



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM
SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA YER ALAN ENDOMETRİUM KANSER
HASTALARINDA REKÜRRENSİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN TANIMLANMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZGE YÜCEL ÇELİK

ANKARA
TEMMUZ 2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM SAĞLIK

UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

**GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA YER ALAN ENDOMETRİUM KANSER
HASTALARINDA REKÜRRENSİ VE SAĞ KALIMI ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN TANIMLANMASI**

Dr. ÖZGE YÜCEL ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Taner TURAN

ANKARA 2017

TEŞEKKÜRLER

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Başhekimimiz Doç.
Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN'e;

Asistanlık eğitimim sürecinde hekimlik ve hayat adına bana emeği geçen
başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ahmet Taner TURAN olmak üzere Prof. Dr.
Berna DİLBAZ'a, Prof. Dr. Salim ERKAYA'ya, Prof. Dr. Serdar DİLBAZ, Doç.
Dr. Berfu DEMİR'e, Doç. Dr. Fulya KAYIKÇIOğLU'na, Doç. Dr. Saynur
YILMAZ'a, Doç. Dr. Sevgi KOÇ'a, Doç. Dr. şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ'a,
Doç. Dr. Aykan YÜCEL'e, Doç. Dr. Metin ALTAY'a, Doç. Dr. Nurettin
BORAN'a, Doç. Dr. Ömer KANDEMİR, Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ'a, Doç.
Dr. Serdar YALVAÇ'a,

Tez döneminde yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Günsu KİMYON'a ve
tüm uzman abi, ablalarıma;

Değerli asistan, ebe ve hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline;

En büyük şansım olan aileme, turnam, eşim Burak ÇELİK'e ve umudum,
kızım Güneş ÇELİK'e;

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri.....	4
2.3. Endometrium Kanseri Semptom.....	8
2.4. Tarama.....	9
2.5. Tanı.....	9
2.6. EK Patofizyolojisi ve Klinikopatolojik Sınıflanması.....	11
2.7. EK Yayılım Yolları.....	13
2.8. Endometrium Kanseri Patoloji.....	14
2.9. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	16
2.10. Evreleme.....	17
2.11. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler.....	18
2.12. Tedavi.....	23
2.13. Rekürrens Hastalık.....	26
2.14. Geriatrik Hasta.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	32
Rekürrens ve Sağ Kalım.....	36
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	60
7. ÖZET.....	61
8. ABSTRACT.....	63
9. KAYNAKLAR.....	65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

EK	: Endometrium Kanseri
LVAİ	: Lenfovasküler Saha İnvazyonu
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
HSK	: Halk Sağlığı Kurumu
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
NCI-SEER	: National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
SHBG	: Sex Hormon Binding Globulin
IGF	: Insulin-like Growth Factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
IGFBP	: IGF-Binding Proteins (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein)
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
HNPCC	: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
BRCA	: Breast Cancer Antigene (Meme kanseri antijeni)
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog (Fosfataz ve Tensin Homolog)
CA-125	: Cancer Antijen -125
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
D&C	: Dilatasyon & Küretaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
WHO	: World Health Organization
EIN	: Endometrioid İnterepitelyal Neoplazi
PIK3CA	: Phosphatidylinositol 3-Kinase Katalytic Alpha (Fosfatidilinositol 3 Kinaz Katalitik Alfa)
K-Ras	: Kirsten Ras Sarcoma Viral Onkogen (Kırşten Sıçan Sarkoma 2 Viral Onkogen Homoloğu)

PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi
GOG	: Gynecologic Oncology Group (Jinekolojik Onkoloji Grubu)
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
HER2 (HER-2/neu, c-erb-B2)	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2)
Mİ	: Myometrial İnvazyon
LVAİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyon
BSO	: Bilateral Salfingo-Oferektomi
TUEK	: Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	GLOBOCAN 2012 kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser	4
Tablo 2.2.	2015 WHO Endometrial hiperplazi sınıflandırılması	12
Tablo 2.3.	Endometrium kanserinin klinikopatolojik tipleri	13
Tablo 2.4.	WHO 2003 Endometrium kanserinin histolojik sınıflaması	15
Tablo 2.5.	2009 FIGO Endometrium kanseri evrelemesi	18
Tablo 2.6.	2001 FIGO yıllık raporu (Histolojik tip sağ kalım ilişkisi)	20
Tablo 2.7.	Endometrium kanseri risk grupları	24
Tablo 4.1.	Hastaların klinik, patolojik ve cerrahi özellikleri	33
Tablo 4.2.	Endometrium kanserinde uygulanan adjuvan tedavi şekilleri	34
Tablo 4.3.	Yaş gruplarına göre klinik ve demografik özellikler	35
Tablo 4.4.	Histolojik tip ile yaş dağılımı arasındaki ilişki	35
Tablo 4.5.	Yaş gruplarına göre cerrahi ve patolojik özellikler	36
Tablo 4.6.	Rekürrens gelişen hastalarda rekürrens bölgelerinin dağılımı	38
Tablo 4.7.	Rekürrenste uygulanan tedavi seçeneklerinin dağılımı	38
Tablo 4.8.	Hastalara ait klinik ve demografik özellikleriyle rekürrens arasındaki ilişki	39
Tablo 4.9.	Histolojik tip ve evre ile rekürrens arasındaki ilişki	40
Tablo 4.10.	Cerrahi ve patolojik özellikleri ile rekürrens arasındaki ilişki	41
Tablo 4.11.	Prognostik faktörlerin 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ile ilişkisi	43
Tablo 4.12.	Hastalara ait demografik ve klinik özellikler ile ölüm arasındaki ilişki	45
Tablo 4.13.	Histolojik tip ve evre ile ölüm arasındaki ilişki	46
Tablo 4.14.	Cerrahi ve patolojik özellikleri ile ölüm arasındaki ilişki	47
Tablo 4.15.	Prognostik faktörlerin 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları ile ilişkisi	49
Tablo 4.16.	Endometrioid tip EK cerrahi ve patolojik özellikleri ile rekürrens ilişkisi	51
Tablo 4.17.	Endometrioid tip EK cerrahi ve patolojik özellikleri ile ölüm ilişkisi	52
Tablo 4. 18.	Rekürrens ve ölüm olasılığını belirleyen bağımsız prognostik faktörler multivaryant analizi	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Türkiye HSK 2010-2014, kadınlarda kanser dağılımları.....	3
Şekil 4.1. Progresyonsuz sağ kalım	37
Şekil 4.2. Histolojik tipe göre progresyonsuz sağ kalım dağılımı	42
Şekil 4.3. Kanser spesifik sağ kalım	44
Şekil 4.4. Histolojik tipe göre kanser spesifik sağ kalım dağılımı.....	48
Şekil 4.5. Grade ve hastalarda progresyonsuz sağ kalım	54
Şekil 4.6. Grade ve hastalarda kanser spesifik sağ kalım	54
Şekil 4.7. CA-125 düzeyi ve progresyonsuz sağ kalım	55
Şekil 4.8. CA-125 düzeyi ve kanser-spesifik sağ kalım	55

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri (EK) kadın genital sistemin en sık görülen kanseridir [1]. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre EK Türkiye'de meme, tiroid, kolorektal kanserlerinden sonra kadınlarda en sık görülen 4. kanserdir [2].

EK için risk faktörleri yaş, nulliparite, karşılanmamış endojen ve ekzojen östrojen, tamoksifen kullanımı, diyabet, obezite, erken menarş, geç menopoz ve Lynch Sendromu gibi genetik faktörlerdir. Hastalarının %90'ı anormal uterin kanama şikâyeti ile başvurur ve sadece %5'i asemptomatiktir.

EK için standart bir tarama metodu yoktur; fakat EK açısından yüksek riskli gruplar belirlenebilir. Tanı endometrial örnekleme ile konulur. Birinci basamakta uygun hastaya yüksek sensitif bir yöntem olan pipelle örneklem yapılmalıdır [3].

EK, endometrial dokunun glandüler komponentinin belirgin hiperplazisi ve anaplazisi ile bazal membranı dekstrükte edip invaze olmasıyla tanımlanır. Genel olarak fokal endometrial alanlardan gelişir. Klinikopatolojik olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Tip 1 EK; endometrioid tümörleri içermektedirler ve tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Tip 1 tümörler östrojen bağımlıdır, hiperplazik zeminden gelişir ve prognozu daha iyidir. Tip 2 EK; non-endometrioid tümörleri içermektedir ve atrofik zeminden gelişir. Tip 1 ve Tip 2 için ortalama tanı yaşı sırasıyla 63 ve 67 olup 5 yıllık sağ kalım oranı Tip 1 için %83, seröz tip için %53 iken berrak hücreli tip için %62'dir [4].

EK'de sağ kalımı etkileyen en önemli prognostik faktör evredir. Yaş, histolojik tip, grade, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ), peritoneal sitoloji pozitifliği, hormon reseptör durumu, tümör büyüklüğü ve DNA kromozom sayısı diğer prenstik faktörlerdir.

EK'de ana tedavi cerrahidir. Bu tümör FIGO'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics) önerisi doğrultusunda 1988'den beri cerrahi olarak evrelendirilmektedir. Bununla beraber FIGO 2009 yılında cerrahi evreleme kriterlerini revize ederek yayınlamıştır. Cerrahide standart yaklaşım histerektomi

+ bilateral salpingo-ooforektomi + peritoneal sitoloji örnekleme +/- pelvik ve paraaortik lenfadenektomi +/- omental biyopsidir. Adjuvan tedavi gerekliliği cerrahi sonrası hastalığın evresine ve risk faktörlerine göre belirlenir. Bu tedavi sürecinde radyoterapi ve kemoterapi değişik kombinasyonlarla (*sadece radyoterapi veya sadece kemoterapi veya radyoterapi ve kemoterapi*) verilebilir.

Endometrium kanseri yüksek oranda yaşlı ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda görünmekte ve hastaların %40'ı tanıyı 65 yaş ve üstünde almaktadır [5]. İleri yaşta tanı daha ileri evrede konmaktadır. Ölümlerin %67'si 65 yaş civarında olmakla birlikte ortalama ölüm yaşı 70'dir. Bu yaş grubu hastada eşlik eden komorbidite (*obesite, diyabet, metabolik sendrom, kardiovasküler hastalık, pulmoner yetmezlik*) ile hastanın sağ kalım oranı değişmektedir [6-8] Diğer taraftan yaşla beraber cerrahi morbidite, mortalite ve hastane yatış süresi artmaktadır [9, 10]. 5 yıllık sağ kalım oranları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 50 yaş ve altında %96.3, 51-60 yaş arasında % 87.3, 61-70 yaş arasında %78, 71-80 yaş arasında %70.7 ve 80 yaş ve üstünde %53.6 olarak gösterilmiştir [11].

Yaş birçok kanser için risk faktörüdür. Yaşlanma ile meydana gelen bir dizi moleküler, hücrel ve fizyolojik değişiklikler, kanser insidansını ve kanser tedavisine direnci arttırmaktadır [12]. Yaşlanma ile çevresel (*fiziksel ve duygusal stres, toksik madde, yaşam şekli*) ve genetik (*organ ve sistem yetmezliği*) stres ile baş etmekte azalma kanser biyolojisini ve büyüme hızını olumsuz etkilemektedir [13, 14].

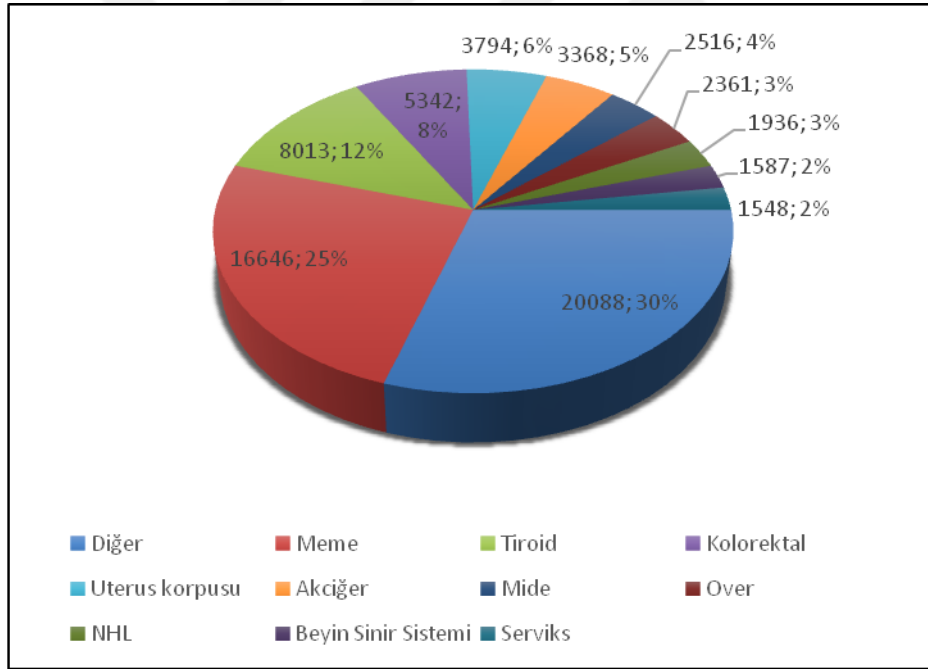
Bu çalışmada; geriatric 65 yaş ve üstü endometrium kanseri olgularında hedef olarak rekürrens ve sağ kalımın oranlarının belirlenmesi ve bunu etkileyen klinik (*yaş, komorbidite varlığı, preoperatif hemoglobin değeri*) cerrahi (*cerrahi prosedür, cerrahi morbidite*), patolojik (*evre, tümör tipi, tümör grade düzeyi, myometrial invazyonun varlığı ve derecesi, lenfovasküler alan invazyonu varlığı, servikal stromal/glandüler invazyon varlığı, nodal yayılım, non-nodal ekstravazasyon yayılım*) ve tedavi (*adjuvan tedavi alıp almadığı, alınan adjuvan tedavi şekli*) ile ilgili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseri olmakla beraber gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra görünen ikinci kanserdir [1].

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (HSK) Kanser Daire Başkanlığı 2010-2014 istatistiklerine göre ülkemizde EK kadınlarda meme, tiroid, kolorektal kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır ve insidansı %6 olup 3794 hastada saptanmıştır [2] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Türkiye HSK 2010-2014, kadınlarda kanser dağılımları

Amerikan Kanser Derneği'nin (American Cancer Society) 2015 verilerine göre ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) yılda 54.870 yeni EK olgusu saptanmıştır ve over kanserinden iki kat, serviks kanserinden dört kat fazla görüldüğü tanımlanmıştır. EK nedenli her yıl ABD'de 10.000 kişi hayatını kaybeder. ABD'de kadınların yaşam boyu uterin kanser tanısı alma riskleri %3'tür [15]. NCI-SEER (National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) 2010-2014 verilerine göre endometrium kanseri ortalama görülme insidansı 25.7/100.000, ölüm oranı 4.6/100.000'dir [5].

İnsidans ve prevelans çalışmalarının çoğu uterin kanser üzerine yapılmıştır. Endometriumun adenokarsinomu ise uterin kanserin en sık görülen tipini oluşturur. GLOBOCAN 2012 verilerine göre endometrium kanseri dünyada 319.605 (insidansı 4.8/100.000) hastada görülmüştür ve 76.160 (ölüm oranı 2.1/100.000) EK nedenli ölüm izlenmiştir. Yine aynı verilere göre Türkiye'de endometrium kanseri insidansı 3787 (6.1/100.000), mortalite ise 951 (2.9/100.000) olarak bulunmuştur [16]. Tablo 2.1'de GLOBOCAN 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser gösterilmiştir.

Tablo 2.1. GLOBOCAN 2012 kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser

Sıra	Türkiye	Dünya	ABD
1	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus

2.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

2.2.1. Yaş

Endometrium kanseri yüksek oranda yaşlı ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda görünmekte ve hastaların %40'ı tanıyı 65 yaş ve üstünde (%24, yaş 65-74; %12, yaş 75-84; %4, yaş>84) almaktadır [5]. İleri yaşta tanı daha ileri evrede

konmaktadır. Ölümün %67'si 65 yaş civarında olmakla birlikte ortalama ölüm yaşı 70'tir (%28, yaş 65-74; %24, yaş 75-84; %15, yaş>84). Bu yaş grubu hastada eşlik eden komorbidite (obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, pulmoner yetmezlik) ile hastanın sağ kalımı değişmektedir [6] [8].

2.2.2. Obezite

Obezite EK alt tiplerinden özellikle Tip 1 EK için yüksek risk faktörüdür [17]. Normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda 4.5 kat artmış EK riski vardır. Vücut kitle indeksinin (VKİ; kg/boyun karesi [m²]) her 5 kg/m² birim artışında EK riski 1.59 kat risk artmaktadır. Yaşlı nüfusta EK insidansında artış yaşla artış gösteren obeziteyle yakından ilişkilidir [18, 19].

Obezite ile periferik adipoz dokuda androstenedionun östrona çevirimi, aromatisasyonla androjenden estradiol yapımı artmaktadır [20]. Yine obeziteyle seyreden yüksek insülin değerinin mitojenik ve antiapoptotik etkisi EK riskini artırmaktadır [21]. Artan VKİ ile birlikte Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (Sex Hormon Binding Globulin; SHBG) seviyesi progresif olarak düşer ve paralel olarak proteine bağlı olmayan östrodiol artışı izlenir [22]. Obez hastalarda dolaşımdaki yüksek östrojen miktarına bağlı olarak bu hastaların östrojene hassas tümörler gelişimi artmaktadır. Erken evre EK hastaların %70'i obez olmakla beraber VKİ, EK nedenli ölüm riskini artırmaktadır [23, 24].

2.2.3. Diyabet

Diyabet, özellikle tip 1 diyabet, EK riskini yaklaşık 2 kat arttıran bağımsız bir risk faktörüdür [25]. Yüksek insülin değeri antiapoptotik etkisi ile mitojeniktir ve endometrium kanser hücrelerinde yüksek affiniteli insülin reseptör üretimini artırmaktadır [26]. İnsülin artışı IGF-BP (IGF-binding proteins) üretimini azaltmakta ve serbest IGF-1 artışına neden olmaktadır [27]. İnsülin ve IGF-1 benzer aminoasit dizilimleri nedeniyle aynı reseptörler üzerinden mitojenik etkiyi göstermektedir [28]. Diyabette bağlı insülinde daha mitojenik olan IGF-1 artışı, EK riskini artırmaktadır [29].

