterilmiştir (OR 6,4, % 95 GA 2,6-15,7). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır (p=0,0001). Çalışmamız multivaryant analiz içermediğinden tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşmak olası değildir, fakat tümör boyutu > 2 cm olduğunda rekürrens ve ekstrauterin hastalıkla anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır.

Geniş çaplı prospektif çalışmalar rekürrenslerin çoğunluğunun vajinal ve pelvik bölgede olduğunu göstermektedir.^{77,95,96} Berchuck ve ark.'nın 354 evre I ve II endometrium kanseri vakasını cerrahi sürveyans açısından değerlendirmiştir. 44 hastada rekürrens saptamışlardır. Yerleşim yerlerine göre ise 12 (% 27) izole vajinal tutulum, 12 (% 27) vajen veya abdomen tutulumu ile birlikte pelvik, 4 (% 10) izole akciğer

tutulumu, 13 (% 29) uzak tutulum ile pelvik/abdominal tutulum ve 3 (% 7) diğer uzak bölge tutulumu olarak sınıflandırmışlardır.¹¹⁴

Kendi vakalarımızda ki relapsların yüzde 62'si izole vajinal ve yüzde 29,2'si pelvik rekürrens olup, literatürde verilen tutulum yerleri oranları ile uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,0001).

Tümöral dokular tarafından myometriumun invaze edilmesi, derinliğin 1/2'nin üzerine çıktığı durumlarda lenfatik sisteme drenajı kolaylaştırdığından dolayı ekstrauterin yayılım ve nüks ihtimalini arttırmaktadır.¹⁷⁴

Meerwaldt ve arkadaşlarının 389 hasta üzerinde yaptıkları multivaryant analizde uzak metastazların gelişiminde evre, grade ve myometrial invazyon derinliğinin başlıca prognostik faktörler olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁵⁰

Mariani ve ark.'nın nod negatif evre I endometrial karsinomu olan 229 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada myometrial invazyon yüzdesi > veya = % 66 olan olgularda uzak ve nodal rekürrens ile ölüm riskinin arttığını göstermişlerdir.¹⁴⁶

Mariani ve ark.'nın diğer bir çalışmasında evre I endometrium kanseri olan ve ekstrasfasiyal histerektomi yapılan 632 vakada vajinal rekürrens oluşumunu öngören faktörleri değerlendirmişler ve myometrial invazyon derinliğinin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varmışlardır.¹⁷³

Lindauer ve ark. cerrahi olarak evrelenen endometrial adenokarsinomlu 153 vakada *tumor free-distance* (TFD) ile myometrial invazyon derinliğini prognostik değerleri açısından karşılaştırmışlardır. Myometrial invazyon derinliğini, endometrial-myometrial *junction* noktası ile myometrial invazyonun en derin noktası arası olarak, TFD'yi ise myometrial invazyonun en derin noktası ile uterus seroza arası olarak tanımlamışlardır. Myometrial kalınlık ortalama 0,5 cm, TFD 1,4 cm olarak bulunmuştur. TFD'nin hem univaryant hem de multivaryant analizlerde rekürrensi öngörmede etkili bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. TFD'nin 1 cm olduğunda sensitivite ve spesifitesinin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁵

Schwab ve ark.'nın çalışmasında 99 endometrial adenokarsinom vakasında TFD ve MİD'in (Myometrial İnvazyon Derinliği) prognostik değeri araştırılmıştır. TFD ve MİD önceki çalışmada olduğu gibi tanımlanmıştır. MİD'in ortalama değeri 0,6 cm, TFD'nin ortalama değeri 1,3 cm olarak bulunmuştur. Hastaların 77'si evre I, 11'i evre II ve kalan 11'i evre III'tür. Hastalar ortalama 2,7 yıllık takibe alınmıştır. 9 vakada

rekürrens gelişmiş ve 7 vaka ölmüştür. MİD'in rekürrensi öngörmede, hem MİD hem de TFD'nin ölümü öngörmede etkili bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer çalışmada olduğu gibi TFD'nin 1 cm olması halinde prediktif değerinin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁶

Kondalsamy-Chennakesavan ve ark.'nın 338 hastayı içeren çalışmasında TFD, MİD ve myometrial invazyon yüzdesi ile nodal metastaz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Myometrial invazyon yüzdesi, MİD'in myometrial kalınlığa bölünmesi ile bulunmuştur. Ortalama myometrial kalınlık 18,7 mm, ortalama MİD 6 mm ve TFD 10,3 mm olarak saptanmıştır. Univaryant analizde her üç parametreninde nodal tutulum ile ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir. Multivaryant analizde tek başına MİD'in bağımsız faktör olarak nodal tutulumu öngörmede anlamlı olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁷

Çalışmamızda ki TFD, MİD ve myometrial invazyon yüzdesi tanımları yukarıda bahsedilen yayınlar ile benzerdir. Kendi verilerimiz incelendiğinde rekürrens olmayan grupta ortalama myometrial invazyon derinliği 4,2 mm, TFD 15,0 mm, myometrial kalınlık 20,3 mm ve myometrial invazyon yüzdesi 20,9 olarak bulunurken, rekürrens olan grupta myometrial invazyon derinliği 5,1 mm, TFD 9,4 mm, myometrial kalınlık 14,5 mm ve myometrial invazyon yüzdesi 35,8 olarak bulunmuştur.

Literatürde değinildiği gibi TFD mesafesi rekürrens gelişen olgularda 1 cm'e yakın ve myometrial invazyon derinliği artmış olarak bulunmuştur. Verilerimiz univaryant analiz olmakla beraber, literatürde vurgulandığı gibi rekürrens gelişimini öngörmede değişkenlerimizin etkili birer prognostik faktör olduklarını desteklemektedir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı ve literatür ile uyumludur (p=0,0001).

Diğer bir tartışma konusu da erken evre endometrium kanserinde değişik tedavi yaklaşımlarının maliyet analizleridir. Barnes ve arkadaşları 3 değişik tedavi modalitesinin hipotetik karşılaştırmasını yapmışlardır: rutin evreleme, TH/BSO sonrası klinikopatolojik risk faktörlerine göre seçilenlerde adjuvan radyoterapi uygulaması ve frozen sonrası evreleme uygulaması. Erken evre endometrium kanseri yönetiminde en az maliyetin rutin evreleme seçimi ile olduğu sonucuna varmışlardır. Bu yaklaşımla frozen maliyeti azalacak, az ve seçilmiş hasta grubuna radyoterapi verilecek,

radyoterapi modalitesi olarak brakiterapi daha çok kullanılacak ve böylece potansiyel toksisite de azalmış olacaktır.¹⁷⁸

Çalışmamızda erken evre endometrium kanserli vakalarda yukarıda belirtilen tedavi modalitelerinin hepsi uygun hasta gruplarında uygulanmıştır. Preoperatif endometrial örnekleme sonucu yüksek grade histolojiye sahip hastalara rutin evreleme yapılmıştır. Preoperatif ve perioperatif değerlendirme sonucu herhangi bir risk faktörü saptanmayan fakat final klinikopatolojik inceleme sonucu orta-yüksek risk grubuna giren hastalar adjuvan tedavi açısından değerlendirilmiştir. Perioperatif histerektomi materyalinin makroskopik incelenmesinde şüphelenilen vakalarda frozen çalışılmış ve sonucuna göre uygun endikasyon varlığında evreleme cerrahisi yapılmıştır. Çalışmamızda maliyet analizleri kapsam alanına girmemesi nedeniyle elimizde herhangi bir istatistiksel veri olmasada görüşümüz erken evre endometrial kanserlerin yönetiminde hasta merkezli yaklaşımın esas alınmasıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında 1988-FIGO evreleme sistemine göre evre 1A ve 1B, 2009-FIGO evreleme sistemine göre evre 1a olan erken evre endometrium karsinomu vakaları değerlendirmeye alınmıştır. Erken evre endometrium kanserinde rekürrens gelişimini öngören prognostik faktörler, rekürrens olan ve olmayan gruplar içerisinde karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Karşılaştırılan parametreler yaş, parite, yapısal grade, histopatolojik tip, alt uterin segment tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, rekürrens yeri, myometrial invazyon derinliği, myometrial kalınlık, myometrial invazyon yüzdesi ve *tumor free-distance*'a ait aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Rekürrens gösteren grup içerisinde yaş ortalaması 60'ın üzerindedir. Rekürrens göstermeyen grubun çoğunluğu ise 50-60 yaş aralığındadır. Yaş arttıkça rekürrens riski artmaktadır. Her iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

2. Rekürrens olan grupta ortalama doğum sayısı 1,9 olarak bulunurken, rekürrens olmayan grupta 3,7 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$).