Yirmi makaleden derlenmiş bir meta-analizde diyabetin EK riskini arttırdığı fakat EK nedenli ölüm riskini artırmadığı gösterilmiştir [30].

2.2.4. Hipertansiyon

Hipertansiyonun bağımsız risk olduğu net olmamakla beraber, metabolik sendromun bir komponenti olması diyabet, obezite ile birlikteliği EK için risk faktörüdür [31].

2.2.5. Parite

Nullipar kadınlarda EK görülme riski multipar kadınlara göre 2-3 kat fazladır. İnfertil kadınlarda EK görülme riski 3-8 kat artmaktadır [32]. Nulliparlarda sıklıkla görülen kronik anovulasyon, artmış östrojen düzeyi, progesteron ile karşılanmamış endometriumun kontrolsüz uyarılmasına neden olmaktadır [33]. Gebelikte progesteronun yüksek seyretmesi ve östrojenin endometrium üzerinde proliferatif ve mitotik etkisinin azalması sonucunda parite arttıkça endometrium kanseri sıklığının azalması olasıdır.

2.2.6. Tamoksifen

Selektif östrojen reseptör modülatörlerinden olan tamoksifen meme üzerinde antiöstrojenik, endometrium üzerinde östrojenik etkisi vardır. Meme kanseri nedeni postmenopozal tamoksifen kullanımının en önemli yan etkilerinden biri hiperplazi, polip, karsinom, sarkomu da içeren endometrial patolojilerdir [34]. Birçok farklı çalışmada tamoksifenin EK riskini 1.5-6.9 kat aralığında artırdığı gösterilmiştir [35]. Bu riskin tamoksifen günlük kullanım dozu ile artmadığı, tamoksifenin uzun dönem kullanımı ve kümülatif etkisi ile arttığı gösterilmiştir [36]. Tamoksifen kullanımına bağlı EK kötü morfolojik tipte tanı alırlar ve bu da ölüm oranını artırabilir [37]. Tamoksifen kullanan kadınların her yıl düzenli jinekolojik muayene yaptırmaları, tamoksifen kullanımının endometrium üzerine etkileri hakkında bilgilendirilmesi önerilir.

2.2.7. Eksojen Östrojen

Eksojen östrojen kullanımı progesteron ile karşılanmadığı sürece endometrial hiperplazi ve EK içeren endometrium patolojilerine neden olur. Postmenopozal ardışık ve devamlı östrojen ve progesteron tedavisi verilen iki gruptan ardışık tedavide EK riskinin 2 kat arttığı, devamlı tedavinin riski artırmadığı gösterilmiştir [38]. Oral kontraseptif kullanımın EK riskine karşı

koruyuculuğu gösterilmiştir. Uzun yıllar (>8 yıl) kullanım sonrasında oral kontraseptif bırakılsa dahi koruyuculuğu 20 yıllara kadar gösterilmiştir [39].

2.2.8. Endojen Östrojen

PKOS'lu (Polikistik Over Sendromu) anovulatuvar kadınlarda siklik olmayan androstenedion ve östron normalden 3-4 kez daha fazla üretilir. Yeterli progesterin üretimi ile karşılanmayan östrojen endometrial hiperplaziyi ve premalign değişimleri artırır. Çoğu PKOS'lu kadında hiperinsülinemi görülür. Hiperinsülinemi sonucu artan IGF ile insülinin endometrium üzerine mitojenik etkisi artar [40].

Overin östrojen salgılayan granüloza ve teka hücreli tümörleri EK için risk faktörlerindedir. Adult granüloza hücreli tümörde hastaların %33'ünde atipik endometrial hücreler ve yaklaşık %10'unda EK izlenir. Aynı zamanda adult granüloza hücreli tümör ile ilişkili EK genellikle iyi differansiyedir[41].

2.2.9. Genetik Faktörler ve Heredite

Otozomal dominant kalıtım gösteren Lynch Sendromu'na (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri [Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer HNPCC]) sahip kadınlarda özellikle genç yaşta endometrium kanseri görülme riski yüksektir. Tüm endometrium kanserlerinin %2-5'inden sorumludur. Lynch Sendromu olan kadınlar için yaşam boyu endometrial kanser görülme riski %40-60'tır ve ortalama 40 yaşında tanı almaktadırlar [42, 43]. EK tanısı alan Lynch Sendrom'lu hastaların %75'ine erken evrede tanı konur. Lynch Sendromu aile öyküsü olan hastalar endometrium kanseri açısından düzenli taranmalıdır [44].

Meme ve over kanseri yönünden risk faktörü olan BRCA-1 (Breast Cancer Antijeni) gen mutasyonu taşıyıcılarının endometrium kanseri ile ilişkili olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur. BRCA mutasyonu taşıyıcılarında başlıca endometriumun seröz karsinomu görülme riskinde artış olduğu bildirilmiştir [45, 46]. BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu taşıyan 4456 hastada uterus kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiş ve artan risk tamoksifen kullanım geçmişiyle dayandırılmıştır [47].

EK hastalarının %40'ında PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) tümör süpressör geninde heterozigozite kaybı ve %37-83'ünde PTEN geninde somatik mutasyon izlenmiştir [48, 49]. Benzer PTEN mutasyonları Cowden Sendromu'nda da izlenebilir ve meme, tiroid ve kolorektal kanserlerinde artış izlenen Cowden Sendromu'nda EK'de de artış izlenmiştir [50].

2.2.10. Erken Menarş ve Geç Menopoz

Erken menarş endojen östrojen üretiminin, yetersiz progesteron ile karşılanmadığı anovulatuvar sürecin uzamasından kaynaklı EK riskini arttırmaktadır [51]. Erken ve geç menarşın karşılaştırıldığı bir meta analizde, geç menarşta %32 daha az EK görülmüştür. Her 2 yıllık gecikme %4 EK riskini azaltmaktadır [52]. Geç menopozda da erken menarş ile benzer uzamış anovulatuvar siklusun artması ile EK riski artar.

2.2.11. Sigara

Sigara çoğu kanserde risk arttırmasına rağmen, sigaranın endometrium kanseri ile olan ilişkisi net değildir. Nikotin, östrojenin hepatik up-take'ini ve metabolizmasını arttırmakla beraber sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha fazladır. Postmenopozal kadınları içeren bir meta-analizde uzun süredir sigara içen ve hala içmekte olan grupta endometrium kanseri görülme riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir [53].

2.3. Endometrium Kanseriinde Semptom

EK hastalarının %90'ı anormal uterin kanama ile başvurur. İleri yaş hastalarda servikal stenozdan kaynaklı hematometra veya piyometra kendini pürülan akıntı şeklinde gösterebilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bazı kadınlar abdominal veya pelvik kitle ve ağrı gibi over kanserine benzer semptomlarla başvurur. EK hastalarının %5'i asemptomatiktir [54].

Postmenopozal kanama her türlü vajina kanama EK açısından değerlendirilmelidir. Postmenopozal kanamalı hastaların endometrial patolojileri %10-15'te EK, %5-10 endometrial hiperplazi iken %60-80 gibi büyük oranda atrofik endometriumdur [54].

Premenopozal kadınlarda kanama genelde menometroraji şeklindedir. Bu dönemde tekrarlayan veya persiste eden tüm anaormal kanamalar EK açısından değerlendirilmelidir.

Papanicolaou smearde adenokarsinom, atipik glanduler hücreler ya da endometrial hücrelerin varlığı durumunda hastalar EK açısından değerlendirilmelidir. Smear sonucunda endometrial hücreler saptanan postmenopozal kadınların %6.5'inde EK izlenmiş, anormal endometrial hücreler saptanan kadınlarda EK oranı yaklaşık 4 kat artmıştır [55].

Postmenopozal dönemde kanaması, hematometra veya piyometrası olan, atipik olsun veya olmasın Papanicolaou smearde endometrial hücre olan, perimenopozal ve premenopozal anormal uterin kanaması olan hastaların EK açısından ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

2.4. Tarama

EK'de mortaliteyi azaltacak kabul edilebilir standart bir tarama testi yoktur. EK riski taşıyan kadınlar; postmenopozal ekzojen östrojen (progesteron eklenmeden) tedavisi alan hastalar, aile öyküsünde Lynch II Sendromu olan hastalar, anovulatuvar siklusları olan premenopozal, tamoksifen kullanan meme kanseri hastalar taranmalıdır. Yüksek riskli kadınların taranması ile EK olgularının sadece %50'si saptanmaktadır.

Lynch Sendromu olanlara 25-35 yaş sonrası jinekolojik ultrason ve endometrial örnekleme önerilmektedir ve ailede EK görülmüşse taramanın kanser görülme yaşından 5-10 yıl önce yapılması önerilmektedir [56].

2.5. Tanı

2.5.1. Fizik Muayene

EK için spesifik bulgu olmamakla beraber, ileri evrede abdominal muayende omental veya peritoneal metastazlar, asit palpe edilebilir. İntroitus, vajina, serviks incelenmeli. Bimanuel ve rektovajinal uterus büyüklüğü ve kıvamı, mobilitesi, adneksler ve parametrium değerlendirilmelidir. Bölgesel lenf nodları ve memeler özellikle değerlendirilmelidir. Papanicolaou smear EK için duyarlı bir

yöntem değildir ama pozitif smear testi postmenopozal kadınlarda %13.5 oranında EK ile ilişkilidir. Muayene sırasında smear alınmalıdır.

2.5.2. Laboratuvar Test

EK için spesifik laboratuvar testi de yoktur fakat gebelik ekartasyonu için β hcg ve kanama diyatezi için cbc ve kanama profili bakılmalıdır. EK tanısı için kullanılacak bir belirteç olmamasına rağmen CA-125 (Cancer Antijen-125) değeri preoperatif ileri evre EK göstergesi olabilir [57]. CA-125 ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanılabilir.

2.5.3. Transvajinal Ultrasonografi (TV-USG)

TV-USG, ulaşılabilirliği, maliyet etkinliği ve yüksek sensitivitesi ile EK için birinci basamak tanı yöntemidir [58]. TV-USG ile en sık kullanılan morfolojik marker endometrial kalınlık bakılır. Endometrial kalınlıkta endometrium ön ve arka kalınlığı birlikte ölçülür. Endometrial kalınlık için kesin ve optimal bir sınır değeri yoktur. 13 çalışmadan yapılan bir derlemede endometrial kalınlık sınır değerinin 5 mm ve altı alınmasının %90 sensitivite ve %54 spesifitesinin, 3 mm ve altı alınmasının %98 sensitivitesi ve %35 spesifitesi olduğu gösterilmiştir [59]. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) endometrium sınır değerini 4 mm ve altı olarak kabul etmiştir [58]. Premenopozal kadınlarda endometrial kalınlık sınır değeri tanımlanmamıştır ama 16 mm ve altı önerilmektedir. Postmenopozal endometrial kalınlık sınır değerinin üstünde veya sınır değerinin altında olmasına rağmen devam eden bir kanama varsa endometrial örnekleme mutlaka yapılmalıdır.

2.5.4. Endometrial Örnekleme

Endometrial örnekleme EK ayırıcı ve kesin tanısını koymak için en iyi seçenektir. Pipelle biyopsi anestezi gerektirmeyen, poliklinik şartlarında yapılabilen kolay bir tekniktir. Dilatasyon ve küretaj'a (D&C) göre kavitenin daha azının örneklenmesine rağmen pipelle biyopsinin yüksek doğruluk oranı vardır. EK, pipelle biyopsi ile premenopozal kadınlarda %91, postmenopozal kadınlarda ise %99.6 oranında saptanabilmektedir [3]. Postmenopozal kadınlarda servikal stenozdan kaynaklı pipelle örnekleme mümkün olmayabilir.

Yetersiz örnek gelmesi durumunda bir sonraki aşamada D&C örnekleme yapılabilir. D&C genel anestezi altında yapılır ve tüm endometrium örneklenemediğinden yanlış negatif sonuçlar verebilir.

Histeroskopi altında endometrial örnekleme EK tanısı için altın standart olmakla beraber histeroskopi sonrasında pozitif sitoloji insidansını attırdığını bildiren yayınlar bulunmakta. Fakat prognozu kötüleştirdiğine dair kanıt bulunamamıştır [60].

2.5.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Cerrahi tedavi öncesi myometrial ve servikal invazyonu ve lenf nodu metastazını göstermesi açısından en iyi görüntüleme tekniği MRG'dir [61]. TV-USG'nin myometrial ve servikal invazyonunu göstermede MRG kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar olsa da lenf nodu metastazı açısından TV-USG yetersiz kalmaktadır [62, 63]. BT ekstrasuterin patolojileri göstermede MRG'ye alternatiftir.

2.6. EK Patofizyolojisi ve Klinikopatolojik Sınıflanması

Progesteron ile karşılanmamış uzun süreli östrojen maruziyeti endometriumda prekanseröz lezyonlara yol açar ve endometrium hiperplazisinden başlayan ve EK kadar ilerleyen bir süreç başlar. Kurman 1985'te endometrium hiperplazisini ve EK ayrımını ortaya koyarak sitolojik değişikliklere ve glandular yapısına göre atipisiz/atipili ve basit/kompleks olarak sınıflamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) 2015 yılında yenilenen şekliyle endometrial hiperplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak iki gurupta sınıflamayı önermiştir ve endometrial hiperplazi sitolojik atipi içermeyen glandular proliferasyon; EIN sitolojik atipi içeren glandular proliferasyonlar olarak değiştirilmiştir [64] (Tablo 2.2). Yeni sınıflamaya göre atipiz hiperplaziye EK %1 oranında, EIN'e EK %23-59 oranında eşlik etmektedir. Histerektomi yapılan kompleks atipili hiperplazi/EIN'lerin %48'inde EK görülmüştür [65].

Tablo 2.2. 2015 WHO Endometrial hiperplazi sınıflandırılması

Yeni terim	Eski terim	Genetik değişiklikler	Eşlik eden invaziv endometrium kanseri	İnvaziv endometrium kanserine ilerleme oranı
Atipisiz hiperplazi	Benign endometrial hiperplazi	Glandlarda düşük seviyede somatik mutasyonlar	<%1	RR: 1.01-1.03
	Basit atipisiz endometrial hiperplazi			
	Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi			
Atipili hiperplazi/EIN	Basit atipili endometrial hiperplazi	Mikrosatellit instabilite, PAX2	<%25-59	RR: 14-45
	Kompleks atipili endometrial hiperplazi	inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve β -katenin mutasyonu		
	EIN	(endometrioid EK'de görülen benzer genetik değişiklikler)		

EK klinikopatolojik davranışlarına göre iki farklı gruba ayrılır ve karsinogenezlerinde farklı iki yolak mevcuttur (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Endometrium kanserinin klinikopatolojik tipleri

Tip 1	Tip 2
Endometrioid tiptedir	Non-endometrioid tiptedir
% 75-85 sıklığında görülür	% 15-25 sıklığında görülür
Endometrial hiperplazi zemininde gelişir	Atrofik endometrium zemininde gelişir
Karşılanmamış östrojene bağlı gelişir.	Östrojenden bağımsız gelişir
Genç yaşta görülür	Post menopozda, geriatric yaş grubunda görülür
Nulliplarlarda sık görülür	Multiparlarda sık görülür
İyi diferansiye tümörlerdir	Kötü diferansiye tümörlerdir
Prognozu iyidir	Prognozu kötüdür
Mikrosatellite instabilite, PTEN, PIK3CA, K-RAS, α -katenin mutasyonları siktir	p-53 mutasyonu ve mikrosatellite instabilite siktir

2.7. EK Yayılım Yolları

EK dört yolla yayılabilir. Yayılım sadece bir şekilde veya birlikte görülebilir.

Lokal Yayılım

En sık görülen yayılım şeklidir ve myometrium, serviks ve adneklere yayılım olabilir. Önce myometrium yüzeysel tabakalarına sonra derin tabakaya doğru invazyon olur.

Lenfatik Yayılım

Bu yayılım şekli ile pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarına yayılım olur. Pelvik lenf tutumu olmadan paraaortik lenf nodu tutulumu nadirdir.

Hematojen Yayılım

Çok sık görülmemekle birlikte, akciğer, karaciğer, kemik ve beyin yayılımı olmaktadır.

Peritoneal Yayılım

Erken evre EK hastalarının periton sıvılarında kanser hücresi görülmesi retrograd transtubal yayılım olduğunu düşündürür.

2.8. Endometrium Kanseri Patoloji

EK sıklıkla uterus korpusunda, daha az oranda uterus alt segmentten gelişir. Genellikle ekzofitik gelişim gösteren tek odaktan gelişir. Bazen seröz adenokarsinom gibi tüm endometriumu kaplayacak şekilde diffüz olarak gelişebilir. Endometrial polipten de gelişebilir. Endometrium kanserinin histolojik tipine göre 2003 yılında WHO tarafından sınıflandırması yapılmıştır (Tablo 2.4).

EK gradelemesinde FIGO gradelemesi (1989) yapılı ve yapısal ve nükleer özellikleri baz alınır. Yapısal gradeleme solid alana göre yapılırken, nükleer gradeleme nükleer atipiye (*nükleer şekil ve boyut, nükleolus boyutu, kromatin dağılımı*) göre yapılır. Yapısal gradelemede skuamoz alanlar dışında solid alanlar tümörün %5'ten az ise grade 1, %5-50 arasında ise grade 2, %50'den fazla ise grade 3 olarak değerlendirilir. Belirgin (nükleer grade 3) nükleer atipi varlığında yapısal grade bir derece artar. Sadece endometrioid adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom için gradeleme yapılmalıdır. Diğer EK tipleri grade 3 tümörlerdir [66].

Tablo 2.4. WHO 2003 Endometrium kanserinin histolojik sınıflaması

Endometrioid adenokarsinom
Skvamöz diferansiyonlu tip
Villoglandüler tip
Sekretuar tip
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Miks tip adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Yassı hücreli karsinom
Transizyonel hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom

2.8.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinom %84 oranıyla en sık görülen EK dir [67]. Squamöz diferansiyon içeren endometrioid adenokarsinom %15-25 oranında görülmektedir. Glandüler komponentin nükleer grade derecesi skuamöz diferansiyon içeren EK'nin seyrini belirler. Villoglandüler tip %2 oranında izlenmektedir ve daima iyi diferansiyon içerir. Seröz karsinomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sekretuar karsinom endometrioid karsinomların az rastlanılan tipi olarak %1 oranında görülür. Erken postmenopozlarda görülür ve genellikle iyi diferansiyedir. Berrak hücreli karsinomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır [68-70].

2.8.2. Seröz Adenokarsinom

Tip 2 EK alt türüdür ve EK'lerin %10'nu oluşturur [71]. Tuba ve over seröz karsinomuna benzemektedir. Genellikle geniş fibrovasküler stroma içeren ve papiller dallanan yapılardan oluşur. Yüksek grade düzeyli, kötü prognozlu, agresif tümörlerdir. LVAİ ve myometrial invazyon sıklıkla izlenir. Erken evrede (evre 1) bile myometrial invazyon yarısında, LVAİ dörtte üçünde izlenir [72].

2.8.3. Berrak hücreli Adenokarsinom

EK'lerin %1-5'ini oluşturur ve ileri yaştaki hastalarda görülür [67]. Yapısal olarak solid, tübüler ve papiller olabilirler. Seröz adenokarsinom gibi agresif ve kötü prognozludurlar. Myometrial invazyon ve LVAİ prognozu belirlemede önemlidir. Sağ kalım oranı %33-64 arasında değişmektedir [73, 74].

2.8.4. Müsinöz Adenokarsinom

EK'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur [71]. Endoserviksten gelişen adenokarınoma benzemektedir ve ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Endoserviks kökenli adenokarsinomdan endometrioid adenokarsinom ve normal endometriyal alanların olması, köpüksü endometriyal stromal elemanların olması, squamöz metaplazinin olması ile ayırıcı tanı konulur. İmmünohistokimya boyamada vimentin ile pozitif boyanır. Tümöral hücrelerde sitoplazmik müsin izlenir. Müsinöz adenokarsinom iyi diferansiye ve iyi prognozludur [75].

2.8.5. Yassı hücreli karsinom

EK içinde nadir görülen fakat çoğunlukla kötü prognozlu tümörlerdir. Muayenede genellikle servikal stenoz, pyometra veya kronik enfeksiyon ile izlenir.

2.8.6. Küçük Hücreli Karsinom

EK'lerin %1'den azını oluşturur ve tek başına veya endometrioid adenokarsinomlar ile miks gözlenebilir [67].

2.9. Tedavi Öncesi Değerlendirme

EK tanı sonrası en başarılı ve en güvenilir tedavi uygulanması için hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Eksiksiz anamnez alınmalı ve axillar, inguinal ve supraklavikular lenf nodu değerlendirmesini de içeren genel fizik muayene kesinlikle yapılmalıdır. Cerrahi tedaviyi etkileyen komorbiditeler belirlenmelidir.

CA-125 değeri mutlak çalışılması gereken bir belirteç olmamakla birlikte cerrahi yapılmayacak hastalarda ve ileri evre EK'de kemoterapiye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir.

EK cerrahi olarak evrelendiği için yapılan tedavi öncesi klinik evreleme sadece cerrahi uygulanamayacak veya merkezi sinir sistemi gibi olasılığı düşük metastazlarda yapılabilir. BT, Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) ve MRG metastazları ekarte etmek için kullanılabilir [76].

2.10. Evreleme

EK'de klinik evreleme sistemi olan FIGO 1971 evrelemesi yerine 1988'den beri cerrahi evreleme yapılmaktadır. Klinik evreleme günümüzde sadece cerrahi tedavi edilemeyeceklerde uygulanmaktadır. FIGO 1988 evreleme sistemi 2009'da revize edilmiştir (Tablo 2.5). Revizyonla değişen parametreler:

- 1) Evre 1A endometriuma sınırlı kanser alınmayarak Evre 1A myometriumun yarısından azına invaze olan tümörler olarak alınmıştır.
- 2) Evre 2 sadece servikal stromal invazyon olan ve uterusla sınırlı tümörler olarak alınmış ve servikal glandüler tutulum Evre 1 olarak alınmıştır
- 3) Batın sitolojisi için ayrı bir evre alınmamıştır.
- 4) Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı sırasıyla Evre 3C1 ve 3C2 olmak üzere iki alt gruba alınmıştır.

Tablo 2.5. 2009 FIGO Endometrium kanseri evrelemesi

Evre 1	Uterin korpusa sınırlı tümör
1A	Myometrial invazyon yok veya ½ den az
1B	Myometrial invazyon ½ veya daha fazla
Evre 2	Tümör servikal stromal invazyon yapmış ancak uterusla sınırlı
Evre 3	Tümörün lokal ve /veya bölgesel yayılımı var
3A	Tümör uterin korpus serozaya ve/veya adnekslere invazyon vardır
3B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum vardır
3C	Pelvik ya da paraaortik lenf nodu metastazı vardır
3C1	Pelvik lenf nodu metastazı
3C2	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre 4	Mesane ve/veya bağırsak mukozasına infiltrasyon veya uzak metastaz
4A	Mesane ve/veya bağırsak mukozasına invazyon
4B	Uzak metastaz, intraabdominal metastazlar veya inguinal lenf nodu metastazları

2.11. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler

2.11.1. Evre

En önemli prognostik değişken EK evresidir ancak birçok faktör tek tek veya kombine etki ile aynı evredeki EK'li hastaların prognozunu değiştirmektedir. EK'nin yaklaşık %75'i erken evrede (*FIGO evre 1 ve evre 2*) tanı almaktadır ve bu grubun 5 yıllık sağ kalım oranı %71-91 aralığında değişmektedir. FIGO evre 3 ve FIGO evre 4 için beş yıllık sağ kalım sırasıyla yaklaşık olarak %57-66 ve %20-26 oranındadır [77, 78].

2.11.2. Yaş

Yaş bağımsız prognostik değişken olarak kabul edilmektedir ve yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür. Yaşlı hastalarda yüksek grade, artmış myometrial invazyon ve non-endometrioid histoloji görülme olasılığı arttığından yaşla beraber hastalığın prognozu kötüleşir [79] Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (Gynecologic Oncology Group; GOG) yapmış olduğu bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranlarını yaş gruplarına göre değerlendirmiştir; 50 yaş ve daha genç hastalar için oran %96.3, 51-60 yaş grubu için oran %87.3, 61-70 yaş grubu için oran %78, 71-80 yaş grubu için oran %70.7, 80 yaş ve daha yaşlı hastalar için oran %53.6 olarak rapor edilmiştir [11].

Rekürrens oranı yaş ile birlikte bağımsız olarak artmaktadır. Yapılan bir çalışmada rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm izlenen hastaların ortalama tanı konulma yaşı 68.6 yıl, rekürrens izlenmeyenlerde 60.3 yıl olarak bildirilmiştir. Her bir yıllık yaş artışıyla rekürrens izlenme oranının %7 arttığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada 50 yaş altında rekürrens izlenmemiş, 50-75 ve 75 yaş üstü yaş grupları arasında sırasıyla %12 ve %33 oranında rekürrens izlenmiştir [80].

2.11.3. Histolojik Tip

Tip 1 Endometrioid adenokarsinomlar en sık görülen ve iyi prognozlu histolojik tiplerdir. Derin myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı daha az görülür ve genellikle grade 1 veya grade 2 tümörlerdir. Non-endometrioid Tip 2 EK'ler daha az görülmekle beraber kötü prognozlu histolojik tiplerdir. Derin myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı yapmasalar bile prognozları kötüdür. Tip 2 histolojik tiplerde myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, LVAİ, intropitoneal yayılım çok sık izlenmekte olup artmış rekürrens ve metastaz riski taşırlar [67, 71]. 2001 FIGO yıllık raporuna göre erken evre endometrium kanser histolojik tip ve sağ kalım ilişkisi tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6. 2001 FIGO yıllık raporu (Histolojik tip sağ kalım ilişkisi)

Histolojik tip	Erken evre yüzdesel dağılım (%)	5 yıllık sağ kalım oranı
Endometrioid	82.4	79.7
Müsinöz	1.0	72.9
Seröz	4.0	54.3
Berrak hücreli	1.9	63.2
Skuamöz	0.3	64.1
Diğer	4.3	65.1

2.11.4. Histolojik Grade

EK prognozunda önemli bir değişkendir. Endometrioid adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomda prognozu belirlemede güçlü göstergedir. Grade düzeyi arttıkça anaplazi artar, myometrial invazyon derinliği artar, lenf nodu metastazı artar ve sonuçta prognoz kötüleşir. [67]. Erken evre grade 1 için 5 yıllık sağ kalım oranı %85-92, grade 2 için %76-86, grade 3 için %58-75 olarak bildirilmiştir [81].

2.11.5. Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyon derinliğinin artması lenfovasküler invazyonu arttırdığı için lenf nodu metastaz riskini artırır. Derin invazyon (dış üçte bir myometrial invazyon) olgularında %25 pelvik ve %17 paraortik lenf nodu metastazı gösterilmiştir [79].

İnvazyon derinliği ile rekürrens oranı artar ve sağ kalım oranı azalır. Non-invazif veya yüzeysel myometrial invazyon bulunan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %80-90 oranında, derin myometrial invazyon bulunan hastalarda %60 oranında görülmektedir Myometrial invazyonun serozaya uzaklığı 5 mm'den az olan hastalarda sağ kalım 5 mm'den fazla olanlara oranla daha az izlenmiştir [82].

2.11.6. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

LVAİ evreyi değiştirmez ancak EK nedenli ölüm ve rekürrens için bağımsız risk faktörüdür [83]. Erken evre EK'de insidansı %15'tir ve grade yükseldikçe ve myometrial invazyon arttıkça oran artmaktadır [79, 83]. LVAİ

hafif olan olgular fokal, ağır olan olgular multifokal invazyon içerirler. Hafif LVAİ olguların 5 yıllık sağ kalım oranı %88.6, ağır LVAİ olgularında bu oran %55.4'e düşmektedir [81].

2.11.7. Periton Sitolojisi

Pozitif sitolojinin EK'inde grade 3 tümörler, derin myometrial invazyonlarla, pelvik-paraaortik lenf nodu ve adneksiyal metastazlarla sık birlikteliği görülmektedir. FIGO 2009 evreleme sisteminden sonra pozitif periton sitolojisinin evrelemeye alınmaması sitolojinin önemini tartışmalı hale getirmiştir. Hala periton sitolojisini bağımsız risk faktörü olarak kabul eden ve erken evre EK olgularının bu risk değişkenine göre değerlendirilmesi gerektiğini savunanlar vardır [84]. Yapılan bir çalışmada pozitif periton sitolojisinin bağımsız kötü prognostik faktör olmadığı fakat eşlik eden kötü prognostik faktörler etkisini arttırdığı bildirilmiştir [85]. Pozitif periton sitolojisinin non-endometrioid endometrium kanseri için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar vardır [86].

2.11.8. Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve EK olgularında sağ kalım açısından önemli bağımsız prognostik faktördür. Tümör büyüklüğünün 2 cm'nin altında olduğu evre 1 olgularında lenf nodu metastaz riski %4 ve 5 yıllık sağ kalım oranı %98, 2 cm'nin üzerinde olduğu olgularda lenf nodu metastaz riski %15 ve 5 yıllık sağ kalım %84 ve tüm uterin kaviteyi doldurduğu olgularda lenf nodu metastaz riski %35 ve 5 yıllık sağ kalım %64'tür [87]. Adjuvan tedavinin planlanmasında tümör büyüklüğü yol göstericidir.

2.11.9. Adneksiyal Metastaz

Adneksiyal metastaz EK olgularında rekürrense neden olan kötü prognostik faktördür fakat bağımsız bir faktör değildir. Kötü prognoz nedeni diğer kötü prognostik faktörlerle birlikteliğinden kaynaklanmaktadır. Evre 1 olgularının yaklaşık %10'unda cerrahi sırasında overde metastaz vardır.

Adneksiyal metastazı olan olguların %60'ında malign sitoloji vardır [79]. Tek başına adneksiyal ve serozal tutulumun pozitif periton sitolojisi olmadan prognoza etkili olmadığı gösterilmiştir [87].

Sadece adneks veya serozal tutulumu olan hastalarda yedi yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %71.8 ve %74.4, rekürrens oranı %2.2 ve %16 olarak gösterilmiştir [88].

2.11.10. Hormon Reseptör Durumu

Östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği bağımsız prognostik faktörlerdir. Reseptör pozitifliği metastaz olan hastalarda bile prognozu iyileştirir ve reseptör oranı ile prognoz doğru orantılıdır. Grade arttıkça reseptör oranı azalır [79]. Sağ kalım üzerine PR'leri ÖR'lerine göre daha belirleyicidir [40].

2.11.11. DNA Poidi

EK hastalarının yaklaşık dörtte birinde tümör anöploidi izlenir. Bu olgularda ölüm riskinin 4.1 kat arttığı ve rekürrensin erken olduğu gösterilmiştir [11].

2.11.12. Genetik ve Moleküler Belirteçler

PTEN mutasyon endometrioid, iyi diferansiye ve minimal invaze olan EK %0-50 oranında görülmekte ve daha iyi prognoz ve histoloji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [89-91].

Tümör süpresör p53 gen mutasyonu Tip 1 EK'lerde %20 oranda, Tip 2 EK de ise %54 oranında izlenmektedir. p53 gen mutasyonu varlığı kötü prognozla ilişkilidir [92].

K-ras onkojeninde bağımsız kötü prognostik faktördür ve endometriyal adenokarsinomlarda %10–20 oranında tespit edilmiştir [93].

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü (HER2/neu) gen mutasyonu EK'de daha sık seröz tipte izlenmekle beraber sağ kalıma olumsuz etki eden bir prognostik faktördür.

2.11.13. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı erken evre EK olguları için en önemli prognostik faktördür. Evre 1 olgularında pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı sırasıyla %10 ve %6'dır. Lenf nodu metastazı olan hastaların rekürrens oranı lenf nodu metastazı olmayan olgulara göre yaklaşık 6 kat daha fazla rekürrens olasılığı vardır. 5 yıllık sağ kalım lenf nodu pozitif olan olgularda %54 oranında izlenirken, lenf nodu negatif olgularda %90 oranında izlenmiştir [11].

Paraaortik lenf nodu prognozu belirlemede diğer lenf nodlarına göre daha önemlidir. Paraaortik lenf nodu pozitif 48 olgulu bir çalışmada, olguların %58'inde hastalık ilerlemiş ve rekürrens izlenmiş ve bu hastaların sadece %36'sı 5 yıl hayatta kalmıştır [94].

2.11.14. İstmus ve Serviks Yayılımı

Tümörün uterustaki lokalizasyonu prognostik açıdan önemlidir. Uterus istmusu ve/veya servikal tutulum, ekstraputerin hastalık, lenf nodu metastazı ve rekürrens riskini arttırmaktadır.

Erken evre hastalarında yapılan bir çalışmada sadece fundustaki tümörde rekürrens oranı %13 iken, uterin segment veya servikte tümör varlığında nüks oranının %44 olduğu gösterilmiştir [95]. Ekstraputerin hastalık belirtileri olmadan serviks veya istmus tutulumunun %16 rekürrens oranı ile birlikte olduğu bulunmuştur [96].

2.12. Tedavi

Cerrahi evreleme EK olguların standart tedavisidir. Cerrahi evreleme ile olgular düşük, orta ve yüksek risk grup olarak belirlenmektedir (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Endometrium kanseri risk grupları

Parametre	Düşük	Orta	Yüksek
Evre	Evre 1A	Evre 1B	Evre 3 ve 4
Grade	G1 - G2	G2 - G3	G1 - G3
Mİ	<%50	≥%50	≥%50
LVAİ	Yok	Var	Var
Histoloji	Endometrioid	Endometrioid	Non-endometrioid

Mİ: Myometrial invazyon

LVAİ: Lenfovasküler alan invazyon

Cerrahi evreleme ile rekürrens olasılığı yüksek olgular belirlenir, adjuvan tedavi planlanır, gereksiz adjuvan tedavinin önüne geçilir ve olası lenfatik hastalığın önüne geçilir. Cerrahi evrelemede laparotomiye alternatif minimal invazif cerrahi oranı artmaktadır. Açık cerrahiye göre minimal invazif girişimler intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından daha avantajlı görülmektedir.

Cerrahi Tedavi/ Adjuvan Tedavi

Evre 1

Total histerektomi ve bilateral salpingo-oferektomi (BSO) standart cerrahisidir. Düşük risk grubunda ise yani tümör endometriomla sınırlı veya myometrial invazyon <%50, tümör boyutu ≤2 cm, histolojik tipi endometrioid, grade 1 veya grade 2 tümör ve LVAİ yoksa evreleme ve lenfadenektomi gerekmez. Erken evre EK'de lenfadenektomi ve cerrahi evreleme grade 3 tümörler, tümör boyutu >2 cm, non-endometrioid tümör, derin myometrial invazyon, servikse uzanım gösteren kitle varlığında yapılmalıdır.

Bir İtalyan çalışmasında düşük risk grubunda sistemik lenfadenektominin sağ kalım ve rekkürrens üzerine etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir [97]. Çıkarılan lenf nodu sayısının metastazı yakalamak açısından prognostik önemi vardır ancak Evre 1 olgularında sağ kalımı iyileştirdiğine dair bulgu yoktur [98, 99].

Omura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pelvik lenf nodu negatif EK olgularında %96.2'sinde paraaortik lenf nodu negatifliği izlenmiş, pozitif pelvik lenf nodu olgularının %48'inde paraaortik lenf nodu pozitifliği izlenmiştir [100]. Düşük riskli EK olgularında paraaortik yapmadan pelvik lenf nodları değerlendirilmelidir ve pelvik lenf nodu tutulumu yoksa paraaortik lenf nodu yapmaya gerek yoktur.