3. Grade 3 histolojiye sahip vakaların hepsi rekürrens gösteren olgular içerisinde. Grade 1 histoloji gösteren olguların hepsi ise rekürrens göstermeyen grup içerisinde. Tümörün histolojik grade'i arttıkça rekürrens olasılığı artmaktadır. Her iki grup bu açıdan karşılaştırıldığında değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

4. Endometrioid adenokarsinom, skuamöz diferansiasyon gösteren histopatolojiye sahip vakalarda rekürrens oranı artmış olarak gözlenmiştir. Müsinöz adenokarsinom içeren vakalarda ise rekürrens gözlenmemiştir. Papiller seröz ve şeffaf hücreli komponent içeren vakaların hepsi rekürren endometrial karsinomlardır. Endometrioid histoloji dışında kalan vakalarda p değeri $< 0,05$ olsada vaka sayısının az olması nedeniyle istatistiksel bir yorum yapılamamıştır. Bunun için daha geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır.

5. Alt uterin segment tutulumu univaryant analizle değerlendirildiğinde rekürrens ile arasında anlamlı bir ilişki çıkmaktadır ($p=0,0001$). AUST olan bütün rekürrens gösteren olgularda eşlik eden lenfovasküler alan tutulumu mevcuttur. Fakat AUST'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermek için multivaryant analizlere ihtiyaç vardır.

6. Lenfovasküler alan invazyonu tutulumu rekürrens gösteren grubun yüzde 86,9'unda alt uterin segment tutulumu ile birlikte saptanmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında elde edilen verilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmaktadır ($p=0,0001$).

7. Tümör boyutu 2 cm ve altı ile 2 cm üstü olarak sınıflandırılırken, rekürrens gösteren olgularda tümör boyutunun 2 cm üzeri olmasının rekürrens gelişme ihtimalini 6,4 kat arttırdığı gösterilmiştir (OR 6,4, % 95 GA 2,6-15,7). Tümör boyutu ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,0001$).

8. Ortalama myometrial invazyon derinliği rekürrens olan grupta 5,1 mm iken, rekürrens olmayan grupta 4,2 mm olarak belirlenmiştir. Myometrial invazyon derinliği arttıkça rekürrens artmaktadır. Her iki grup karşılatırıldığında bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

9. Ortalama myometrial kalınlık rekürrens olan grupta 14,5 mm iken, rekürrens olmayan grupta 20,3 mm olarak belirlenmiştir. Buna göre myometrial kalınlık ile rekürrens gelişimi arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Her iki grup karşılaştırıldığında değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmaktadır ($p=0,0001$).

11. Myometrial invazyon yüzdesi rekürrens olan grup için ortalama % 35,8 iken, rekürrens olmayan grup için ortalama % 20,9 olarak bulunmuştur. Myometrial invazyon yüzdesi ile rekürrens gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0,0001$).

12. TFD rekürrens gösteren grupta ortalama 9,4 mm iken, rekürrens olmayanlarda 16,3 mm bulunmuştur. TFD ile rekürrens arasında ters orantılı bir ilişki mevcuttur. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttur ($p=0,0001$).