Evre 1A, grade 1 ve 2 izlem eğer birden fazla kötü prognostik faktör varsa brakiterapi önerilmektedir. Evre 1A grade 3 olgularda izlem veya vajinal brakiterapi eğer kötü prognostik faktör varsa pelvik radyoterapi veya kemoradyoterapi önerilmektedir. Evre 1B, grade 1 ve 2 olgularda izlem veya vajinal brakiterapi eğer kötü prognostik faktör varsa pelvik radyoterapi veya kemoradyoterapi önerilmektedir. Evre 1B grade 3 kötü prognostik faktör varsa pelvik radyoterapi, iyi prognostik faktör varsa kemoradyoterapi önerilmektedir.

Evre 2

Evre 2 olguları için standart cerrahi tedavi modifiye radikal histerektomi, BSO, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, omentum biyopsisidir. Radikal histerektominin bu hasta grubunda sağ kalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [101].

Adjuvan tedavi patoloji sonucuna göre planlanır. Ekstrauterin tutulumu olmayan evre 2 olgularına radikal histerektomi ve cerrahi evreleme yeterlidir. Evre 2 grade 1 için brakiterapi ve/veya pelvik radyoterapi önerilmektedir. Evre 2 grade 2 ve 3 için pelvik radyoterapi ve/veya brakiterapi önerilmektedir. PORTEC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma)-2 çalışmasında orta–yüksek risk EK olgularında vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapi karşılaştırılmış ve sağ kalım üzerine etkileri benzer saptanmıştır [88]. Kemoterapi Evre 2 olguları için diğer adjuvan seçeneğidir.

Evre 3 ve Evre 4

Endometrioid tip EK'lerin ileri evre 3 ve evre 4'te görülme olasılığı, berrak hücreli adenokarsinom ve seröz adenokarsinoma göre düşüktür. Beş yıllık sağ kalım oranı endometrioid tip evre 3 ve evre 4 için sırasıyla %40-50 ve %15-20 iken, non-endometrioid tip evre 3 ve evre 4 için sırasıyla %20 ve %5-10'dur [102].

İleri evre EK en uygun yaklaşımın ne olduğu hakkında net bir fikir birliği yoktur evre 3 ve evre 4 EK standart tedavisi radikal histerektomi, lenfadenektomi, maksimal cerrahi debulking ve adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapidir. Cerrahi sonrası sağ kalım üzerine olumlu etkileri nedeniyle adjuvan radyoterapi yerine adjuvan kemoterapi uygulamasının avantajını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Cerrahi yapılamayacak hastalarda kemoterapi ile birlikte internal ve eksternal radyoterapi, cerrahi yapılamayacak ve radyoterapi alamayacak hastalarda hormonal tedavi önerilmektedir.

2.13. Rekürrens Hastalık

Rekürrenslerin dörtte üçü ilk 3 senede görülür. EK nedenli opere olan hastalar ilk 2 yıl 3 ay aralarla, 5 yıla kadar 6 ay aralarla, 5 yıldan sonra yıllık olarak değerlendirilmelidirler. EK'li 379 olguluk bir çalışmada rekürrenslerin %50'si lokal, %29'u uzak, %21'i ise hem lokal hem uzak metastaz içermektedir [103].

Pelvik dışı metastazların en sık izlendiği bölgeler akciğer, batin, lenf nodları (*aortik, supraklaviküler ve inguinal*), karaciğer, beyin ve kemiktir. Sadece vajinal nüks olan hastalarda prognoz pelvik ve uzak metastaz olanlara göre daha iyidir.

Rekürrens tedavisi olarak hangi tedavi uygulanırsa uygulansın 1 yıllık sağ kalım oranı çok düşüktür. Rekürrens tedavisi cerrahi, radyoterapi, hormonal tedavi veya kemoterapi seçeneklerinden biri veya birkaçının kombinasyonu şeklinde olabilir. Uzak rekürrenslerde (*kemik, akciğer, beyin, supraklavikular lenf nodu vs.*) hastanın şikayetlerini azaltmaya yönelik palyatif tedavi uygulanır. Nüks hastalarında cerrahi sitoredüksiyondaki her %10'luk artış sağ kalımı 9.3 ay artırmaktadır [104].

2.14. Geriatrik Hasta

Geriatrik tıp dilinde 'yaşlı tıbbı' anlamında kullanılır ve dünyada yaşlı sağlığını da içeren yaşlılık bilimi olarak kabul edilir. Kesin bir sınır olmamakla birlikte geriatrik yaş sınırı 65 yaş olarak kabul edilmektedir [105]. Türkiye'nin 2014 yılı toplam nüfusu 77.695.906 kişidir ve bunun %8'i 65 yaş ve üstündedir. Bu oranın 2050 yılında %20.8'e çıkması beklenmektedir [2].

Yaş çoğu kanser için risk faktörüdür. 2000 yılına kadar tüm kanserlerin yarısını, 65 yaş ve üstü geriatrik grubun %12'sinin oluşturduğu gözlenmiştir [106, 107]. Yaşlanma ile meydana gelen bir dizi moleküler, hücresel ve fizyolojik değişiklikler, kanser insidansını ve kanser tedavisine direnci artırmaktadır. Yaşlanan hücrede meydana gelen nokta mutasyonlar, DNA hipermetilasyonu, moleküler düzeyde onkojen genlerinin aktivasyonuna ve tümör süpresör genlerin proliferasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda moleküler değişiklikler sitotoksik kemoterapi direncini artırmakta ve kemoterapi kaynaklı hasarın iyileştirmesini geciktirmektedir [12]. Hücresel düzeyde; kendi kendini yenilemeyen ve DNA hasarını onaramayan hücrelerin proliferasyonu kanserogenez süreci başlamaktadır. Sonuçta, yaşlanma ile çevresel (*fiziksel ve duygusal stres, toksik madde, yaşam şekli*) ve genetik (*organ ve sistem yetmezliği*) stres ile baş etmekte azalma kanser biyolojisini ve büyüme hızını etkilemektedir [13, 14].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 1993 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde EK nedeniyle tedavisi ve takibi yapılmış 1413 hastadan tanı anındaki yaşı 65 yıl ve üstü olan 306'sı (%21.7) dâhil edilmiştir. Çalışmaya kabul etme kriterleri; tanı yaşının 65 yıl ve üzeri olması, cerrahide en az tip 1 histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılmış olması, epitelyal EK hücre tipine sahip olmasıdır. Çalışmadan dışlama kriterleri; tanı yaşının 65 yıl altı olması, patolojik tanısının sarkom olması veya tanıda sarkom komponentinin bulunması, neoadjuvan kemoterapi almış olmasıdır. Hasta verileri retrospektif olarak Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği elektronik veri tabanından, hasta dosyalarından ve patoloji raporlarından toplanıp incelenmiştir. Hastalar yaşa göre 65-69 ve 70 yıl ve üstü olarak gruplandırılmıştır.

Kliniğimizde endometrium kanseri olgularında frozen/section rutin olarak kullanılmakta ve frozen/section sonucu tümör tipi non-endometrioid adenokanser, FIGO grade 2 veya 3, myometrial invazyon derinliği $\geq \frac{1}{2}$, servikal invazyonu olan ve tümör boyutu 2 cm'den fazla olanlara evrelendirici cerrahi uygulanmaktadır. Ayrıca preoperatif dönemdeki patoloji sonucu FIGO grade 3 endometrioid tümör olan veya yüksek riskli hücre tipi tanısı olanlar doğrudan evrelendirilmektedir. Evrelendirme cerrahisi standart olarak total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi + sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + sitolojik örnekleme + omentektomi şeklindedir. İntraoperatif gözlemde makroskopik patoloji varlığında evreleme cerrahisine ek olarak sitoredüktif cerrahi teknikleri uygulanmaktadır.

Adjuvan tedavi kararı ve tipi (*radoterapi [eksternal-beam radyoterapi ve/veya vajinal brakiterapi] ve/veya kemoterapi*) operasyonu gerçekleştiren cerrah ve jinekolojik onkoloji konseyi tarafından kararlaştırılmıştır. Adjuvan tedavi bitimini takiben hastalar ilk iki yıl her üç ayda, takiben beşinci yıla kadar her altı

ayda ve daha sonra yılda bir defa olmak üzere pelvik muayene, abdominal ultrasonografi, tam kan sayımı ve kan biyokimya testleriyle takip edilmiştir. Akciğer grafisi klinik şüphe duyulduğunda veya yıllık olarak istendi. Gerekliğinde toraks ve/veya abdominal bilgisayarlı tomografi çekildi. Pap-smear testi ve CA-125 seviyesi rutin olmamakla beraber takipte kullanıldı.

Adjuvan tedavi sırasında veya adjuvan tedavinin bitiminden sonraki ilk ay içinde hastalığın progresyon göstermesi progresif hastalık olarak, adjuvan tedavi bitiminden 1 ay sonra yapılan kontrolde hastalığın olmadığı ancak takip eden süreçte hastalığın tekrarlaması rekürrens olarak tanımlandı. Cerrahiden rekürrense veya rekürrens gelişmemiş olanlarda son kontrole kadar geçen süre progresyonsuz sağ kalım ve cerrahiden endometrium kanserinden ölüme kadar geçen veya ölüm olmamışsa son kontrole kadar geçen süre kanser spesifik sağ kalım olarak tanımlandı. Pelvik girim distalindeki vajinal ve/veya pelvik yan duvar rekürrensi pelvik rekürrens, pelvik girim ve diafragma arası rekürrens üst abdominal rekürrens ve bunların dışındaki rekürrenslere ekstra abdominal rekürrens olarak tanımlandı. Assit ve peritonitis karsinomatoza üst abdominal rekürrens olarak kabul edilirken, karaciğer parankimindeki, kemikteki ve ciltteki rekürrens ekstra abdominal rekürrens olarak tanımlandı. Rekürrens pelvik ve sistemik muayene, toraks X-ray, abdominopelvik ve thorasik BT veya MRG ile değerlendirilen hastanın klinik, radyolojik ve doku tanısı varsa patolojik bulgularıyla tanımlandı. Rekürrens sonrası uygulanacak tedavi kararı Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Konseyi tarafından alınmıştır.

Cerrahi başarısı; ilk cerrahi ve uygulanmışsa rekürrensteki cerrahi sonrasında makroskopik tümörün kalmaması maksimal sitoredüksiyon, rezidü tümörün <1cm olması optimal sitoredüksiyon ve rezidü tümörün >1cm olması supoptimal sitoredüksiyon olarak tanımlandı.

İlk tedavi veya rekürrens tedavisi başarısı WHO kriterlerine göre değerlendirildi [108]. Buna göre tedavi sonrası ilk ayda yapılan kontrolde tedavi başarısı aşağıdaki tanımlandı; (a) Tam klinik cevap; makroskopik hastalığın olmaması, (b) Parsiyel klinik cevap; var olan makroskopik tümörün %50'den fazla küçülmesi, (c) Stabil hastalık; var olan makroskopik tümörün %50'den az

küçülmesi veya %25'den az büyümesi, (d) Progresif hastalık; var olan tümörün %25'den fazla büyümesi veya yeni tümör odaklarının gelişmesi.

Çalışmada hastalar 2009 FIGO kriterlerine göre evrelendirilmiştir. Patoloji raporlarından evre, grade, myometrial invazyon, LVAİ, tümör büyüklüğü (*en büyük tümör çapı*), histolojik alt tip, lenf nodu tutulumu (*pelvik ve paraaortik*), servikal tutulum (*glandüler ve stromal*), adneksiyal tutulum (*over ve tuba uterina*) verileri kaydedilerek değerlendirilmiştir. Grade FIGO grade sistemine göre yapılmıştır. Non-nodal ekstrauterin tutulum; uterin serozal yayılım ve sitoloji pozitifliği dahil hastalığın lenf nodları haricinde uterus dışına yayılmış olması (*uterin serozal tutulum ve/veya pozitif peritoneal sitoloji ve/veya adneksial yayılım ve/veya omental metastaz ve/veya peritoneal tutulum ve/veya solid organ yayılımı*) olarak tanımlandı. Preoperatif CA-125 değeri laboratuvar üst sınır olan 35 IU/ml'e göre iki gruba (≤ 35 IU/ml vs. >35 IU/ml) ayrılmıştır. Preoperatif hemoglobin değeri laboratuvar üst sınır olan 12 mg/dl'e göre iki gruba (12 mg/dl < vs. 12 mg/dl) ayrılmıştır.

Çalışma, Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu (TUEK) tarafından onaylanmıştır.

İstatistik

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programda yapılmıştır. Değerlendirmelerde; kategorik verilerin analizleri için Ki-Kare testi ve Fisher-Exact testi (beklenen frekans < 5 olması durumunda), normal dağılan nicel verilerin analizleri için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan nicel verilerin analizleri için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Ayrıca prognostik faktörlere göre rekürrens ve sağ kalım analizleri, Kaplan-Meier sağ kalım analizi ve log-rank testi ile yapılmıştır. Rekürrens ve sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler çok değişkenli Cox's orantısız hazard regresyon ile multivaryant analizde değerlendirilmiştir. Multivaryant analizde modele alım kriteri 0.10, dışlama kriteri 0.20 olarak tanımlanmıştır. Tanımlayıcı değer olarak nitel verilerde frekans ve yüzdeler, normal dağılan nicel veriler

için aritmetik ortalama±standart sapma (ort.±SD), normal dağılmayanlar için medyan (minimum-maksimum) veya medyan (CAG-Interquartile range) verilmiştir. Rekürrense ve ölüm oranı üzerine etkili faktörlerin araştırılmasında HR (Hazard Ratio), %95 CI (güven aralığı [confidence interval; CI]) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 306 EK hastasının ortalama yaşı 69.7 (aralık, 65-92) yılıdır. Hastaların 176'sı (%57.5) 65-69 yıl aralığındayken, 130'u (%42.5) 70 yıl ve üstü gruptaydı. Ana başvuru şikayeti postmenopozal kanamaydı ve hastaların %94'ü bu şikayet ile başvurmuştu. Ortalama tümör boyutu 39.7 mm'ydı (aralık, 5-150). Preoperatif CA-125 değeri ortalaması 13.3 IU/ml'ydı (aralık, 0.1-1500) ve ileri evre ve non-endometroid tip hastalıkta belirgin olarak yüksekti ($p<0.05$). Ortalama VKİ'si 34 kg/m²'ydi (aralık, 16.6-52.3) ve hastaların %80'inde VKİ 30 kg/m² ve üstündeydi.

FIGO 2009'a göre hastaların %68.3'ü (n: 209) evre 1, %2.9'u (n:9) evre 2, %19.3'ü (n: 59) evre 3 ve %9.5'i (n: 29) evre 4'tü. Endometrioid kanser en sık histolojik tipti ve olguların %73.9'unda tanı endometrioid kanserdi. Grade düzeyi bilinmeyen 4 hasta dışında hastaların %33'ü (n:101) grade 1, %32'si (n:98) grade 2, %33.6'sı (n:103) grade 3'tü. 32 (%10.5) hastada myometrial invazyon yokken, 13 (%4.3) hastada tümör uterin serozaya yayılmış haldeydi. Servikal invazyon 38 hastada izlendi ve bunların 30'unda servikal stromal tutulum mevcuttu. Periton sitolojisi 25 (%8.2), LVAİ 87 (%28.4), adneksial yayılım 8 (%3.9) ve omental metastaz 24 (%7.8) hastada pozitif. Hastaların 154'üne (%50.3) lenfadenektominin cerrahi prosedüre eklenmiş olduğu görüldü. Bunların 65'inde (%42.2, n:65/154) tümörün lenf nodlarına yayılmış olduğu belirlendi. Metastatik lenf nodu 27 (%41.5, n:27/65) hastada yalnız pelvik bölgede, 10 (%15.4 n:10/65) hastada yalnız paraaortik bölgede ve 28 (%43.1 n:28/65) hastada her iki bölgedeydi. Hastaların klinik, patolojik ve cerrahi özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir. İlk cerrahi sonucu 300 (%98, n:300/306) hastada maksimal sitoredüksiyon, 4 (%1.3, n:4/306) hastada optimal sitoredüksiyon ve 2 (%0.7, n:2/306) hastada suboptimal sitoredüksiyon şeklindeydi.

Tablo 4.1. Hastaların klinik, patolojik ve cerrahi özellikleri

Parametreler	n / Ortalama	% / Ortanca (aralık)	
Tanı anında yaş	69.7	68 (65-92)	
Preoperatif CA-125 (IU/ml)	70	13.3 (0.1-1500)	
Tümör boyutu (mm)	39	37 (5-150)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	34	34.2 (17.6-52.3)	
FIGO 2009 Evre	1A	131	42.8
	1B	78	25.5
	2	9	2.9
	3A	6	2
	3C1	22	7.2
	3C2	31	10.1
	4A	1	0.3
	4B	28	9.2
Hücre tipi	Endometrioid	226	73.9
	Berrak hücreli	26	8.5
	Seröz	29	9.5
	Müsinöz	1	0.3
	Miks tip	15	4.9
	Andiferansiye	9	2.9
FIGO Grade	1	101	33
	2	98	32
	3	103	33.6
	Bilinmiyor	4	1.4
	Peritoneal sitoloji	Negatif	265
Pozitif		25	8.2
Bilinmiyor		16	5.2
Myometrial invazyon	İnvazyon yok	32	10.5
	< ½	128	41.8
	≥ ½ ¹	128	41.8
	Serozal invazyon	13	4.3
	Bilinmiyor	5	1.6
Servikal invazyon	Negatif	264	86.3
	Glandular	8	2.6
	Stromal	30	9.8
	Bilinmiyor	4	1.3
Adneksial tutulum	Negatif	198	96.1
	Pozitif	8	3.9
Lenfadenektomi	Uygulanmamış	152	49.7
	Uygulanmış	154	50.3
Çıkarılan lenf nodu sayısı (total)	49.9	51 (3-118)	
Metastatik lenf nodu	Yalnız pelvik	27	41.5
	Yalnız paraaortik	10	15.4
	Pelvik + paraaortik	28	43.1
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	183	59.8
	Pozitif	87	28.4
	Bilinmiyor	36	11.8
Omentum tutulumu	Negatif	256	83.7
	Pozitif	24	7.8
	Uygulanmamış	26	8.5
Non-nodal ekstrauterin tümör	Negatif	272	88.9
	Pozitif	24	7.8
	Bilinmiyor	10	3.3

Hastaların 153'ü adjuvan tedavi aldı. Tedavi şekilleri ve dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir. Adjuvan tedavi ve tedavi şekli dağılımı iki yaş grubunda benzerdi (p=0.766). Adjuvan tedavi sonrası takibi yapılamadığından tedavi sonucu değerlendirilemeyen 12 hasta dışında kalan 141 hastanın 133'ünde (%94.3, n:133/141) adjuvan tedavi başarısı tam klinik cevap, 1'inde (%0.7, n:1/141) parsiyel klinik cevap ve 7'sinde (%5, n:7/141) progresif hastalık şeklindeydi.

Tablo 4.2. Endometrium kanserinde uygulanan adjuvan tedavi şekilleri

Adjuvan tedavi	n (153)	%
Radyoterapi	83	54.2
Kemoterapi	42	27.5
Sandviç tedavi	14	9.2
Kemoterapi sonrası radyoterapi	3	2
Radyoterapi sonrası kemoterapi	5	3.3
Konkomitant kemo-radyoterapi	5	3.3
Hormonal tedavi	1	0.7
Sandviç tedavi: 3 kür kemoterapi (paklitaksel+karboplatin) takiben radyoterapi takiben 3 kür kemoterapi (paklitaksel+karboplatin)		

Çalışma grubunun demografik, klinik, cerrahi ve patolojik özellikleri her iki yaş grubunda benzerdi (Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5). Yaş gruplarına göre patolojik faktörlerden sadece myometrial invazyon derinliği dağılımı anlamlı olma eğilimindeydi. Yaşı 65-69 yıl olanların %39.8'inde ve 70 yaş ve üstü olanlarınsa %50.8'inde myometrial invazyon \geq %50'ydi (p=0.062).

Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre klinik ve demografik özellikler

Parametre		Yaş Grubu				p
		65-69 (n:176)		≥70 (n:130)		
		n	%	n	%	
Gravida	≤5	58	45.3	51	57.3	0.082
	>5	70	54.7	38	42.7	
Parite	≤4	79	61.7	56	62.9	0.857
	>4	49	38.3	33	37.1	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	<30	23	20.2	18	21.2	0.863
	≥30	91	79.8	67	78.8	
Kororbidite	Yok	42	32.6	38	38	0.392
	Var	87	67.4	62	62	
Hipertansiyon	Yok	78	60.9	57	57	0.548
	Var	50	39.1	43	43	
Diabetes mellitus	Yok	78	60.5	66	66.7	0.336
	Var	51	39.5	33	33.3	
Hemoglobin düzeyi (g/dl)	≤12	55	34.6	37	32.5	0.713
	>12	104	65.4	77	67.5	
Ca125 düzeyi (IU/ml)	≤35	102	77.3	59	68.6	0.155
	>35	30	22.7	27	31.4	

Tablo 4.4. Histolojik tip ile yaş dağılımı arasındaki ilişki

Parametre		Yaş Grubu				p
		65-69		≥70		
		n (176)	%	n (130)	%	
Histolojik tip	Endometrioid	131	74.4	95	73.1	0.364
	Berrak hücreli	15	8.5	11	8.5	
	Seröz	20	11.4	9	6.9	
	Müsinöz	0	0	1	0.8	
	Miks	6	3.4	9	6.9	
	Andiferansiye	4	2.3	5	3.8	
Kategorize histolojik tip	Endometrioid	131	74.4	95	73.1	0.790
	Non-endometrioid	45	25.6	35	26.9	

Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre cerrahi ve patolojik özellikler

Parametre		Yaş Grubu				p
		65-69		≥70		
		n	%	n	%	
Tümör boyutu (mm)	<20	5	6.8	4	6.2	0.329
	≥20	69	93.2	61	93.8	
Peritoneal sitoloji	Negatif	151	91	114	91.9	0.771
	Pozitif	15	9	10	8.1	
Myometrial invazyon	< ½	100	60.2	60	49.2	0.062
	≥ ½ ¹	66	39.8	62	50.8	
Servikal invazyon	Negatif	150	86.7	111	86	0.276
	Pozitif	23	13.3	18	14	
Adneksial tutulum	Negatif	160	92.5	115	89.8	0.441
	Pozitif	13	7.5	12	10.2	
Metastatik lenf nodu yeri	Yalnız paraaortik	4	11.4	6	19.4	0.558
	Yalnız pelvik	15	42.9	13	40.9	
	Paraaortik+pelvik	16	45.7	12	38.7	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	110	71	73	63.5	0.193
	Pozitif	45	29	42	36.5	
Omentum tutulumu	Negatif	145	91.2	111	91.7	0.873
	Pozitif	14	8.8	10	8.3	
Non-nodal ekstrapelvikal tümör	Negatif	146	86.4	112	88.2	0.647
	Pozitif	23	13.6	15	11.8	

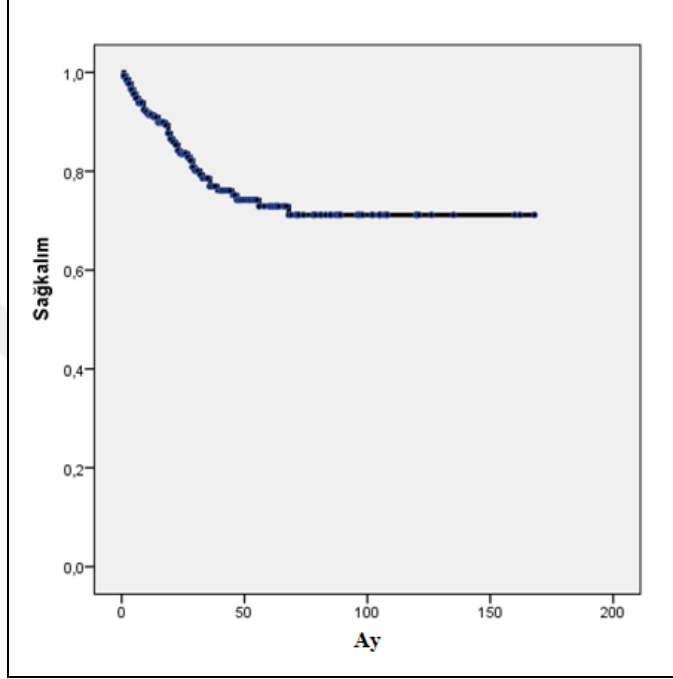
¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

Rekürrens ve Sağ Kalım

Cerrahi sonrası takibe gelmeyen (n:23) ve cerrahi sonrası ilk ay içinde ölen (n:6) toplam 29 hasta çalışmanın sağ kalım analizinden çıkartıldı. Sağ kalım analizinde değerlendirilen 277 hastanın ortalama takip süresi 35 (aralık, 1-168) aydı. Bu süre içinde 48 (%17.3) hastada rekürrens gelişti. 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı %72.9'du (Şekil 4.1). Rekürrens gelişenlerde rekürrense kadar geçen süre ortalama 19 (aralık, 1-68) aydı.

İlk cerrahi sonucu subtotal sitoredüksiyon olan 1 hastada (%100), optimal sitoredüksiyon olan 4 hastanın 3'ünde (%75) ve maksimal sitoredüksiyon olan 272

hastanın 44'ünde (%16.2) rekürrens izlendi. Primer cerrahi sonucu rezidü kalanlarda rekürrens görülme olasılığı anlamlı derecede yüksek izlendi ($p=0.001$).



Şekil 4.1. Progresyonsuz sağ kalım

Rekürrens gelişenlerin 31'i 65-70 yaş grubunda, 17'si 70 yaş üstü grupta yer almaktaydı. Bunların 26'sında (%54.2, n:26/48) hastalık ekstraabdominal bölgede tekrarladı. Rekürrens bölgelerinin dağılımı tablo 4.6'da gösterilmiştir. Rekürrens sonrası 33 (%68.7, n:33/48) hasta küratif amaçlı tedavi almışken ve 15 (%31.3, n:15/48) hastaya palyatif yaklaşım sunulmuştur. Tedavi alan grupta uygulanan tedavi yöntemleri tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Rekürrens gelişen hastalarda rekürrens bölgelerinin dağılımı

Rekürrens yeri	n (48)	%
Yalnız pelvik	10	20.8
Yalnız abdominal	8	16.7
Yalnız ekstra abdominal	17	35.4
Pelvik+üst abdominal	4	8.3
Pelvik+ekstra abdominal	1	2.1
Üst abdomen + ekstra abdominal	5	10.4
Pelvik+ üst abdominal + ekstra abdominal	3	6.3

Tablo 4.7. Rekürrenste uygulanan tedavi seçeneklerinin dağılımı

İlk rekürrenste tedavi	n(48)	%
Radyoterapi	9	18.8
Kemoterapi	14	29.2
Radyoterapi sonrası cerrahi	3	6.2
Kemoterapi sonrası cerrahi	5	10.3
Radyoterapi + Kemoterapi sonrası cerrahi	1	2.1
Palyatif	15	31.3
Radyoterapi sonrası Kemoterapi	1	2.1

Hastaların demografik ve klinik özellikleriyle rekürrens gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.8). Ancak preoperatif serum CA-125 düzeyi rekürrensi ön görme eğilimindeydi. Rekürrens CA-125 düzeyi >35 IU/ml olanların %27.5'inde, ≤35 IU/ml olanlarınsa %16'sında gelişmişti (p=0.072). İleri yaş ile rekürrens gelişimi arasında ilişki mevcut değildi. Yaşı 65-69 yıl arasında olanların %19.4'ünde, 70 yıl ve üzerinde olanlarınsa %14.9'unda rekürrensin gelişmiş olduğu görüldü (p=0.293).

Tablo 4.8. Hastalara ait klinik ve demografik özellikleriyle rekürrens arasındaki ilişki

Parametre		Rekürrens				P
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Yaş	65-69	129	80.6	31	19.4	0.293
	≥70	100	85.5	17	14.9	
Gravida	≤5	85	85	15	15	0.471
	>5	82	81.2	19	19.8	
Parite	≤4	106	84.8	19	15.2	0.405
	>4	61	80.3	15	19.7	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	<30	29	78.4	8	21.6	0.827
	≥30	116	80	29	20	
Komorbidite	Yok	60	81.1	14	18.9	0.792
	Var	109	79.6	28	20.4	
Hipertansiyon	Yok	100	79.4	26	20.6	0.778
	Var	68	81	16	19	
Diabetes Mellitus	Yok	109	82	24	18	0.352
	Var	59	76.6	18	23.4	
Hemoglobin düzeyi (gr/dl)	≤12	67	81.7	15	18.3	0.942
	>12	135	81.3	31	18.7	
CA-125 düzeyi (IU/ml)	≤35	121	84	23	16	0.072
	>35	37	72.5	14	27.5	

Hastaların cerrahi ve patolojik özellikleri ile rekürrens ilişkisi incelendiğinde; hücre tipi, evre, FIGO grade düzeyi, sitoloji pozitifliği, serozal tutulum, servikal invazyon, adneksial metastaz, LVAİ, omentum yayılım ve non-nodal ekstrauterin tümör varlığı ile rekürrens gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.9, Tablo 4.10). Tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği ve metastatik lenf nodu yeri rekürrens olasılığını tanımlamamaktaydı. Çıkarılan pelvik ve paraaortik lenf nodu sayısının artışı rekürrens oranını arttırmamaktaydı (p:0.445, p:0.895).

Tablo 4.9. Histolojik tip ve evre ile rekürrens arasındaki ilişki

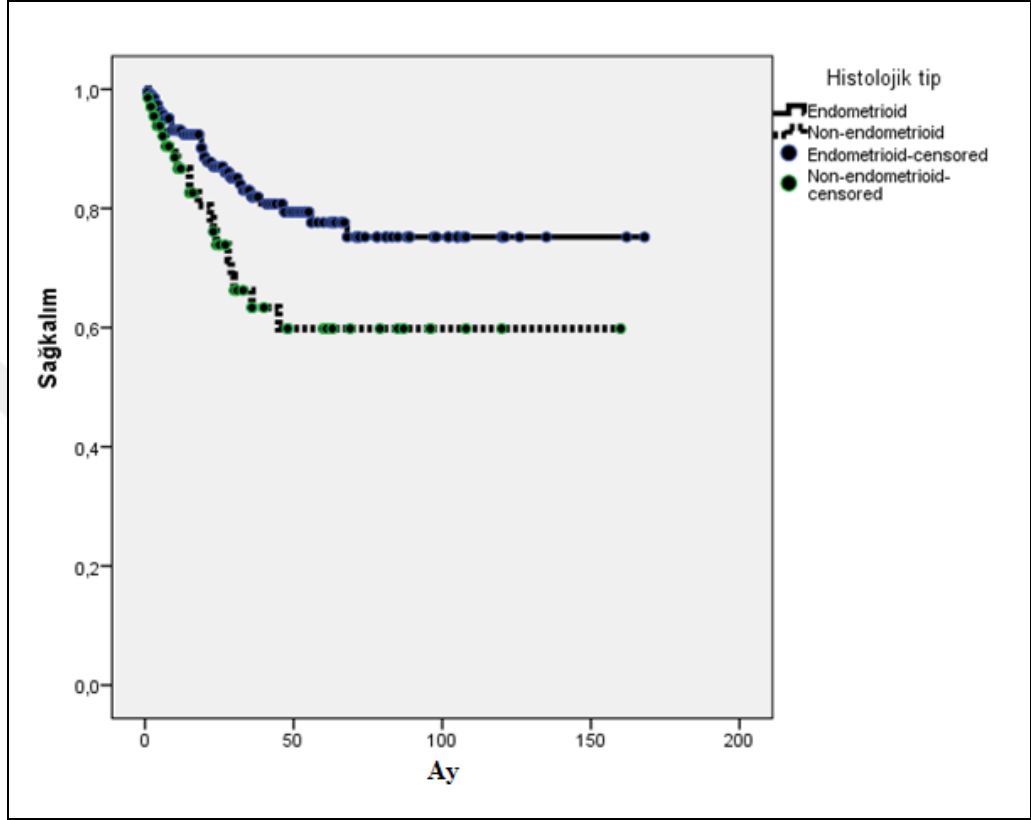
Parametre		Rekürrens				P
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Histolojik tip	Endometrioid	178	86	29	14	0.018
	Berrak hücreli	15	65.2	8	34.8	
	Seröz	21	77.8	6	22.2	
	Müsinöz	0	0	1	100	
	Miks	12	85.7	2	14.3	
	Andiferansiye	3	60	2	40	
FIGO 2009 evre	1A	110	92.4	9	7.6	0.001
	1B	66	90.4	7	9.6	
	2	7	77.8	2	22.2	
	3A	2	66.7	1	33.3	
	3C1	16	72.7	6	27.3	
	3C2	17	65.4	9	34.6	
	4B	11	44	14	56	

Tablo 4.10. Cerrahi ve patolojik özellikleri ile rekürrens arasındaki ilişki

Parametre		Rekürrens				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
FIGO grade	1	92	92	8	8	0.002
	2	72	82.8	15	17.2	
	3	64	72.7	24	27.3	
Tümör boyutu (mm)	<20	7	77.8	2	22.2	0.872
	≥20	104	80	26	20	
Peritoneal sitoloji	Negatif	208	85.6	35	14.4	0.001
	Pozitif	13	56.5	10	43.5	
Servikal invazyon	Negatif	204	85.4	35	14.6	0.010
	Pozitif	23	67.6	11	32.4	
Myometrial invazyon	< ½	126	86.3	20	13.7	0.302
	≥ ½ ¹	98	81.7	22	18.3	
Serozal tutulum	Negatif	224	84.2	42	15.8	0.001
	Pozitif	4	40	6	60	
Adneksial tutulum	Negatif	216	85.7	36	14.3	0.001
	Pozitif	11	50	11	50	
Metastatik lenf nodu yeri	Yalnız Paraaortik	5	55.6	4	44.4	0.831
	Yalnız Pelvik	18	66.7	9	33.3	
	Paraaortik+Pelvik	15	62.5	9	37.5	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	153	89	19	11	0.004
	Pozitif	56	74.7	19	25.3	
Omentum tutulumu	Negatif	202	86.3	32	13.7	0.001
	Pozitif	10	47.6	11	52.4	
Non-nodal ektrauterin tümör	Negatif	209	87.4	30	12.6	0.001
	Pozitif	15	50	15	50	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

Endometrioid ve non-endometrioid gruplar için 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı sırası ile %77 ve %59 oranında bulundu (Şekil 4.2). 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı 65-69 yaş grubu için %70, 70 yaş ve üstü için %77 bulundu (p=0.501). Prognostik faktörlerin 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ile ilişkisi tablo 4.11'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Histolojik tipe göre progresyonsuz sağ kalım dağılımı

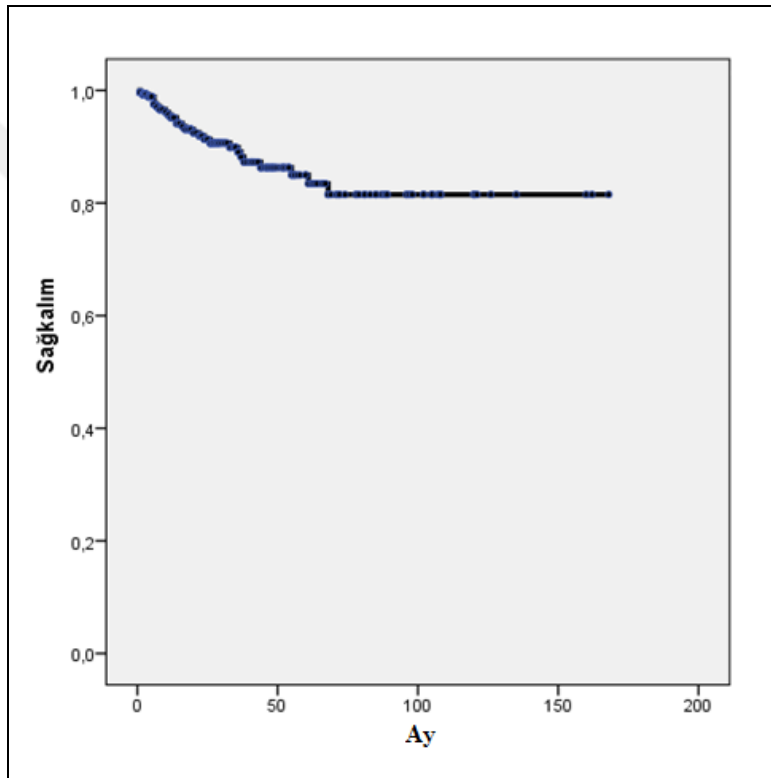
Tablo 4.11. Prognostik faktörlerin 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları ile ilişkisi

Parametre		Progresyonsuz sağ kalım			
		5 yıl	%95 CI	Ortalama	p
Yaş	65-69	0.70±0.04	0.61-0.80	117±6.7	0.501
	70 ve üstü	0.77±0.05	0.67-0.87	133±7.70	
Histolojik tip	Endometrioid	0.77±0.03	0.66-0.86	133.2±6.0	0.013
	Non-endometrioid	0.59±0.02	0.39-0.75	103.8±10.3	
Evre	1	0.86±0.04	0.73-0.89	144±6	0.001
	2	0.63±0.21	0.22-1.00	72±15	
	3	0.56±0.09	0.38-0.74	99±12	
	4	0.26±0.11	0.04-0.48	26±6	
FIGO grade	1 ve 2	0.81±0.04	0.73-0.89	138±6	0.001
	3	0.57±0.08	0.41-0.73	100±10	
Tümör boyutu (mm)	<20	0.75±0.15	0.46-1.00	61±10	0.859
	≥20	0.66±0.10	0.46-0.86	114±8	
Peritoneal sitoloji	Negatif	0.76±0.04	0.68-0.84	131±6	0.001
	Pozitif	0.51±0.11	0.29-0.73	52±10	
Myometrial invazyon	< ½	0.78±0.05	0.68-0.88	110±5	0.222
	≥ ½ ¹	0.71±0.06	0.59-0.83	122±9	
Servikal invazyon	Yok	0.77±0.04	0.69-0.85	132±5	0.001
	Var	0.55±0.11	0.33-0.77	38±10	
Adneksial tutulum	Yok	0.77±0.04	0.69-0.85	133±5	0.001
	Var	0.34±0.13	0.09-0.59	38±10	
LVAİ	Yok	0.81±0.04	0.73-0.89	139±6	0.012
	Var	0.70±0.06	0.58-0.82	113±9	
Lenf nodu tutulumu	Yok	0.81±0.05	0.71-0.91	137±7	0.001
	Var	0.49±0.08	0.33-0.65	89±11	
Non-nodal ekstraputerin tümör	Yok	0.78±0.04	0.70-0.86	135±5	0.001
	Var	0.20±0.12	0-0.44	23±6	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

LVAİ: Lenfovasküler alan invazyonu

Takip süresince 34 hasta öldü. Bunlardan 27'sinde (%9.8, n:27/277) ölüm nedeni endometrium kanseriydi. 7 hastaysa araya giren diğer nedenlerden dolayı ölmüştü (postoperatif ilk ay içinde ölüm, n:6; pulmoner emboli, n:1 [pulmoner emboli nedeniyle kaybedilen hasta takibinin 10. ayında ölmüştür]). Çalışma grubunun 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranı %85'ti (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kanser spesifik sağ kalım

Demografik ve klinik özelliklerden sadece preoperatif CA-125 düzeyi ölüm olasılığını ön görmekteydi. CA-125 düzeyi >35 IU/ml olanların %19.6'sının, ≤35 IU/ml olanlarınsa %6.2'sinin öldüğü görüldü (p=0.006) (Tablo 4.12). Yaş ile ölüm olasılığı arasında ilişki mevcut değildi ve daha yaşlı grupta endometrium kanseri nedeniyle ölüm oranı değişmemekteydi. Yaşı 65-69 arasında olanların %10'unun, 70 ve üzerinde olanlarınsa %9.4'ünün öldüğü görüldü (p=0.868).

Tablo 4.12. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler ile ölüm arasındaki ilişki

Parametre		Kanser spesifik ölüm				P
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Yaş	65-69	144	90	16	10	0.868
	≥70	106	90.6	11	9.4	
Gravida	≤5	90	90	10	10	0.792
	>5	92	91.1	9	8.9	
Parite	≤4	114	91.2	11	8.8	0.685
	>4	68	89.5	8	10.5	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	<30	34	91.9	3	8.1	0.684
	≥30	130	89.7	15	10.3	
Komorbidite	Yok	65	87.8	9	12.2	0.917
	Var	121	88.3	16	11.7	
Hipertansiyon	Yok	111	88.1	15	11.9	1.000
	Var	74	88.1	10	11.9	
Diabetes Mellitus	Yok	118	88.7	15	11.3	0.713
	Var	67	87	10	13	
Hemoglobin düzeyi (gr/dl)	≤12	72	87.8	10	12.2	0.642
	>12	149	89.8	17	10.2	
CA-125 düzeyi (IU/ml)	≤35	135	93.8	9	6.2	0.006
	>35	41	80.4	10	19.6	

Hastaların cerrahi ve patolojik özellikleri ile ölüm olasılığı arasındaki ilişki incelendiğinde; hücre tipi, evre, FIGO grade, sitoloji pozitifliği, serozal tutulum, servikal invazyon, adneksiyal metastaz, LVAİ, omentum yayılım ve non-nodal ekstreuterin tümör varlığı ile ölüm olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (Tablo 4.13, Tablo 4.14). Tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği ve metastatik lenf nodu yeri ile ölüm olasılığı arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Çıkarılan pelvik ve paraaortik lenf nodu sayısının artışı ölüm oranını arttırmamaktaydı (p:0.713, p:0.583)

Tablo 4.13. Histolojik tip ve evre ile ölüm arasındaki ilişki

Parametre		Kanser spesifik ölüm				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Histolojik tip	Endometrioid	191	92.3	16	7.7	0.05
	Berrak hücreli	19	82.6	4	17.4	
	Seröz	23	85.2	4	14.8	
	Müsinöz	1	100	0	0	
	Miks	12	85.7	2	14.3	
	Andifferansiye	4	80	1	20	
FIGO 2009 evre	1A	117	98.3	2	1.7	0.001
	1B	71	97.3	2	2.7	
	2	8	88.9	1	11.1	
	3A	3	100	0	0	
	3C1	19	86.4	3	13.6	
	3C2	19	73.1	7	26.9	
	4B	13	52	12	48	

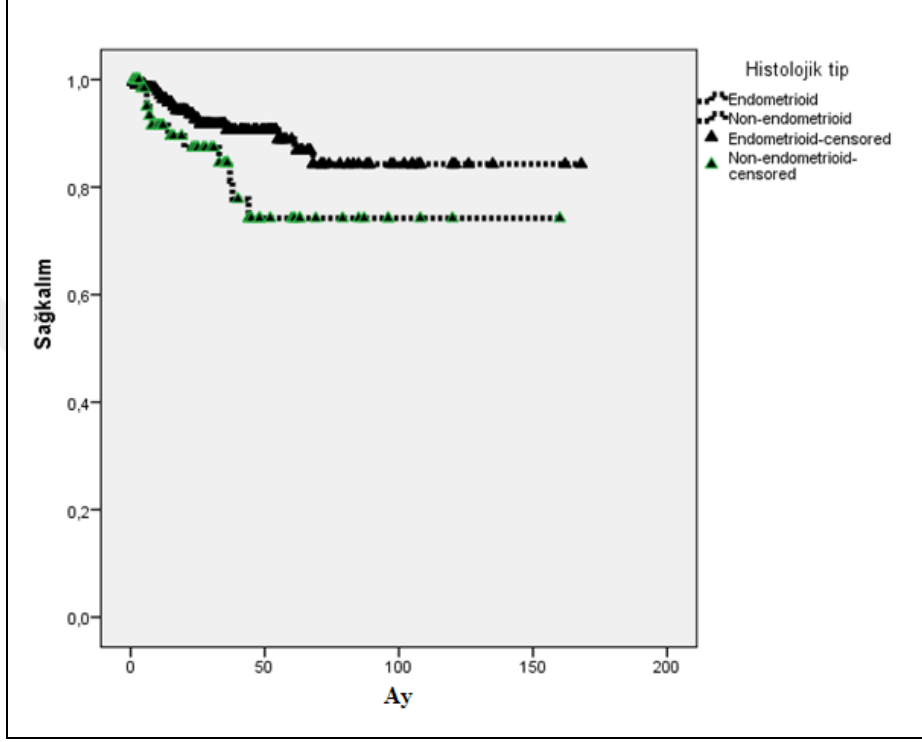
Tablo 4.14. Cerrahi ve patolojik özellikleri ile ölüm arasındaki ilişki

Parametre		Kanser spesifik ölüm				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
FIGO grade	1	97	97	3	3	0.002
	2	79	90.8	8	9.2	
	3	72	81.8	16	18.2	
Tümör boyutu (mm)	<20	7	77.8	2	22.2	0.298
	≥20	116	89.2	14	10.8	
Peritoneal sitoloji	Negatif	226	93	17	7	0.001
	Pozitif	15	65.2	8	34.8	
Myometrial invazyon	< ½	136	93.2	10	6.8	0.353
	≥ ½ ¹	108	90	12	10	
Serozal tutulum	Negatif	244	91.7	22	8.3	0.001
	Pozitif	5	50	5	50	
Servikal invazyon	Negatif	223	93.3	16	6.7	0.001
	Pozitif	24	70.6	10	29.4	
Adneksial tutulum	Negatif	235	93.3	17	6.7	0.001
	Pozitif	13	59.1	9	40.9	
Metastatik lenf nodu yeri	Yalnız paraaortik	6	66.7	3	33.3	0.435
	Yalnız pelvik	22	81.5	5	18.5	
	Paraaortik+pelvik	16	66.7	8	33.3	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	166	96.5	6	3.5	0.001
	Pozitif	61	81.3	14	18.7	
Omentum tutulumu	Negatif	220	94	14	6	0.001
	Pozitif	11	52.4	10	47.6	
Non-nodal ektrauterin tümör	Negatif	225	94.1	14	5.9	0.001
	Pozitif	18	60	12	40	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

Endometrioid ve non-endometrioid gruplar için 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranı sırası ile %86 ve %74 oranında istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi (p=0.055) (Şekil 4.4) (Tablo 4.15). 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranı 65-69 yaş grubu için %85, 70 yaş üstü için %83 bulundu (p=0.904).

Prognostik faktörlerin 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları ile ilişkisi tablo 4.15'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Histolojik tipe göre kanser spesifik sağ kalım dağılımı

Tablo 4.15. Prognostik faktörlerin 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları ile ilişkisi

Parametre		Kanser spesifik sağ kalım			
		5 yıl	%95 CI	Ortalama	p
Yaş	65-69	0.85±0.05	0.75-0.93	135±5	0.904
	70	0.83±0.01	0.73-0.93	144±7	
Histolojik tip	Endometrioid	0.86±0.03	0.81-0.92	147±5	0.055
	Non-endometrioid	0.74±0.06	0.62-0.86	124±9	
Evre	1	0.97±0.02	0.93-1.00	160±4	0.001
	2	0.80±0.18	0.45-1.00	85±11	
	3	0.68±0.10	0.48-0.88	118±12	
	4	0.30±0.13	0.05-0.55	33±5	
FIGO grade	1 ve 2	0.92±0.03	0.86-0.98	153±5	0.001
	3	0.65±0.08	0.49-0.81	115±10	
Tümör boyutu (mm)	<20	0.75±0.15	0.46-1.00	61±10	0.263
	≥20	0.78±0.06	0.66-0.98	132±7	
Peritoneal sitoloji	Negatif	0.89±0.03	0.83-0.95	148±5	0.001
	Pozitif	0.52±0.14	0.25-0.79	58±10	
Myometrial invazyon	< ½	0.88±0.04	0.80-0.96	121±4	0.294
	≥ ½ ¹	0.83±0.05	0.73-0.93	140±8	
Servikal invazyon	Yok	0.89±0.03	0.83-0.95	149±5	0.001
	Var	0.57±0.11	0.35-0.79	65±8	
Adneksial tutulum	Yok	0.90±0.03	0.84-0.96	149±4	0.001
	Var	0.38±0.15	0.09-0.67	47±11	
LVAİ	Yok	0.94±0.03	0.88-1.00	159±4	0.001
	Var	0.75±0.06	0.63-0.87	122±9	
Lenf nodu tutulumu	Yok	0.91±0.04	0.83-0.99	151±6	0.001
	Var	0.58±0.10	0.38-0.78	105±8	
Non-nodal ektrauterin tümör	Yok	0.91±0.03	0.85-0.97	151±4	0.001
	Var	0.21±0.12	0-0.45	28±6	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç
LVAİ: Lenfovasküler alan invazyonu

Çalışma grubunda hücre tipi endometrioid tip olan 226 hasta subgrup analize değerlendirildi. Bu grupta 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalım oranları sırasıyla %77.6 ve %86.8'di. Endometrioid hücre tipinde rekürrens ve ölüm olasılığını belirleyen faktörler tüm çalışma grubuyla benzerdi (Tablo 4.16, Tablo 4.17). Ancak bu grupta myometrial invazyon derinliği ve CA-125 düzeyi rekürrens için anlamlıyken servikal invazyon rekürrens ve ölüm olasılığını belirlememekteydi.



Tablo 4.16. Endometrioid tip EK cerrahi ve patolojik özellikleri ile rekürrens ilişkisi

Parametre		Rekürrens				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Yaş	65-69	100	84	19	16	0.346
	≥70	78	88.6	10	11.4	
Evre	1A	92	93.9	6	6.1	0.001
	1B	58	90.6	6	9.4	
	2	6	85.7	1	14.3	
	3C1	8	66.7	4	33.3	
	3C2	9	60	6	40	
	4B	5	45.5	6	54.5	
FIGO grade	1	89	92.7	7	7.3	0.021
	2	66	83.5	13	16.5	
	3	23	74.2	8	25.8	
Tümör boyutu (mm)	<20	5	100	0	0	0.313
	≥20	73	83	15	17	
Peritoneal sitoloji	Negatif	169	88	23	12	0.001
	Pozitif	5	50	5	50	
Myometrial invazyon	< ½	102	91.9	9	8.1	0.042
	≥ ½ ¹	75	82.4	16	17.6	
Serozal tutulum	Negatif	177	87.6	25	12.4	0.001
	Pozitif	1	20	4	80	
Servikal invazyon	Negatif	165	87.3	24	12.7	0.096
	Pozitif	12	70.6	5	29.4	
Adneksial tutulum	Negatif	175	88.4	23	11.6	0.001
	Pozitif	2	25	6	75	
Metastatik lenf nodu yeri	Yalnız paraaortik	3	60	2	40	0.910
	Yalnız pelvik	8	66.7	4	33.3	
	Paraaortik+pelvik	7	58.3	5	41.7	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	126	91.3	12	8.7	0.025
	Pozitif	38	79.2	10	20.8	
Omentum tutulumu	Negatif	160	87.4	23	12.6	0.007
	Pozitif	5	55.6	4	44.4	
Non-nodal ekstrauterin tümör	Negatif	172	89.6	20	10.4	0.001
	Pozitif	6	42.9	8	57.1	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

Tablo 4.17. Endometrioid tip EK cerrahi ve patolojik özellikleri ile ölüm ilişkisi

Parametre		Kanser spesifik ölüm				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Yaş	65-69	108	90.8	11	9.2	0.343
	≥70	83	94.3	5	5.7	
Evre	1A	97	99	1	1	0.001
	1B	62	96.9	2	3.1	
	2	7	100	0	0	
	3C1	9	75	3	25	
	3C2	11	73.3	4	26.7	
	4B	5	45.5	6	54.5	
FIGO grade	1	94	97.9	2	2.1	0.005
	2	71	89.9	8	10.1	
	3	25	80.6	6	19.4	
Tümör boyutu (mm)	<20	5	100	0	0	0.512
	≥20	81	92	7	8	
Peritoneal sitoloji	Negatif	181	94.3	11	5.7	0.001
	Pozitif	6	60	4	40	
Myometrial invazyon	<1/2	107	96.4	4	3.6	0.070
	≥1/2 ¹	82	90.1	9	9.9	
Serozal tutulum	Negatif	189	93.6	13	6.4	0.001
	Pozitif	2	40	3	60	
Servikal invazyon	Negatif	178	93.7	12	6.3	0.086
	Pozitif	16	80	4	20	
Adneksial tutulum	Negatif	187	94.4	11	5.6	0.001
	Pozitif	3	37.5	5	62.5	
Metastatik lenf nodu yeri	Yalnız paraaortik	4	80	1	20	0.826
	Yalnız pelvik	9	75	3	25	
	Paraaortik+pelvik	8	66.7	4	33.3	
Lenfovasküler alan invazyonu	Negatif	134	97.1	4	2.9	0.011
	Pozitif	42	87.5	6	12.5	
Omentum tutulumu	Negatif	173	94.5	10	5.5	0.001
	Pozitif	5	55.6	4	44.4	
Non-nodal ekstrauterin tümör	Negatif	183	95.3	9	4.7	0.001
	Pozitif	8	57.1	6	42.9	

¹: Uterin serozal tutulum olan hastalar hariç

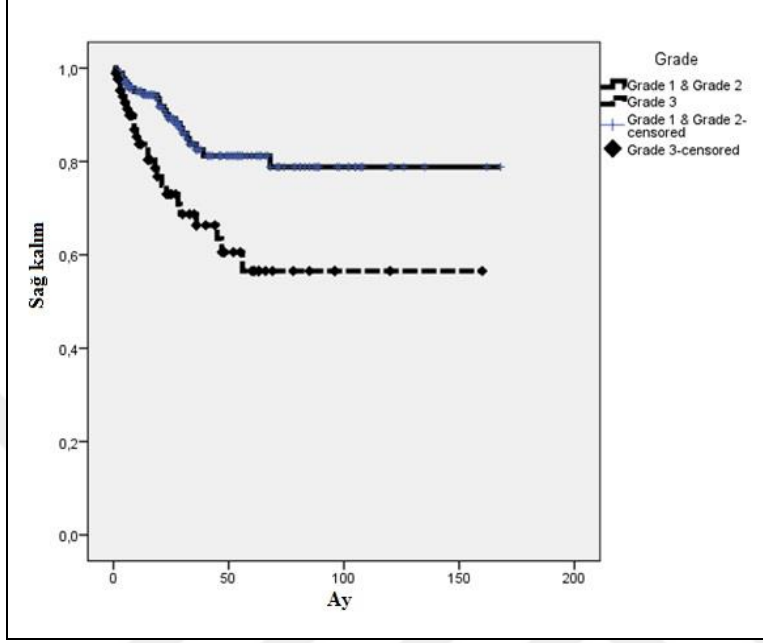
Cox's regresyon analizinde yaş (65-69 yıl vs. 70 yaş ve üzeri), evre (FIGO evre 1&2 vs. FIGO evre 3&4), grade (FIGO grade 1&2 vs. FIGO grade 3), LVAİ (negatif vs. pozitif), preoperatif CA-125 düzeyi (≤ 35 IU/ml vs > 35 IU/ml), preoperatif hemoglobin düzeyi (≤ 12 g/dl vs. > 12 g/dl) kullanılarak rekürrens ve ölümü tanımlamak için model oluşturularak multivaryant analiz yapıldı. Buna göre sadece FIGO grade'in rekürrens ve ölüm oranını tanımlamada, ve preoperatif

CA-125 düzeyinin ölüm oranını tanımlamada bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi (Tablo 4.18) (Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8)

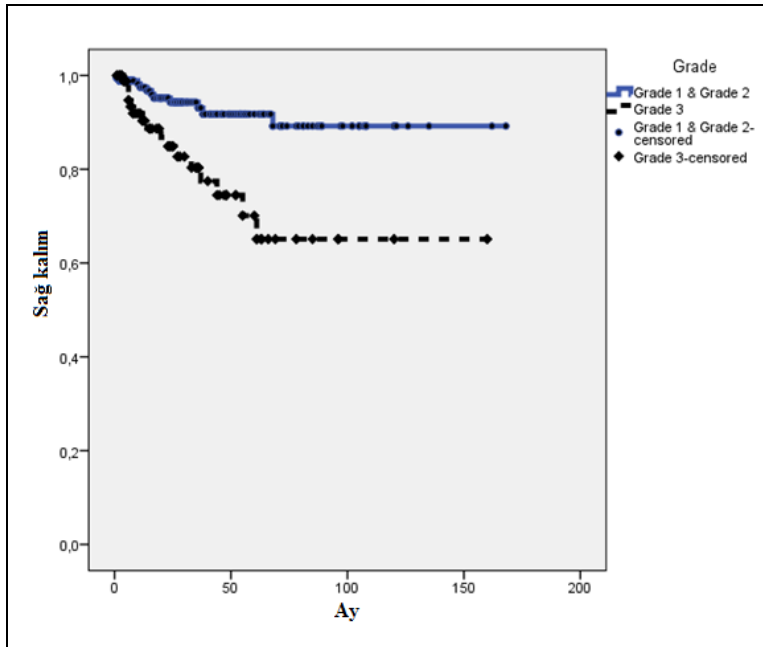
Tablo 4. 18. Rekürrens ve ölüm olasılığını belirleyen bağımsız prognostik faktörler multivaryant analizi

Parametre		Rekürrens			Ölüm		
		HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
FIGO grade	1&2	1		0.049	1		0.032
	3	2.087	1.002-4.347		3.120	1.103-8.828	
CA-125	≤35 IU/ml	1		0.111			0.05
	>35 IU/ml	1.832	0.871-3.857		2.717	0.976-7.560	

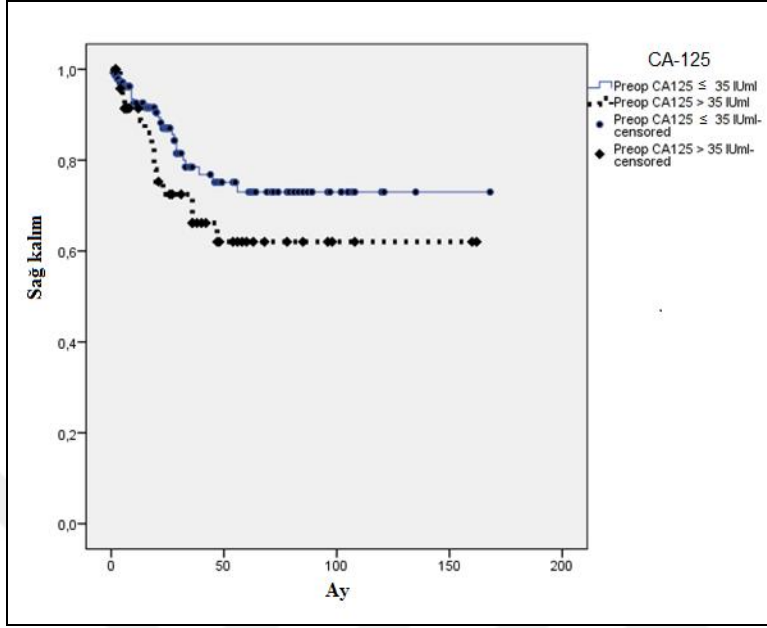
Backward Eleminasyon Uygulandıktan Sonra Modelde Kalan Değişkenler



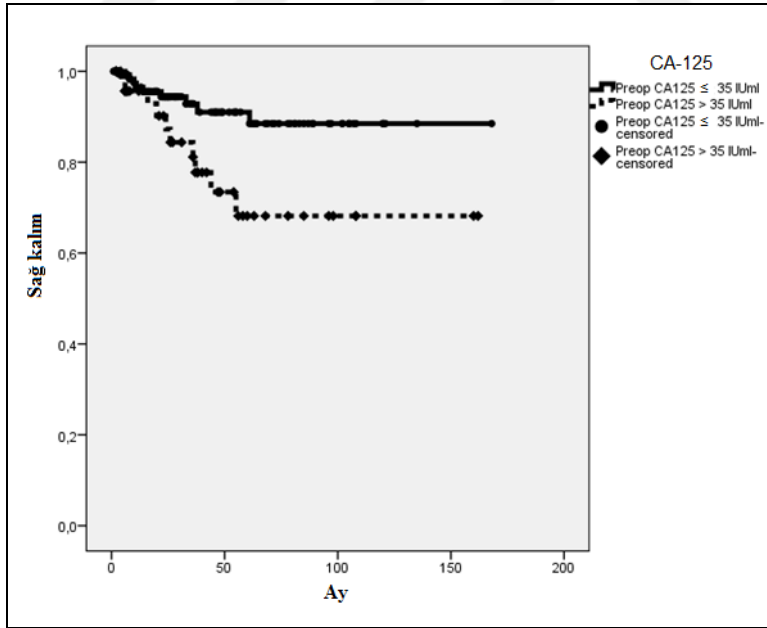
Şekil 4.5. Grade ve hastalarda progresyonsuz sağ kalım



Şekil 4.6. Grade ve hastalarda kanser spesifik sağ kalım



Şekil 4.7. CA-125 düzeyi ve progresyonsuz sağ kalım



Şekil 4.8. CA-125 düzeyi ve kanser-spesifik sağ kalım

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen jinekolojik malignitesidir. Hastaların %40'ı 65 yaş ve üstünde tanı alır ve ileri yaşta tanı daha ileri evrede konmaktadır. Geriatrik yaş grubunda hastalık ve tedavi toleransı azalmaktadır. Bu nedenle yaş, EK'de rekürrens ve sağ kalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerdendir. Günümüzde cerrahi şeklini ve cerrahi sonrası adjuvan tedavi ihtiyacını ve adjuvan tedavinin uygulama şeklini belirlemede hastanın yaşı ve klinik, patolojik faktörleri değerlendirilerek risk sınıflanmasının uygulanması önerilmektedir. Bu doğrultuda yaş grupları arasında rekürrens ve sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler belirlenmelidir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda geriatrik yaş grubunda FIGO 2009 evrelemesi kullanılarak prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yaş EK'de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmekle beraber literatürde bu konu hala tartışmalıdır. Zaino ve arkadaşlarının erken evre EK'de hastaların prognostik faktörlerin tanımlandığı GOG çalışmasında, toplam sağ kalım oranları 40 yaş altı için %96.3, 50-60 yaş aralığında %87.3, 60-70 yaş aralığında %78 olarak gösterilmiştir [11]. Yaş artışı ile progresyonsuz sağ kalımın azaldığını gösteren bir diğer çalışmada 5 yıllık sağ kalım 70 yaş altı için %93, 70 yaş üstü için %82 olarak saptanmıştır [109]. Çalışmamızda 65-69 ve 70 yaş ve üstü olarak sınıflanan, demografik özellikler ve komorbidite açısından dağılımı benzer olan bu hasta grupları arasında sağ kalım ve rekürrens açısından anlamlı fark izlenmemiştir. 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım 65-69 yaş grubunda %85, 70 yaş üstünde %83 olarak saptanmıştır.

Alektiar ve arkadaşlarının cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanan EK'li, histolojik tip dağılımı açısından farklılığı olmayan 405 olguyu içeren çalışmalarında yaş grupları arasında (<70 yaş ve >70 yaş) non-endometrioid histolojik tip ve endometrioid tip için 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %75 ve %92 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım non-endometrioid için %76, endometrioid için %94 olarak saptanmıştır [109]. Çalışmamızda da histolojik tip dağılımı benzer olan geriatrik yaş grupları arasında

5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları endometrioid tip EK varlığında %86 iken non-endometrioid tip EK varlığında %74 olarak saptandı. İleri yaş (≥ 65) hastalarda non-endometrioid tip EK'nin sağ kalımı anlamlı düşürdüğü izlendi. Çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım endometrioid tip EK'de %77, non-endometrioid EK'de %59 olarak belirlendi.

Stevart ve arkadaşlarının 119 hastadan oluşan çalışmalarında, ileri yaşın agresif histolojik tip (seröz ve berrak hücreli) EK için kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ve rekürrens hastaların %30'unda saptanmıştır [110]. Çalışmamızda non-endometrioid EK'de rekürrens, hastaların %27.5'inde izlendi. Bu oran non-endometrioid hasta grubunun ileri evrede yer alması ile açıklanabilir.

Wright ve arkadaşlarının 65 yaş üstü geriatrik grupta yaptıkları bir çalışmada endometrioid EK'de grade sonuçlarında yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmemiş, ancak grade 3'ün grade 1 ve grade 2 EK göre sağ kalımı ciddi olarak azalttığı gösterilmiştir [10]. Çalışmamızda yaş grupları arasında grade düzeyi açısından anlamlı fark mevcut değildi. Ancak grade düzeyi rekürrens ve ölüm oranını arttırması açısından bağımsız prognostik faktördü. Tüm hasta grupları ve subgroup endometrioid EK analizinde benzer şekilde grade 3'ün grade 1 ve grade 2'ye göre rekürrensi arttırdığı ve sağ kalımı azalttığı belirlendi. Tüm çalışma grubunda 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım grade 1&2 için %92, grade 3 için %65'ti.

2000 ve 2002 yıllarını arasında tanı alan EK hastalarını içeren 2010 yılı derlemesinde EK'de evre arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranlarının belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir, 5 yıllık sağ kalım evre 1A için %90, evre 1B için %88, evre 2 için %69, evre 3A için %58, evre 3B için %50, 3C için %47, evre 4A için %17 ve evre 4B için %15'tir [111]. Endometrioid EK olgularında geriatrik hasta grupları arasında yaş grubu arttıkça evrenin arttığı ve toplam sağ kalım oranının azaldığı izlenmiştir [10]. Geriatrik yaş grupları arasında evre dağılımının benzer olduğu çalışmamızda 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım evre 1 için %97, evre 2 için %80, evre 3 için %68, evre 4 için %30 olarak belirlendi.

Literatürde 70 yaş üstü EK olgularında 70 yaş altına göre myometrial invazyon derinliğinde artış izlenen bir çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve 5 yıllık toplam sağ kalım oranları sırasıyla; <math><50</math> myometrial invazyon için %92 ve %91, ≥ 50 myometrial invazyon için %86 ve %82 olarak gösterilmiştir [109]. Çalışmamızda myometrial invazyon derinliğinin yaş gruplarına göre dağılımı anlamlı olma eğilimindeydi. Yaşı 65-69 yıl olanların %39.8'inde ve 70 yaş ve üstü olanlarınsa %50.8'inde myometrial invazyon ≥ 50 'ydi ($p=0.062$). Ancak tüm çalışma grubunda myometrial invazyon derinliği rekürrens ve ölüm için anlam taşımamaktaydı. Myometrial invazyon derinliği <50 ve ≥ 50 olanlarda 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları sırası ile %88 ve %83 olarak saptandı. Subgrup analizde myometrial invazyon derinliğinin endometrioid tip EK'de sadece rekürrens için anlamlı olduğu ve invazyon derinliği arttıkça rekürrens olasılığının arttığı belirlendi. Uterin serozal tutulum olanlarda, olmayanlara göre rekürrensi artmakta ve sağ kalım azalmaktaydı. Bu durum serozal tutulum olan hastalarda ekstra uterin tutulum oranının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Erken evre endometrioid EK olan ve 388 olgudan oluşan Weinberg ve arkadaşlarının çalışmasında, LVAİ olmayan ve olanlarda sırasıyla kanser spesifik sağ kalım %97 ve %81, progresyonsuz sağ kalım %88 ve %71 olarak bulunmuştur [112]. Hanh ve arkadaşlarının LVAİ ile lenf nodu metastazı ve rekürrens ilişkisini araştıran çalışmasında ileri yaş ile LVAİ oranında artış izlenmiştir. Yine aynı çalışmada LVAİ yüksek rekürrens ve düşük sağ kalım oranları ile ilişkili bulunmuş ve LVAİ kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir [113]. Çalışmamızda LVAİ geriatric yaş grupları arasında değişkenlik göstermedi. Literatüre benzer şekilde LVAİ'nin rekürrensi arttırdığı ve sağ kalımı azalttığı izlendi. LVAİ olan hastalarda 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım %75, olmayanlarda %94 olarak bulundu. LVAİ olan olgularda lenf nodu tutulumunun anlamlı derecede arttığı izlendi. Lenf nodu tutulumunun anlamlı derecede rekürrens ve ölüm oranını arttırdığı izlendi. Çıkarılan lenf nodu sayısı ile rekürrens ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Morrow ve arkadaşlarının yaptığı GOG çalışmasında EK hastalarında pozitif sitolojinin ölüm riskini 3 kat arttırdığı gösterilmiştir [96]. Pozitif periton sıvısının uterus dışında metastaz görüldüğü olgularda prognostik önem taşıdığını ve sağ kalımı değiştirdiğini gösteren çalışmalar vardır [114]. Çalışmamızda pozitif

sitolojinin rekürrensi ve ölüm oranını arttırdığı izlendi. Pozitif sitoloji olan hastalarda 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım %52, olmayanlarda %89 olarak bulundu ($p=0.001$).

Mariam ve arkadaşlarının ileri yaş EK gruplarında sağ kalım çalışmasında 70 yaş üstünde tümör çapının arttığı, grade ve evrenin daha yüksek olduğu, myometrial invazyonun daha derin olduğu, non-endometrioid tipin daha fazla izlendiği gösterilmiştir [115]. Schink ve arkadaşlarının yaptığı 142 olgudan oluşan erken evre EK'de tümör boyutunun değerlendirildiği bir çalışmada tümör büyüklüğünün 2 cm ve üstü olmasının sağ kalımı anlamlı derecede azalttığı izlenmiştir [87]. Laufer ve arkadaşları tarafından 181 erken evre hastada yapılan bir diğer çalışmada da 2 cm'in üzerindeki tümörlerde LVAİ ve myometrial invazyon olasılığının artmış olduğu izlenmiştir [116]. Tümör boyutunun myometrial invazyon derinliği ve LVAİ varlığıyla ilgisinin saptanmadığı çalışmamızda, geriatric yaş grubunda EK olgularında tümör boyutunun rekürrens ve sağ kalım üzerine kötü prognostik etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda ortalama tümör boyutu 3.9 cm'dir ve tümör boyutu 2 cm altı ve üstü hasta grupları arasında 5 yıllık sağ kalımda anlamlı fark izlenmemiştir.

Hsieh ve arkadaşlarının 124 EK olgusu ile yaptığı çalışmada CA-125 sınır değeri 40 IU/ml olarak kabul edilmiştir. Yüksek CA-125 değeri (>40 IU/ml) ile lenf nodu tutulumu, ekstrauterin tutulum, pozitif sitoloji ve ileri evre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [117]. Çalışmamızda yüksek CA-125 düzeyleri (>35 IU/ml) rekürrensi ölümü ön görmede önemli preoperatif belirteç olduğu saptandı. CA-125 değerinin, ileri evre (evre 3-4) ve non-endometrioid EK'de anlamlı olarak daha yüksek izlenmesi rekürrens ve ölüm riskinin CA-125 düzeyi yüksek olan hastalarda görülmesini açıklayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda endometrial kanserde geriatric yaş grubunda (65 yıl ve üstü) demografik, klinik, cerrahi ve patolojik faktörlerin rekürrens ve sağ kalım üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Bu hasta grubunda univaryant analizde non-endometrioid histolojik tipinin, ileri evrenin, grade 3'ün, servikal invazyonun, pozitif sitolojinin, LVAİ varlığının, lenf nodu tutulumunun ve non-nodal ekstrauterin yayılım varlığının rekürrens ve ölüm olasılığını arttırdığı saptandı. Ancak multivaryant analizde sadece FIGO grade ve CA-125 bağımsız prognostik faktör olarak tanımlandı. Subgrup analizde endometrioid hasta grubunda ek olarak myometrial invazyonun rekürrens olasılığını arttırdığı, ancak servikal invazyonun rekürrens ve ölüm olasılığını arttırmadığı saptandı. Yaşın (65-69 yıl vs. 70 yıl ve üstü) demografik, klinik, cerrahi ve patolojik faktörlerin dağılımında değişikliğe neden olmadığı ve rekürrens ve ölüm olasılığı açısından istatistiksel olarak belirleyici olmadığı görüldü.

7. ÖZET

YÜCEL ÇELİK, Özge. "Geriatik Yaş Grubunda Yer Alan Endometrium Kanseri Hastalarında Rekürrensi Ve Sağ Kalımı Etkileyen Risk Faktörlerinin Tanımlanması", T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2017

Amaç: Endometrium kanseri tanısı almış geriatik hastalarda rekürrens ve sağ kalımı etkileyen risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada tek merkezde, Ocak 1993 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında tedavisi ve takibi yapılmış epitelyal endometrium kanseri tanısı almış 306 geriatik hasta (≥ 65 yıl) retrospektif olarak değerlendirildi. Geriatik hastalar iki yaş grubuna ayrıldı (65-69 ve ≥ 70 yıl). Tüm hastalar FIGO 2009 evreleme sistemine göre evrelendi. Bu hasta grubunda demografik, klinik, cerrahi ve patolojik faktörlerin rekürrens ve sağ kalım ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildi. Kategorik verilerin analizleri için Ki-Kare testi ve Fisher-Exact testi, normal dağılan nicel verilerin analizleri için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan nicel verilerin analizleri için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Prognostik faktörlere göre progresyonsuz sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalım analizi Kaplan-Meier Survival analizi ve log-rank testi ile yapılmıştır. Rekürrens ve sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörler çok değişkenli Cox's orantısal hazard regresyon ile multivaryant analizde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 69.7 yıl ve ortalama takip süresi 35 (aralık, 1-168) aydı. Geriatik yaş grupları arasında demografik, klinik, cerrahi ve patolojik faktörlerin dağılımı açısından fark izlenmedi. Her iki yaş grubunda onkolojik sonuçlar benzerdi. 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım 65-69 yaş aralığında olanlarda %70 iken 70 yaş ve üstü olanlarda %77'ydi ($p=0.501$). Bu oranlar 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım için sırasıyla %85 ve % 83'tü ($p=0.904$). Çalışma grubunda non-endometrioid tip, ileri evre ve grade, servikal invazyon, pozitif sitoloji, LVAİ, lenf nodu tutulumu, non-nodal ektrauterin yayılım kötü prognostik faktör

olarak saptandı. Myometrial invazyon derinliği ile rekürrens ve sağ kalım oranı arasında anlamlı ilişki mevcut değildi. Buna karşın, myometrial invazyon derinliğinin sub-grup analizde endometrioid tipte rekürrens olasılığını anlamlı şekilde arttırdığı izlendi ($p=0.039$). Ancak, endometrioid tipte servikal invazyon varlığı ile rekürrens ve sağ kalımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Multivaryant analizde sadece FIGO grade'in rekürrens ve ölüm oranını tanımlamada ve preoperatif CA-125 düzeyinin ölüm oranını tanımlamada bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi.

Sonuç: Endometrium kanserindeki bilinen prognostik faktörler, etkilerini geriatrik hasta grubunda devam ettirmektedirler. Bu hasta grubunda yaşın artışıyla beraber kötü prognostik faktörlerin dağılımı ve sağ kalım oranları değişmemektedir.

Anahtar kelimeler: Endometrial kanser, Geriatri, Prognostik faktörler, Rekürrens, Sağ kalım

8. ABSTRACT

YÜCEL ÇELİK, Özge. "Determine the risk factors effecting recurrence and survival in geriatric patients diagnosed with endometrium cancer", T.C. Ministry of Health Etlik Zübeyde Hanim Women's Health Training and Research Hospital, Gynecology Thesis, Ankara 2017.

Objective:: The aim was to investigate the risk factors effecting recurrence and survival in geriatric patients diagnosed with endometrium cancer.

Material and Method: Three hundreds and six geriatric patients who were treated and followed-up after epithelial endometrium cancer diagnosis between January 1993 and May 2013 in a single centre were evaluated retrospectively in the study (≥ 65 years of age). Geriatric patients were separated into two age groups (65-69 and ≥ 70 years of age). All patients were staged according to FIGO 2009 staging system. The relation between recurrence and survival and the demographical, clinical, surgical and pathological factors were analyzed statistically in this patient group. Chi-Square test and Fisher-Exact test for the analyses of categorical data, t-test in the independent samples for the analyses of quantitative data with normal distribution, Mann-Whitney U test for the analyses of quantitative data without normal distribution were applied. Unprogressive survival specific survival analysis according to prognostic factors was made with Kaplan-Meier Survival analysis and log-rank test. Independent prognostic factors effecting recurrence and survival were evaluated in multivariant analysis with Cox's proportional hazard regression with multivariants.

Results: The average age of the patients was 69.7 years and average follow-up period was 35 (range, 1-168) months. There was no difference in the demographical, clinical, surgical and pathological factors among geriatric age groups. Oncological outcome were similar in both age groups. 5-year progression-free survival was 70% in patients between 65 and 69 years of age and 77% in patients above 70 years of age ($p=0.501$). These ratios were 85% and 83% in order for 5-year cancer-specific survival, respectively ($p=0.904$). Non-endometrioid type, advanced stage and grade, cervical invasion, positive cytology,

LVAI, lymph node involvement and non-nodal extrauterine dissemination were detected as worst prognostic factor in the entire cohort. There was no significant relation between depth of myometrial invasion and recurrence and survival. However, it was observed that depth of myometrial invasion significantly increased the recurrence probability in endometrioid type in sub-group analysis ($p=0.039$). But no significant relation was found between the presence of cervical invasion and recurrence and survival in endometrioid type. Independent prognostic factors were detected only in defining the recurrence and mortality ratio of FIGO grade and the mortality ratio of preoperative CA-125 level in multivariate analysis.

Conclusion:: Accepted prognostic factors in endometrium cancer continue their effects in geriatric patient group. With the increase in age, the distribution of worst prognostic factors and survival ratios doesn't change.

Keywords: Endometrial cancer, Geriatrics, Prognostic factors, Recurrence, Survival

9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011, 61(2):69-90.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı [http://kanser.gov.tr/Dosya/2017Haberler/2017_4_subat.pdf]
3. Dijkhuizen F, Mol BW, Brölmann HA, Heintz APM: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer* 2000, 89(8):1765-1772.
4. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J et al: Carcinoma of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006, 95:105-143.
5. SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) [<https://seer.cancer.gov/>]
6. Fleming ND, Lentz SE, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Walsh CS: Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Gynecologic oncology* 2011, 120(2):189-192.
7. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR: Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic oncology* 2000, 79(1):86-89.
8. Vance S, Yechieli R, Cogan C, Hanna R, Munkarah A, Elshaikh MA: The prognostic significance of age in surgically staged patients with Type II endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* 2012, 126(1):16-19.
9. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS: Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2006, 203(6):865-877.
10. Wright JD, Lewin SN, Medel NIB, Sun X, Burke WM, Deutsch I et al: Endometrial cancer in the oldest old: tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecologic oncology* 2011, 122(1):69-74.
11. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP: Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1996, 77(6):1115-1121.
12. Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ: Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2004, 36(12):2519-2530.
13. Lipsitz LA: Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Science's SAGE KE* 2004, 2004(16):pe16.
14. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng C-K, Stanley HE: Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002, 99(suppl 1):2466-2472.

15. Pamela T. Soliman, Lu KH. In: *Comprehensive Gynecology*. edn.; 2017: 714.
16. GLOBOCAN, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [<http://globocan.iarc.fr>]
17. Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA: Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2004, 96(21):1635-1638.
18. 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. *The Lancet* 2008, 371(9612):569-578.
19. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B: Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer epidemiology* 2013, 37(4):374-377.
20. Key T, Pike M: The dose effect relationship between unopposed oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *British journal of cancer* 1988, 57(2):205.
21. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Manson JE, Li J et al: A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2008, 17(4):921-929.
22. Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: A controlled clinical trial. *Gynecologic oncology* 1976, 4(2):222-231.
23. Courneya KS, Karvinen KH, Campbell KL, Pearcey RG, Dundas G, Capstick V et al: Associations among exercise, body weight, and quality of life in a population-based sample of endometrial cancer survivors. *Gynecologic oncology* 2005, 97(2):422-430.
24. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *New England Journal of Medicine* 2003, 348(17):1625-1638.
25. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C et al: Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Annals of oncology* 2011, 22(4):884-889.
26. Nagamani M, Stuart CA: Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998, 179(1):6-12.
27. Yu H, Rohan T: Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92(18):1472-1489.
28. Mynarcik DC, Williams PF, Schaffer L, Yu GQ, Whittaker J: Identification of Common Ligand Binding Determinants of the Insulin and Insulin-like Growth Factor 1 Receptors INSIGHTS INTO MECHANISMS OF LIGAND BINDING. *Journal of Biological Chemistry* 1997, 272(30):18650-18655.

29. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T et al: Free Insulin-Like Growth Factor I Serum Levels in 1430 Healthy Children and Adults, and Its Diagnostic Value in Patients Suspected of Growth Hormone Deficiency 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, 82(8):2497-2502.
30. Zhang Z-H, Su P-Y, Hao J-H, Sun Y-H: The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Gynecological Cancer* 2013, 23(2):294-303.
31. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C: Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999, 34(2):320-325.
32. Siegel R, Ma J, Zou Z, A J: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29 2014.
33. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S et al: Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *International Journal of Cancer* 2004, 108(3):425-432.
34. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, Mourits MJ, Hollema H, van Boven H et al: Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast Cancer Research* 2012, 14(3):R91.
35. Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic oncology* 2004, 94(2):256-266.
36. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE: Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *The Lancet* 2000, 356(9233):881-887.
37. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet* 2013, 381(9869):805-816.
38. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA et al: Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007, 197(2):139. e131-139. e137.
39. Vessey M, Painter R: Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *British journal of cancer* 2006, 95(3):385-389.
40. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP et al: *Carcinoma of the corpus uteri.*; 2003.
41. Bidus MA, Elkas JC, Rose GS, Di Saia P, Creasman W: Germ cell, stromal, and other ovarian tumors. *Clinical Gynecologic Oncology* 2012:329-365.
42. Lancaster JM, Powell CB, Chen L-m, Richardson DL, Committee SCP: Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecologic oncology* 2015, 136(1):3-7.

43. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH: Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29(16):2247-2252.
44. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio A-L, Lindroos A, Kariola R, Järvelä I et al: Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *Journal of clinical oncology* 2005, 23(21):4609-4616.
45. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, Faro J, Barak F, Haya N et al: BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma-still a debate. *International Journal of Gynecological Cancer* 2010, 20(9):1531-1534.
46. Goshen R, Chu W, Elit L, Pal T, Hakimi J, Ackerman I et al: Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecologic oncology* 2000, 79(3):477-481.
47. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P et al: The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecologic oncology* 2013, 130(1):127-131.
48. Matias-Guiu X, Prat J: Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 2013, 62(1):111-123.
49. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA et al: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92(11):924-930.
50. Eng C: PTEN: one gene, many syndromes. *Human mutation* 2003, 22(3):183-198.
51. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q et al: Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population based case control study in urban Shanghai. *International journal of cancer* 2004, 108(4):613-619.
52. Gong T-T, Wang Y-L, Ma X-X: Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports* 2015, 5:14051.
53. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N et al: Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 2008, 121(6):501-508. e503.
54. Dowdy S, Mariani A, Lurain F: Uterin Cancer. In: Berek & Novak' *Gynecology*. 15th edn.: Wolters Kluwer& Lippincott Williams & Wilking; 2012: 1250-1303.
55. Siebers A, Verbeek A, Massuger L, Grefte J, Bulten J: Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006, 16(3):1069-1074.
56. Lu K, Dinh M, Kohlman W, Watson P, Green J, Syngal S: Gynecologic Cancer 'Sentinel Cancer' for Women With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. In: *Obstet Gynecol*. edn.; 2005: 569-574.

57. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH: Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine* 2005, 50(8):585-590.
58. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ: Diagnosis and management of endometrial cancer. *trial* 2016, 9:11.
59. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ et al: Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2010, 116(1):160-167.
60. Chang Y-N, Zhang Y, Wang Y-J, Wang L-P, Duan H: Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertility and sterility* 2011, 96(4):957-961. e952.
61. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco P, Salizzoni E et al: Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2008, 31(5):560-566.
62. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A et al: Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecologic oncology* 2011, 122(3):600-603.
63. Jantarasangaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K: Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2014, 43(5):569-574.
64. Goel A, Shanthi V, Rao NM, Jain P, Byna SS, Conjeevaram J: Spectrum of endometrial lesions in patients with abnormal uterine bleeding: A histopathological study. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine* 2016, 3(5):A382-387.
65. Suh-Burgmann E, Hung Y-Y, Armstrong MA: Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstetrics & Gynecology* 2009, 114(3):523-529.
66. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ: Endometrial carcinoma. In: *Blaustein's pathology of the female genital tract*. edn.: Springer; 2011: 394-452.
67. Silverberg S, Mutter G, Kurman R, Kubik-Huch R, Nogales F, Tavassoli F: Tumors of the breast and female genital organs. In: *WHO Pathology and Genetics*. edn.: IARC press, Lyon; 2003: 221-232.
68. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I: Endometrial cancer. *The Lancet* 2005, 366(9484):491-505.
69. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ: Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *International journal of gynecological pathology* 1985, 4(4):279-288.
70. Sutton GP, Brill L, Stehman FB, Ehrlich CE, Michael H: Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecologic oncology* 1987, 27(3):294-304.

71. Soslow RA: High-grade endometrial carcinomas—strategies for typing. *Histopathology* 2013, 62(1):89-110.
72. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG et al: Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecologic oncology* 1994, 54(3):264-268.
73. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ: Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1982, 37(11):682-683.
74. Abeler VM, Kjørstad KE: Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecologic oncology* 1990, 40(3):207-217.
75. Melhem MF, Tobon H: Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *International journal of gynecological pathology* 1987, 6(4):347-355.
76. Ortaç F, Taşkın S: Inguinal recurrence of early stage endometrial cancer after 7 months of surgical staging: the role of PET–CT in diagnosis and management. *International journal of clinical oncology* 2012, 17(3):283-285.
77. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015, 65(1):5-29.
78. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J et al: Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2006, 95.
79. Creasman WT: Adenocarcinoma of the uterus. *Clinical gynecologic oncology* 7th ed St Louis: Mosby 2007:147-184.
80. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS: Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics & Gynecology* 1991, 78(1):63-69.
81. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet J, Heintz A et al: Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of epidemiology and biostatistics* 2001.
82. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hiakawa T, Kamura T, Nakano H: Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstetrics & Gynecology* 1994, 84(6):979-982.
83. Nofech-Mozes S, Ackerman I, Ghorab Z, Ismiil N, Thomas G, Covens A et al: Lymphovascular invasion is a significant predictor for distant recurrence in patients with early-stage endometrial endometrioid adenocarcinoma. *American journal of clinical pathology* 2008, 129(6):912-917.
84. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA: Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2013, 128(1):77-82.

85. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K: Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecologic oncology* 2001, 82(3):470-473.
86. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS: Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2014, 134(2):293-296.
87. Schink JC, Rademaker AW, Miller D, Lurain JR: Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991, 67(11):2791-2794.
88. Nout R, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L et al: 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. *The Lancet* 2010, 375(9717):816-823.
89. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC: PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer research* 1997, 57(21):4736-4738.
90. Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, Carney ME, Dodge RK, Barrett JC et al: PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clinical Cancer Research* 1998, 4(12):3005-3010.
91. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, Fukasawa I, Inaba N, Fujimori T: PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. *Oncology reports* 2005, 13(1):17-24.
92. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG: p53 expression in neoplasms of the uterine corpus. *American journal of clinical pathology* 1992, 98(1):81-87.
93. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garrett CT: Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer research* 1992, 52(10):2777-2781.
94. Moore DH, FOWLER Jr WC, Walton LA, Droegemueller W: Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstetrics & Gynecology* 1989, 74(2):180-184.
95. DiSaia P, Creasman W, Boronow R, Blessing J: Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* 1985, 151(8):1009-1015.
96. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology* 1991, 40(1):55-65.
97. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G et al: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2008, 100(23):1707-1716.
98. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN et al: Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. *Cancer* 2006, 107(8):1823-1830.

99. Kehoe SM, Miller DS: The role of lymphadenectomy in endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology* 2011, 54(2):235-244.
100. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM et al: The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecologic oncology* 2009, 115(2):236-238.
101. Orton J, Blake P: Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: Results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(18_suppl):5504-5504.
102. Gehrig PA, Bae-Jump VL: Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2010, 116(2):187-194.
103. Aalders J, Abeler V, Kolstad P: Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecologic oncology* 1984, 17(1):85-103.
104. Barlin JN, Puri I, Bristow RE: Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology* 2010, 118(1):14-18.
105. Türk Geriatri Vakfi [<http://www.turkgeriatrivakfi.org.tr/>]
106. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA: Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(17):2758-2765.
107. Yancik R, Ries LA: Cancer in older persons: an international issue in an aging world. In: *Seminars in oncology: 2004*; Elsevier; 2004: 128-136.
108. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979:148.
109. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR: Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003, 98(11):2368-2377.
110. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Stromberg JS, Schray M et al: Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2002, 54(2):527-535.
111. Endometrial Cancer Survival Rates, by Stage. Survival rates don't tell the whole story [<https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>]
112. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM: Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate-to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2013, 23(8):1438-1445.
113. Hahn HS, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, Shim JU, Kim JW et al: Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013, 53(3):293-297.

114. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen H, Boucharly C, Ludicke F, Usel M et al: Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *British journal of cancer* 2004, 91(4):720-724.
115. AlHilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL et al: Risk-adjusted outcomes in elderly endometrial cancer patients: implications of the contrasting impact of age on progression-free and cause-specific survival. *Gynecologic oncology* 2015, 138(1):133-140.
116. Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F: Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2013, 123(2):142-145.
117. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC et al: Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecologic oncology* 2002, 86(1):28-33.