13. Rekürrens gösteren grupta % 62,5 oranıyla en sık izole vajinal rekürrensler saptandı ($p=0,0001$).

Endometrium kanserinde ileri yaş, kötü histolojik diferansiasyon, derin myometrial invazyon, non-endometrioid histoloji, lenfovasküler alan invazyonu varlığı ve alt uterin segment tutulumu rekürrens gelişimini ve sağkalım sürelerini etkileyen başlıca prognostik göstergelerdir. Bunların yanında günümüzde protoonkogenler, proliferasyon belirleyicileri, endometrial proteinler, enzimler ve angiogenezis konularında pek çok çalışma yürütülmesine rağmen, bunların klinik kullanımları tartışmalıdır. Her ne kadar bunların bazıları prognostik önem gösterse de, rutin değerlendirmeye katacakları ek bilgi hala belirsiz görünmektedir. Erken evre endometrial kanserlerde rekürrensi öngören prognostik faktörler hakkındaki bilgi birikiminin artışı ve bunların etkili analizi, rekürrenslerin önlenmesi için uygun tedavi modalitelerinin seçiminde hekimlere yardımcı olacaktır. Risk gruplarının tanımlanması ile gereksiz adjuvan tedaviden kaçınılması, erken evre endometrial kanserli hastalarda hem prognozun iyileştirilmesine hem de maliyet analizlerine olumlu katkı yapacaktır. Çalışmamızın univaryant analizlere dayanması nedeniyle rekürrens için prediktif değeri olan faktörlerin bağımsız birer değişken olup olmadığı konusunda bir çıkarımda bulunulamamıştır. Fakat verilerimiz, klinik olarak önem arz eden prognostik faktörler ile rekürrens gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Erken evre endometrium kanserlerinde rekürrensi belirleyen prognostik faktörlerde ortak konsensüs oluşabilmesi için moleküler mekanizmaları da içine alan geniş çaplı, randomize, prospektif multivaryant analizlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.** Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* **2011** Mar-Apr;61(2):133-4
2. **Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S.** Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* **2003** Oct;83 Suppl 1:79-118
3. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-7179/kanser-istatistikleri.html?vurgu=kanser+istatistikleri>
Erişim tarihi: 10.11.2011.
4. **Yap OW, Matthews RP.** Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus. *J Natl Med Assoc* **2006** Dec;98(12):1930-3
5. <http://seer.cancer.gov/faststats/sites.php?stat=Incidence&site=Corpus+and+Uterus>.
Erişim tarihi: 01.11.2011.
6. **Woodruff JD, Pickar JH.** Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* **1994** May;170(5 Pt 1):1213-23
7. **Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Chen C, Weiss NS.** Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* **2007** Aug;197(2):139.e1-7.
8. **Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A.** Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* **2004** Jan 20;108(3):425-32
9. **Cohen I.** Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* **2004** Aug;94(2):256-66
10. **Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshimoto M, Kasumi F.** The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* **1998** May 1;82(9):1698-703
11. **Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO.** Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* **2004** Feb 10;108(4):613-9
12. **Renehan 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* **2008** Feb 16;371(9612):569-78
13. **Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM.** Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* **2008** Aug 5;99(3):434-41
14. **Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE.** Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* **2009** Jul;114(1):121-7
15. **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. *Int J Cancer* **1998** Jun 10;76(6):784-6

16. Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lü S, Chen X, Lü B. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol* **2010** Apr;117(1):41-6
17. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* **2009** Apr;10(4):400-8
18. Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, Aaltonen L, Petersen G, Porteous M, Carothers A. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. *Br J Cancer* **2000** Dec;83(12):1643-5
19. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF, Groben PA, Fowler WC Jr, Van Le L. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* **2004** Jul;94(1):208-11.
20. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* **2002** Sep 18;94(18):1358-65.
21. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch HT, Friedman E, Sun P, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* **2007** Jan;104(1):7-10
22. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, Pettinger M, Lane DS, Lessin L, Yasmeen S, Singh B, Khandekar J, Shikany JM, Satterfield S, Chlebowski RT. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* **2007** Oct 17;99(20):1534-43
23. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* **2004** Jul;82(1):145-8
24. Loerbroeks A, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* **2007** Jun;18(5):551-60
25. Setiawan VW, Monroe KR, Goodman MT, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Alcohol consumption and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* **2008** Feb 1;122(3):634-8
26. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, Tavani A. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* **2009** Feb;200(2):130-5
27. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* **2009** Dec;201(6):605.e1-8
28. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* **2010** Nov;19(6):428-30
29. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* **2008** Jun;121(6):501-508.
30. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* **2006** Aug 7;95(3):385-9
31. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* **2006** Nov 1;119(9):2142-7

32. **Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ.** Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* **2002** Apr;186(4):651-7
33. **Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Linseisen J, Rohrmann S, Pischon T, Schulz M, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Mendez M, Arguelles MV, Garcia CM, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Pala V, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Monninkhof E, Berglund G, Manjer J, Slimani N, Ferrari P, Kaaks R, Riboli E.** Physical activity and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* **2007** Jul 15;121(2):347-55
34. **Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Rabbitt C, Chi DS, Soslow RA, Abu-Rustum NR.** Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol* **2010** Mar;202(3):278.e1-6. Epub 2009 Dec 22.
35. **Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, Tarlatzis BC.** A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril* **2010** Dec;94(7):2720-5
36. **Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH.** Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* **2008** Mar;108(3):486-92
37. **Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R.** ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* **2002** Dec 25;96(6):338-43
38. **Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY.** Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* **2002** Jul;86(1):28-33
39. **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* **1985** Jul 15;56(2):403-12
40. **Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG.** Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* **2006** Feb 15;106(4):804-11
41. **Mutter GL.** Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* **2000** Mar;76(3):287-90.
42. **Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P.** Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* **2001** Jul;25(7):930-5
43. **Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL.** Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* **2005** Mar;18(3):324-30
44. **Tavassoli FA, Devilee P.** *Tumours of the uterine corpus.* In: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Germany:IARCPress, : 217-257, **2003**

45. **Hecht JL, Mutter GL.** Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* **2006**; 24:4783-91
46. **Zhou XC, Dowdy SC, Podratz KC, Jiang SW.** Epigenetic considerations for endometrial cancer prevention, diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol* **2007** Oct;107(1):143-53
47. **Zheng W, Schwartz PE.** Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. *Gynecol Oncol* **2005** Mar;96(3):579-82
48. **Zheng W, Liang SX, Yi X, Ulukus EC, Davis JR, Chambers SK.** Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* **2007** Jan;26(1):38-52
49. **Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, Chambers SK, Zheng W.** Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* **2006** Dec;30(12):1519-30
50. **Lewin SN, Wright JD.** Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer. *Obstet Gynecol* **2011** May;117(5):1226
51. **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. *Gynecol Oncol* **1991** Jan;40(1):55-65
52. **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. *Obstet Gynecol* **1984** Jun;63(6):825- 32
53. **Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, Levine DA, Chi DS, Barakat RR, Iasonos A.** A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* **2010** Mar;116(3):399-403
54. **Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr, Numnum TM, Zhang Y, Soong SJ, Austin JM Jr, Partridge EE, Kilgore LC, Alvarez RD.** Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol* **2002** Feb;84(2):194-200
55. **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** Mar 15;77(6):1115-21
56. **O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M.** Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG* **2009** Jun;116(7):991-4
57. **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. *Gynecol Oncol* **2005** Dec;99(3):564-7
58. **Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS.** Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* **1987** Aug;70(2):216-9
59. **Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR.** Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* **2003** Dec 1;98(11):2368-77

60. **Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP.** Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* **2000** Oct;79(1):79-85
61. **Schimp VL, Ali-Fehmi R, Solomon LA, Hammoud A, Pansare V, Morris RT, Munkarah AR.** The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level? *Gynecol Oncol* **2006** Sep;102(3):440-6
62. **Zhang MM, Cheung MK, Osann K, Lee MM, Lin Gomez SS, Whittemore AS, Husain A, Teng NN, Chan JK.** Improved survival of Asians with corpus cancer compared with whites: an analysis of underlying factors. *Obstet Gynecol* **2006** Feb;107(2 Pt 1):329-35
63. **Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ.** Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* **2009** Oct;115(1):18-25
64. **Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, Mutch DG, Zigelboim I.** Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* **2011** May;18(5):1419-24
65. **Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P.** The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol* **2007** Apr;105(1):55-8
66. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
Erişim tarihi: 10.11.2011
67. **Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC.** Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* **2004** Mar; 92(3):833-8
68. **Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehoul J.** Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2010** Apr; 149(2):199-203
69. **Nomura H, Aoki D, Suzuki N, Susumu N, Suzuki A, Tamada Y, Kataoka F, Higashiguchi A, Ezawa S, Nozawa S.** Analysis of clinico- pathologic factors predicting para-aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2006** Mar-Apr; 16 (2):799-804
70. **Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS.** A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* **2008** May 5;8:8
71. **Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Daraï E.** Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* **2011** May;12(5):469-76
72. **Disaia PJ.** Predicting parametrial involvement in endometrial cancer: is this the end for radical hysterectomies in stage II endometrial cancers? *Obstet Gynecol* **2010** Nov;116(5):1016-7
73. **Watanabe Y, Satou T, Nakai H, Etoh T, Dote K, Fujinami N, Hoshiai H.** Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* **2010** Nov;116(5):1027-34
74. **Zigelboim I, Schmidt AP, Gao F, Thaker PH, Powell MA, Rader JS, Gibb RK, Mutch DG, Goodfellow PJ.** ATR mutation in endometrioid endometrial cancer is associated with poor clinical outcomes. *J Clin Oncol* **2009** Jul 1;27(19):3091-6
75. **Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW.** Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* **1994** Apr;53(1):84-92

76. **Peiró G, Mayr D, Hillemanns P, Löhrs U, Diebold J.** Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Mod Pathol* **2004** Mar;17(3):227-87
77. **Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG;** Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2004** Mar;92(3):744-51
78. **Höckel M, Dornhöfer N.** Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* **2009** Jan 10;373(9658):97-9
79. **Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T.** The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2002** Sep-Oct;12(5):448-53.
80. **Franchi M, Ghezzi F, Melpignano M, Cherchi PL, Scarabelli C, Apolloni C, Zanaboni F.** Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2000** Mar;76(3):357-61
81. **Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, Sliutz G, Leodolter S, Kucera H, Breiteneker G.** Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* **2000** ;49(1):62-6
82. **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** Jan 10;373(9658):125-36
83. **Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H.** Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* **2010** Oct;119(1):60-4
84. **Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A.** Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2008** Dec;111(3):418-24
85. **Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A.** Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* **2010** Aug;11(8):772-80
86. **Palomba S, Falbo A, Mocciaro R, Russo T, Zullo F.** Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol* **2009** Feb;112(2):415-21
87. **Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK.** Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* **2009** Nov 10;27(32):5331-6
88. **Fanning J, Hossler C.** Laparoscopic conversion rate for uterine cancer surgical staging. *Obstet Gynecol* **2010** Dec;116(6):1354-7

89. **Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC.** Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* **2008** Apr;109(1):11-8
90. **Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A.** Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol* **2005** Apr;97(1):4-9.
91. **Gaia G, Holloway RW, Santoro L, Ahmad S, Di Silverio E, Spinillo A.** Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstet Gynecol* **2010** Dec;116(6):1422-31
92. **Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G.** Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* **2005** Feb;96(2):362-7
93. **Röper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, Thamm R, Jacob V, Hölzel D, Schmalfeldt B, Kiechle-Bahat M, Höss C, Molls M.** Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* **2007** Dec;107(3):541-8. Epub 2007 Sep 20
94. **Nag S, Erickson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G.** The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000** Oct 1;48(3):779-90
95. **Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M.** Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* **2000** Apr 22;355(9213):1404-11
96. **Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfort Kroese MC, Beerman H, van Lent M.** Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* **2004** Apr 1;22(7):1234-41
97. **ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W.** Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* **2009** Jan 10;373(9658):137-46
98. **Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group.** Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* **2010** Mar 6;375(9717):816-23
99. **McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, Odunsi K, Rodabaugh K, Singhal P, Lele S, Jaggernauth W.** Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol* **2010** Mar;116(3):404-7
100. **Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR.** Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005** May 1;62(1):111-7

101. **Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, Edwards RP, Kelley JL.** Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity-modulated radiation therapy. *Gynecol Oncol* **2006** Aug;102(2):195-9
102. **Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, Kline R, Burger RA, Goodman A, Burks RT.** Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **2004** Jun 1;22(11):2159-66
103. **Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, Lee R, Spirtos NM.** Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol* **2010** Dec;119(3):538-42
104. **Sovak MA, Hensley ML, Dupont J, Ishill N, Alektiar KM, Abu-Rustum N, Barakat R, Chi DS, Sabbatini P, Spriggs DR, Aghajanian C.** Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. *Gynecol Oncol* **2006** Nov;103(2):451-7
105. **Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study.** Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **2006** Jan 1;24(1):36-44
106. **Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group.** Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2008** Jan;108(1):226-33
107. **Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R.** Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* **2006** Aug 7;95(3):266-71
108. **Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF Jr.** The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* **1996** Oct;63(1):34-9
109. **Schmid S, Hsu IC, Hu JM, Sherman AE, Osann K, Kapp DS, Chan JK.** Adjuvant radiation therapy in stage III node-positive uterine cancer. *Gynecol Oncol* **2009** Nov;115(2):239-43
110. **Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, De Oliveira CF, De Pont Christensen R, Sorbe B, Lundgren C, Salmi T, Andersson H, Reed NS.** A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), **2007**: 5503
111. **Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G.** Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* **2010** Sep;46(13):2422-31
112. **Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, Downs LS Jr, Judson PL, Carson LF, Jonson AL, Dusenbery K, Vogel RI, Boente MP, Argenta PA.** A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2011** Apr;121(1):112-7

113. **Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T;** Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* **2006** Jun;101(3):520-9
114. **Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R, Robboy S, Clarke-Pearson DL.** Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* **1995** Oct;59(1):20-4
115. **Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC.** Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* **2003** May;89(2):236-42
116. **Huh WK, Straughn JM Jr, Mariani A, Podratz KC, Havrilesky LJ, Alvarez-Secord A, Gold MA, McMeekin DS, Modesitt S, Cooper AL, Powell MA, Mutch DG, Nag S, Alvarez RD, Cohn DE.** Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer* **2007** Jul-Aug;17(4):886-9
117. **Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF.** Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* **2005** Oct;99(1):153-9
118. **Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, Haddock MG, Petersen IA, Sim FH, Podratz KC.** Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* **2006** May;101(2):280-6
119. **Wylie J, Irwin C, Pintilie M, Levin W, Manchul L, Milosevic M, Fyles A.** Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2000** Apr;77(1):66-72
120. **Nag S, Yacoub S, Copeland LJ, Fowler JM.** Interstitial brachytherapy for salvage treatment of vaginal recurrences in previously unirradiated endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002** Nov 15;54(4):1153-9
121. **Barlin JN, Puri I, Bristow RE.** Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* **2010** Jul;118(1):14-8
122. **Decruze SB, Green JA.** Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* **2007** Sep-Oct;17(5):964-78
123. **Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R.** Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2011** Jun 15;(6):CD001040
124. **Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J.** Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2001** Jan 15;19(2):364-7
125. **McMeekin DS, Gordon A, Fowler J, Melemed A, Buller R, Burke T, Bloss J, Sabbatini P.** A phase II trial of arzoxifene, a selective estrogen response modulator, in patients with recurrent or advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2003** Jul;90(1):64-9
126. **Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC.** Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2011** Feb;120(2):185-8
127. **Herzog TJ.** What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* **2004** Jan;92(1):1-3

128. **Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, Stanimir G, Carey M, Chapman W, Latta E, Sidhu K, Powers J, Walsh W, Fyles A.** The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* **2004** Jul-Aug;14(4):650-8
129. **Asbury RF, Brunetto VL, Lee RB, Reid G, Rocereto TF; Gynecologic Oncology Group.** Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* **2002** Dec;25(6):557-60
130. **Carey MS, Gawlik C, Fung-Kee-Fung M, Chambers A, Oliver T;** Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2006** Apr;101(1):158-67
131. **Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, Pectasides E, Sykiotis C, Koumarianou A, Psyrri A, Gaglia A, Kassanos D, Gouveris P, Panayiotidis J, Fountzilas G, Economopoulos T.** Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2008** May;109(2):250-4
132. **Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF.** Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2003** Mar;88(3):277-81
133. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883116>
Erişim tarihi: 10.11.2011
134. **Vaidya AP, Littell R, Krasner C, Duska LR.** Treatment of uterine papillary serous carcinoma with platinum-based chemotherapy and paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer* **2006** Jan-Feb;16 Suppl 1:267-72.
135. **McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, Gallion HH, Fleming GF, Rodgers WH .**The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2007** Jul;106(1):16-22.
136. **Grushko TA, Filiaci VL, Mundt AJ, Ridderstråle K, Olopade OI, Fleming GF;** Gynecologic Oncology Group. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **2008** Jan;108(1):3-9
137. **Santin AD, Bellone S, Roman JJ, McKenney JK, Pecorelli S.** Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int J Gynaecol Obstet* **2008** Aug;102(2):128-3
138. **Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS;** Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* **2006** Feb 1;24(4):587-92
139. **Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lu KH.** Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* **2004** Aug;94(2):456-62
140. **Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I.** Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* **2005** Oct;106(4):693-9.
141. **Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, Seufert R, Koelbl H.** Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* **2006** Dec;103(3):1109-21

142. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* **2007** Jul 1;25(19):2798-803.
143. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, Weiser A, Ben-Baruch G, Dor J. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* **2007** Dec;88(6):1562-7
144. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* **1985** Apr 15;151(8):1009-15
145. Descamps P, Calais G, Moire C, Bertrand P, Castiel M, Le Floch O, Lansac J, Body G. Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol* **1997** 64(1):54-8
146. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* **2002**;87(3):274
147. Sartori E, Laface B, Gadducci A, Maggino T, Zola P, Landoni F, Zanagnolo V. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* **2003**;13(4):458-65
148. Zusterzeel PL, Bekkers RL, Hendriks JC, Neesham DN, Rome RM, Quinn MA. Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2008**;87(2):240-6
149. Kuten A, Grigsby PW, Perez CA, Fineberg B, Garcia DM, Simpson JR. Results of radiotherapy in recurrent endometrial carcinoma: a retrospective analysis of 51 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1989**;17(1):29-34
150. Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, van Putten WL, Tjokkrowardojo AJ, Koper PC. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapytailored to prognostic factors. *Int J Radiat Oncol BiolPhys* **1990**;18(2):299-304
151. Carey MS, O'Connell GJ, Johanson CR, Goodyear MD, Murphy KJ, Daya DM, Schepansky A, Peloquin A, Lumsden BJ. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective postoperative radiation in patients with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* **1995**;57(2):138-44
152. Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM. Which prognostic factors influence the outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1997**;39(2):413-8
153. Kwon JS, Carey MS, Cook EF, Qiu F, Paszat L. Patterns of practice and outcomes in intermediate- and high-risk stage I and II endometrial cancer: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* **2007**;17(2):433-40
154. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1992**;22(5):905-11
155. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* **1992** Jan 15;69(2):488-95

156. **Demopoulos RI, Dubin N, Noumoff J, Blaustein A, Sommers GM.** Prognostic significance of squamous differentiation in stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* **1986** Aug;68(2):245-50
157. **Melhem MF, Tobon H.** Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* **1987**;6(4):347-55
158. **Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P.** Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* **2004** Dec;95(3):593-6
159. **Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR.** An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* **2000** May-Jun;20(3B):1977-84
160. **Esselen KM, Boruta DM, Del Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB.** Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer* **2011** Aug;21(6):1078-83
161. **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 Suppl):2035-41
162. **Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M.** Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* **1989**;8:26-35
163. **Phelan C, Montag AG, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Mundt AJ.** Outcome and management of pathological stage I endometrial carcinoma patients with involvement of the lower uterine segment. *Gynecol Oncol* **2001**;83:513-7
164. **Lavie O, Uriev L, Gdalevich M, Barak F, Peer G, Auslender R, Anteby E, Gerner O.** The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer* **2008** Sep-Oct;18(5):1079-83
165. **Gerner O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, Levy T, Anteby EY, Lavie O.** Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* **2009** Aug;35(8):865-9
166. **Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, Boezen HM, van der Zee AG, Nijman HW.** Lymphovascular space involvement: An independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2005** Mar;96(3):799-804
167. **Cheewakriangkrai C, Panggid K, Siriaungkul S, Khunamornpong S, Suprasert P, Srisomboon J.** Lymphovascular space invasion as a prognostic determinant in uterine cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* **2007** Jul-Sep;8(3):363-6
168. **Gerner O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, Anteby E, Lavie O.** Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: Results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* **2007** Jun;33(5):644-7
169. **Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, Iwasaka T, Kawarabayashi T, Sugimori H, Mori M.** The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer* **1999** Nov 15;86(10):2090-7

170. **Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, Ebina Y, Furuya M, Oikawa M, Yamamoto R, Fujino T, Fujimoto S.** Cox multivariated regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of uterine corpus who underwent thorough surgical staging. *Int J Cancer* **1998** Oct 23;79(5):521-5
171. **Alexander-Sefre F, Singh N, Ayhan A, Thomas JM, Jacobs IJ.** Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular invasion in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2004** Feb;92(2):653-9
172. **Panggid K, Cheewakriangkrai C, Khunamornpong S, Siriaunkgul S.** Factors related to recurrence in non-obese women with endometrial endometrioid adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* **2010** Oct;36(5):1044-8
173. **Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC.** Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2005**;97(3):820-7
174. **Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H.** Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* **1994** Dec;84(6):979-82
175. **Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, Copeland LJ, Eaton LA, Ramirez NC, Cohn DE.** Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2003** Dec;91(3):547-51
176. **Schwab KV, O'Malley DM, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE.** Prospective evaluation of prognostic significance of the tumor-free distance from uterine serosa in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* **2009** Jan;112(1):146-9
177. **Kondalsamy-Chennakesavan S, van Vugt S, Sanday K, Nicklin J, Land R, Perrin L, Crandon A, Obermair A.** Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors for lymph node metastases in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2010** Oct;20(7):1217-21
178. **Barnes MN, Roland PY, Straughn M, Kilgore LC, Alvarez RD, Partridge EE.** A comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact. *Gynecol Oncol* **1999** Sep;74(3):443-7

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selim MISIRLIOĞLU
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.12.1982 / Antakya
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Sümerler Mah. 11. Sokak 8/1 Levent Apt.
Antakya/HATAY
Telefon : 0 (505) 909 85 74
E. mail : misirlioglu1982@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-2006
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce