



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL
ADENOKANSER TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPİ VE
LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlknur Çınar DURA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL
ADENOKANSER TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPİ VE
LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlknur Çınar DURA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Miğraci TOSUN

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında, yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren , destek olan, değerli hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Miğraci TOSUN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince, emek veren, sabır ve anlayışla eğitimime katkıda bulunan, başta Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Başkan'ı sayın Prof. Dr. Mehmet Bilge ÇETİNKAYA olmak üzere, değerli hocalarım; Prof. Dr. İdris KOÇAK' a, Prof. Dr. Handan ÇELİK' e, Prof. Dr. Fatma Devran BILDİRCİN' a, Doç. Dr. Davut GÜVEN' e, Doç. Dr. Kadir BAKAY' a, Doç. Dr. İbrahim YALÇIN' a, Doç. Dr. Ayşe Zehra ÖZDEMİR' e, Öğr. Görv. Dr. Mesut ÖNAL' a, Öğr. Görv. Ulaş ÇOBAN' a

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım, her konuda destek olan, yardım eden, değerli; asistan, hemşire, sekreter, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman en büyük destekcim aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr.İlknur Çınar DURA

Ağustos 2021

BEYAN

“Erken evre endometrioid endometrial adenokanser tedavisinde laparoskopi ve laparatominin karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmamın kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç

Erken evre endometrioid endometrial adenokanser tanısı ile kliniğimiz de laparoskopi veya laparotomi yöntemiyle opere edilen hastaları inceleyerek, operatif ve postoperatif sonuçları belirlemek, laparoskopik cerrahinin güvenilirlik ve etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2007 Ocak – 2018 Aralık tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı ile opere edilen hastaların bilgilerine ulaşıldı. Hastalar FIGO 2009 evreleme sistemine göre değerlendirildi. Evre IA, IB ve II olup, histopatolojisi endometrioid adenokarsinom olan, 69'u laparoskopi, 133'ü laparotomi ile opere edilen hasta seçildi. Hastaların demografik verileri, intraoperatif, postoperatif sonuçları, kanser nüksü ve sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, gravide, parite, menopoz ve diyabet varlığı, tümör özellikleri, cerrahi evre, intraoperatif komplikasyon, paraaortik lenf nodu sayısı ve 5 yıllık; sağ kalım ile hastaliksız sağ kalım süresinde fark yoktu. Tümör boyutu laparotomi grubunda büyüktü. Laparoskopi grubunda postoperatif hastanede yatış süresi daha kısa, intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacı ve postoperatif komplikasyon daha az tespit edilirken, laparotomi grubunda operasyon süresi daha kısa, çıkarılan pelvik ve toplam lenf nodu sayısı daha fazla tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç

Laparoskopi yönteminin süresi uzun olsa da; hastanede yatış süresinin kısa, intraoperatif kan ihtiyacının az olması, post-operatif komplikasyonların daha az görülmesi ve günlük aktiviteye erken dönülmesi gibi avantajları vardır. Her iki yöntemin de kanser nüksü ve sağkalım açısından farkı yoktur. Hastaların 5 yıllık sağkalım ile 5 yıllık hastaliksız sağkalımı benzerdir. Laparoskopik cerrahi, erken evre endometrium kanser tedavisinde laparotomi kadar güvenli ve etkin bir yöntemdir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Erken evre endometrium kanseri, laparoskopik histerektomi, abdominal histerektomi, sağkalım

ABSTRACT

Objective

To determine the operative and postoperative results, to investigate the safety and effectiveness of laparoscopic surgery by examining the patients who were operated with the laparoscopy or laparotomy method in our clinic with the diagnosis of early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma.

Materials and Methods

Information on patients who were operated on with the diagnosis of endometrial cancer between January 2007 and December 2018 at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology were obtained. Patients were evaluated according to the FIGO 2009 staging system. Patients with stage IA, IB and II, histopathology of endometrioid adenocarcinoma, 69 operated by laparoscopy and 133 by laparotomy were selected. Demographic data, intraoperative and postoperative results, cancer recurrence and survival rates of the patients were compared.

Results

Among the groups, age, gravida, parity, presence of menopause and diabetes, tumor characteristics, surgical stage, intraoperative complication, number of paraaortic lymph nodes, 5 years survival; There was no difference between survival and disease-free survival. Tumor size was larger in the laparotomy group. In the laparoscopy group, the postoperative hospital stay was shorter, the need for intraoperative blood transfusion and postoperative complications were less, while the operation time was shorter and the number of pelvic and total lymph nodes removed was higher in the laparotomy group.

Discussion and Conclusions

Although the duration of the laparoscopy method is long; It has advantages such as short hospital stay, less intraoperative blood requirement, less post-operative complications, and early return to daily activities. There is no difference between both methods in terms of cancer recurrence and survival. The mean and 5-year survival and disease-free survival of the patients were similar. Laparoscopic surgery is as safe and effective as laparotomy in the treatment of early-stage endometrial cancer.

KEYWORDS: Early-stage endometrial cancer, laparoscopic hysterectomy, abdominal hysterectomy, survival



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Endometrium Kanseri Tipleri ve Risk Faktörleri	3
2.3. Koruyucu Faktörler	8
2.4. Sınıflandırma	9
2.4.1.Klasik Histomorfolojik Sınıflandırma.....	9
2.4.2.Moleküler Sınıflandırma Sistemleri	10
2.5. Histogenez ve Prekürsör Lezyonlar	12
2.6. Endometrium Kanserinin Histolojik Subtipleri	13
2.6.1.Endometrioid Karsinom	13
2.6.2.Müsinöz Endometrial Karsinom	14
2.6.3.Seröz Endometriyal Karsinom (SEC)	14
2.6.4.Berrak Hücreli Karsinom (BHK).....	14
2.6.5.Karsinosarkom.....	15
2.6.6.Mikst-Karsinom	15
2.6.7.Nadir Alt Tipler	15
2.7. Semptomlar.....	16
2.7.1.Anormal Uterin Kanama	16
2.7.2.Anormal Servikal Sitoloji:	16
2.7.3.Görüntüleme Saptanan İnsidental Bulgular:	17
2.7.4.Abdominopelvik Cerrahi sırasında veya Histerektomi Sonrası İnsidental Tanı:	17
2.8.Tanı.....	18
2.8.1.Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme:	18
2.8.2.Histopatoloji için Doku Örnekleme:	18

2.8.3.Taniya Yönelik Sonuçsuz Histopatolojisi olan Olgulara Yaklaşım:	18
2.8.4.Benign Histopatolojisi olan Seçilmiş Hastalara Yaklaşım:	19
2.8.5.Hormon Tedavisi Almayan Postmenapozal Hastalara Yaklaşım:.....	19
2.8.6.Lynch Sendromunun Araştırılması:.....	19
2.9.Tedavi Öncesi Değerlendirme	20
2.9.1.Görüntüleme Çalışmaları	20
2.9.2.Tümör Belirteçleri	21
2.10. Evrelendirme	21
2.11.Cerrahi tedavi	24
2.11.1.Laparoskopi ve robotik cerrahi:.....	25
2.11.2.Laparotomi:	27
2.12. Lenf nodu değerlendirilmesi	29
2.12.1.Komplet Pelvik Lenfadenektomi.....	31
2.12.2.Aortik Lenf Nodu Diseksiyonu	31
2.12.3.Selektif Lenfadenektomi	32
2.12.4.Sentinel Lenf Nodu Değerlendirmesi	33
2.12.5.Lenfatik Haritalandırma Tekniği	33
2.13. Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri.....	34
2.13.1.Düşük Riskli Endometriyum Kanseri:	34
2.13.2.Orta Riskli Endometriyum Kanseri:.....	37
2.13.3.Yüksek-Riskli Endometriyum Kanseri:.....	39
2.14. Rekürrens Riski	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Hasta seçimi	45
3.2. İstatistiksel Yöntem	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	56
7.KAYNAKLAR	57
8-EKLER.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	:American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
Ark	:Arkadaşları
AEH	:Atipik endometriyal hiperplazi
AUK	:Anormal Uterin Kanama
BHKA	:Bazal Hücreli Karsinom
BRCA	:Breast Canser
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	:Kanser Antijen- 125
D/C	:Dilatasyon Küretaj
DM	:Diabetes Mellitus
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
EBRT	:Pelvik Eksternal Radyoterapi
EIN	:Endometrioid intraepitelyal neoplazi
FIGO	:The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	:Jinekolojik Onkoloji Grubu
HER2	:İnsan epidermal büyüme faktör reseptör 2
HNPCC	:Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HT	:Hipertansiyon
IGF	:İnsüline benzer büyüme faktörü
KOK	:Kombine Oral Kontraseptif
KRAS	:Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LH	:Laparoskopik Histerektomi
LACE	:Endometriyum Kanserine Laparoskopik Yaklaşım
LN	:Lenf Nodu
LND	:Lenf Nodu Diseksiyonu
Max	:Maksimum
Min	:Minimum
MSI	:Mikrosatellit
MMR	:Mismatch Tamir Proteinleri
N	:Sayı
Ort	:Ortalama
P	:P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri

P53	:Tümör Protein 53
PKOS	:Polikistik Over Sendromu
PTEN	:Praphosphatase and Tension Homolog
PORTEC	:Postoperatif Radyasyon Tedavisi
RT	:Radyo Terapi
SEER	:Surveillance Epidemiology and End Results
SLND	:Sentinel lenf nodu diseksiyonu
SS	:Standart Sapma
TAH	:Total Abdominal Histerektomi
BSO	:Bilateral Salpingooferektomi
TCGA	:Kanser Genom Atlası
TIL	:Tümörü infiltre eden lenfositler
TLH	:Total Laparoskopik Histerektomi
USG	:Ultrasonografi
VBT	:Vajinal Brakiterapi
VKİ	:Vücut Kitle Endeksi
WHO	:World Health Organizatio

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Histopatolojik ve moleküler endometrium karsinom sınıflaması ile klasik sınıflama arasındaki ilişki.....	9
Şekil 2. Operasyon türüne göre toplam sağ kalım grafiği (5 yıllık mortalite)	51
Şekil 3. Operasyon türüne göre nüksüz sağ kalım grafiği (5 yıllık mortalite)	52
Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium kanserlerinin özellikleri.....	4
Tablo 2. Endometrium kanseri risk faktörleri	4
Tablo 3. International federation of gynecology and obstetrics'in (FIGO)	22
Tablo 4. Evrelere göre sağ kalım oranları	22
Tablo 5. Endometrium kanseri için grade sistemi	22
Tablo 6. Gruplara ait demografik özellikler tablosu.....	47
Tablo 7. Olguların menapoz ve Diyabetes Mellitus özellikleri.....	47
Tablo 8. Olguların Operasyon süresi, Postoperatif yatış süresi, Tümör çapı, Pelvik Lenf Nodu sayısı, Paraaortik LN sayısı, Toplam LN sayısına göre dağılımı	48
Tablo 9. Olguların cerrahi evreleri, tümörün grade, miyometrial invazyon derecesi ve lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı	49
Tablo 10. Olguların kan transfüzyon ihtiyacı, intraoperatif komplikasyon varlığı ve intraoperatif komplikasyon türü, postoperatif komplikasyon varlığı ve çeşitlerinin dağılımı	50
Tablo 11. Gruplara göre 5 yıllık mortalite için toplam sağkalım ve nüksüz sağ kalım (hastalısız sağkalım) oranı karşılaştırılması	

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserini takiben ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir (1).

Endometrial kanser, endometrium tabakasının kanseridir ve 2012 yılında 320.000 yeni vaka ve 76.000 ölüm ile dünya çapında en sık teşhis edilen altıncı kanser ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 14. önde gelen nedenidir. Bir kadının 65 yaşına kadar endometrium kanserine yakalanma riski, düşük ve orta gelirli ülkelerde %0,46 ile yüksek gelirli ülkelerde %0,92 arasında değişmektedir (2).

Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de over kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen genital kanser olup kadınlarda yedinci sıklıktaki malignitedir. 2010 yılında 1364 yeni endometrium kanseri olgusunun tanımlandığı ve bu tümörden dolayı 726 kişinin öldüğü bilinmektedir (3).

Endometrial kanserin ileri yaşlarda ve obez kadınlarda prevalansının artış gösterdiği bilinmektedir (4). Ağırıklı olarak postmenopozal kadınların hastalığıdır ve vakaların çoğu 50 yaş ve üzeri kadınlarda görülür. Kadınların çoğunluğu (%71) evre I hastalıkla başvurur. Evre I hastalıkta genel sağ kalım yüksektir ve ameliyattan sonra kadınların beş yıllık hastaliksız sağ kalımı %90'ından fazladır (5).

Endometrium adenokarsinomları FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) tarafından 2009 yılında düzenlenen evreleme sistemi ile cerrahi olarak evrelenir (6). Endometrium kanserinin endometrioid tipi en yaygın histolojik alt tiptir ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Bu grup hastalar için standart tedavi, cerrahi evreleme, total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, batın sıvı örnekleme ve/veya pelvik/paraaortik lenf nodlarının diseksiyonudur. Pelvik ve paraaortik lenfadenektominin erken evre cerrahi de yapılıp yapılmayacağına dair süregelen tartışmalar vardır (7).

Günümüzde endometriyum kanseri cerrahisinde birçok merkezde laparotomi daha sık kullanılmakla birlikte, bazı merkezlerde özellikle erken evre kanserlerde laparoskopik cerrahi yöntemi tercih edilmektedir (8). Birçok çalışmada laparoskopik yaklaşımın açık cerrahiye göre daha kısa hastanede kalış, daha az perioperatif

komplifikasyon ve daha az intraoperatif kan kaybı gibi kısa dönem sonuçlarda daha avantajlı olduğu, uzun dönem sonuçlarının ise benzer olduğu konusunda fikir birliği mevcuttur (9).

Bu alışmada 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2007-Aralık 2018 yılları arasındaki dönemde erken evre endometrioid endometrial adenokanser tanısıyla opere ettiğimiz hastaları inceleyerek kullandığımız cerrahi laparaskopi yöntemini laparotomi yöntemi ile karşılaştırmayı, laparaskopi yönteminin erken evre endometrium kanseri tedavisinde yeri ve etkinliğini araştırmayı amaç edindik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların %1 ila %2'sinde görülen ve meme, akciğer ve kolon kanserlerinin ardından sıklık olarak 4. sırada yer alan jinekolojik malignitedir. İnsidans yaşamın 6-7. Dekatları arasında pik yapmasına karşın olguların %2-5'inin 40 yaşından önce kanser tanısı aldığı bildirilmektedir. 50 yaş altında, kronik anovulasyonu olan, obez olguların endometrium kanseri açısından risk altında olduğu gösterilmiştir (1).

Endometrium kanserinin insidansının, artmış obezite sıklığı, progestinlerin kullanıldığı menopozal hormon tedavi sıklığında azalma, diyabet prevalansında artış ve nulliparite prevalansında artış gibi üreme davranışlarındaki değişiklikler nedeniyle son önemde artış gösterdiği belirlenmiştir (10).

2.2. Endometrium Kanseri Tipleri ve Risk Faktörleri

Endometrium kanseri klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre Tip 1 ve Tip 2 olarak iki guruba ayrılmıştır (11).

Tip 1 tümörler: Endometrium karsinomların yaklaşık yüzde 80'ini oluşturur. Daha iyi prognozludur. FIGO sınıflamasına göre, histolojik olarak düşük evre, Grade I ve II endometrioid tümördür, diploid karyotipe sahip, hormon reseptörü pozitif ve genellikle atipik hiperplazi zemininde gelişir. Bu hastalar obesite, hipertansiyon, nulliparite, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyabet gibi risk faktörlerine sahiptir.

Tip 2 tümörler: Endometrium karsinomların yüzde 10 ila 20'sini oluşturur. Aneploidi karyotipli, TP-53 mutasyonlu, hormon reseptörü negatif tümörlerdir. Grade 3 endometrioid ve non-endometrioid histolojide tipler (seröz, şeffaf hücreli, skuamöz, müsinöz, transizyonel hücreli, indiferansiye ve mezonefrik) bu gruba dahildir.. Bu tümörler sıklıkla yüksek gradeli, kötü prognozlu tümörlerdir. Sıklıkla atrofik endometrium zemininden gelişirler. Bu hastalar sıklıkla multipar olmakla birlikte diyabet, hipertansiyon ve obesite prevalansı bu hastalarda yüksek değildir.

Endometrioid kanser görülen kadınlara göre daha ileri yaşadılar. Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanserlerinin özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (11, 12).

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 Endometrium kanserlerinin özellikleri

Bokhman’ın İkili Endometriyum Kanseri Sınıflaması		
	Tip 1	Tip 2
<i>İlişkili Klinik Özellikler</i>	Metabolik Sendrom, obezite, hiperglisemi, insülin direnci, artmış östrojen	(-)
<i>Tümör grade</i>	Düşük	Yüksek
<i>Hormon-Reseptör Ekspresyonu</i>	Pozitif	Negatif
<i>Histoloji</i>	Endometrioid	Anöploid
<i>TP53 Mutasyonu</i>	Yok	Var
<i>Prognoz</i>	İyi (5 Yıllık Toplam Sağ Kalım %85)	Kötü (5 Yıllık Toplam Sağ Kalım %55)

Genel hatlarıyla endometrium kanseri için risk faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir (1).

Tablo 2. Endometrium kanseri risk faktörleri

Karşılanmamış östrojen hormon replasman tedavisi
İleri yaş
Tamoksifen kullanımı
Kronik anovulasyon
Polikistik Over Sendromu
Nulliparite
Obezite (Vücut Kitle İndeksi-VKİ>29)
Östrojen salgılayan tümörler
Erken menarş,geç menapoz
Diabetes Mellitus
Endometrium,over ve meme kanseri aile öyküsü
Cowden sendromu
Lynch sendromu
BRCA taşıyıcılığı

Tip 2 tümörler daha ender görülen tümörler oldukları için hakkındaki veriler daha azdır. Obesitenin Tip 1 kadar olmasa da riski arttırdığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (13).

Sıklıkla atrofik endometrium zemininden gelişirler. Bu hastalar genellikle multipar olmakla birlikte diyabet, hipertansiyon ve obesite prevalansı bu hastalarda yüksek değildir (11, 12).

Seröz karsinom riskinin, meme kanser öyküsü olanlarda daha sık görüldüğü ve BRCA 1 mutasyonu ilişkisinin olduğu yönünde bulgular vardır (14, 15).

Tip 2 endometrium kanseri olan hastalar genellikle zayıf hastalardır ve ileri yaşadılar. Bu nedenle bu tez çalışmasında önce Tip 1 endometriyum kanserleri için belirlenen risk faktörlerinden; daha sonrasında ise Tip 2 endometriyum kanserleri için belirlenen risk faktörlerinden bahsedilecektir.

Temel risk faktörü progestin ile karşılanmayan endojen veya ekzojen bir kaynak nedeniyle artış gösteren östrojen konsantrasyonudur (16, 17).

Karşılanmamış Östrojen Tedavisi: Uterusu olan bir kadında, eş zamanlı progestin uygulanmadan herhangi bir yolla (oral, transdermal yama, vajinal yolla) östrojen tedavisi alan hastalarda endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) veya atipik hiperplazi gibi endometrium kanser öncülü patolojiler ile endometrium kanserinin sıklığında artış görülmektedir. Postmenapozal hastalardaki hormon tedavilerini inceleyen randomize çalışmalardan derlenen bir meta analizde, 18-24 ay boyunca düşük doz östrojen uygulanmasına kıyasla bir yıl boyunca orta/yüksek doz karşılanmamış östrojen uygulanan olgularda endometrial hiperplazi gelişme riskinin sırasıyla 8.4 ila 10.7 kat arttığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte, çok sayıda vaka kontrol ve prospektif çalışmada da doz ve kullanım süresiyle ilişkili olarak karşılanmamış östrojen kullanan olgularda endometrium kanser görülme riskinin 1.5 ila 10 kata kadar artış gösterdiği vurgulanmıştır (19-21). Postmenapozal kadınlarda endometrium kanser insidansının 1/1000 olduğu, bu oranın karşılanmamış östrojen kullanan postmenapozal kadınlarda 1/100'e kadar indiği gösterilmiştir.

Yaş: Endometrium kanseri genellikle postmenopozal dönemde, 50 - 70 yaş arası ortaya çıkmaktadır. 50 yaş altında tanı alan endometrium kanseri hastalarda obezite ve kronik anovülasyon gibi risk faktörleri sıklıkla bulunmaktadır (4)

Tamoksifen: Tamoksifen, hem agonist hem de antagonist etkili selektif östrojen reseptör modülatörü bir ilaçtır. Dolaşımdaki serum östrojen konsantrasyonu ve etki ettiği hedef dokuya göre agonist veya antagonist etki gösterebilmektedir. Postmenapozal hastalarda endometriumda östrojen agonisti gibi davranmaktadır. Bu nedenle tamoksifen kullanımı postmenapozal hastalarda endometrium kanserine yol açabilmektedir. Ancak endometrium kanseri ile ilişkili risk, net olarak belirlenmemiştir (22, 23).

Kronik Anovülasyon: Kronik olarak anovulatar kadınlar siklik düzenli olmasa da seks steroid hormonlarını üretmektedirler. Bu nedenle normal bir endometrial döngü yerine, yeterli miktarda karşılanamayan progesteronun ve bu progesterona kıyasla yüksek kronik östrojene maruz kalınan bir endometrium çevresi ile karşılaşılır. Bu durum da endometriumun devamlı proliferasyonuna, nihai olarak da endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine yol açmaktadır.

Polikistik Over Sendromu: Menapozal geçiş ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi karşılanmamış östrojenin bulunduğu anovülasyon durumlarının da endometrium kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Nulliparite: Nulliparite ve infertilitenin de yüksek anovulatar döngü sıklığı nedeniyle endometrium kanserine yol açtığı düşünülmektedir (24).

Obezite :Periferal yağ dokusunda hem androjenlerin östradiole hem de androstenedionun östrona dönüşümünün gerçekleşmesi nedeniyle, obez hastalarda yüksek endojen östrojen konsantrasyonları görülmektedir (25). Obez hastalarda ayrıca düşük seks-hormon bağlayıcı globülin ile insülin-benzeri büyüme faktör konsantrasyonunda da değişiklikler sonucu görülen insülin direncinin de endometrium kanseri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (26). Bu metabolik anomalileri olmayan obez hastalarda da artmış endometrium kanser insidansı saptanmıştır (27).

On kohort ve ondört vaka kontrol çalışması sonuçlarının toplandığı bir analizde; toplam 14.000 endometrium kanseri olgusu ve 35.000'den fazla kontrol grubu birey incelenmiş; tip 1 endometrium kanserinin vücut kitle indeksi (VKİ) gruplarına göre görülme riski Gürbüz (VKİ: 25.0-29.99 kg/m²), Sınıf I obez (VKİ: 30.0-34.99 kg/m²), Sınıf II obez (VKİ: 35.0-39.99 kg/m²) ve Sınıf III obez (VKİ: ≥40 kg/m²) bireyler için risk artışı sırasıyla 1.5; 2.5; 4.5 ve 7.1 kat olarak saptanmıştır. Tip 2 endometrium kanseri açısından bu oranlar 1.2; 1.7; 2.2 ve 3.1 kat olarak belirlenmiştir (28).

Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında; yüksek VKİ'nin 45 yaş altı endometrium kanseri olgularıyla ilişkili olduğu; yağ doku dağılımının endometrium kanseri ile ilişkili olmadığı, Sınıf III obez olgularının daha az agresif endometrium kanseri alt türleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29-32).

Östrojen Sekrete Eden Tümörler: Overin granüloz hücreli tümörlerinin endometrium hiperplazi veya endometrium kanseri ile en çok ilişkili olan tümör türü olduğu gösterilmiştir. Granüloza hücreli tümör tanılı hastaların %25-50'sinde endometriyal hiperplazi görülürken, %5-10'unda da endometrium kanseri görüldüğü vurgulanmıştır (33).

Erken Menarj-Geç Menapoz: Erken menarj yaşının endometrium kanseri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, her ne kadar erken menarj ile endometrium kanseri arasındaki ilişki kadar güçlü bir ilişki olmasa da geç menopozun endometrium kanseri ile de ilişkili olduğu vurgulanmıştır (16, 34). Altta yatan mekanizmanın da uzamış östrojene maruziyet olduğu düşünülmektedir.

Diyabet: Endometrium kanseri riski Diyabetes Mellitus (DM) ve Hipertansiyon (HT) olan hastalarda artış gösterir (35, 36). Bu hastalarda obesite eşlik etmesiyle beraber DM ve HT'un bağımsız olarak riski artırdığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Tip 1 DM'e göre Tip 2 DM'li hastalarda risk daha fazladır. IGF (İnsülin Büyüme Faktörü) düzeylerindeki artış, hiperinsülineminin ve insülin direncinin diabetli hastalarda endometrial proliferasyonu artırdığı düşünülmektedir (37). Hipertansiyonun ise kanser gelişiminde ki rolü belirlenememiş, apoptozu engellemesi ve insülin direnciyle ilişkili olduğu yönünde çalışmalar vardır (38).

Lynch Sendromu : Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch Sendromu) DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) hatalı eşleşme-tamir genlerinden birisinde meydana gelen germline mutasyon nedeniyle oluşan otozomal dominant bir bozukluktur. Lynch sendromlu hastaların, genel popülasyona göre yaşam boyunca endometriyum kanseri geliştirme riski çok daha fazladır (%71 ve %2.7). Endometrium kanseri görülen Lynch sendromlu olgularının yaş ortalaması 46-54 arasında değişirken, genel popülasyonda endometrium kanserinin görülme yaşının ortalamasınının 61 olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Lynch sendromu ile ilişkili endometrium kanserlerinin büyük bir çoğunluğu endometrioid histolojisine sahip ve sporadik endometrium kanseri olgularına göre daha iyi prognoza sahiptir (24).

Cowden Sendromu: PTEN tümör supresör geninde mutasyon sonucu görülen otozomal dominant bir sendrom olan Cowden sendromunda, karakteristik mukokütanöz lezyonlar, uterin leiomyomların yüksek prevalansı ile birlikte artmış endometrium, meme, tiroid, kolorektal ve renal kanser riski görülmektedir (24).

Aile Öyküsü: 16 karşılaştırmalı çalışmadan oluşan bir meta analizde, birinci derece akrabasında endometrium kanseri olan bireylerin, endometrium kanserine yakalanma riskinin, normal popülasyona göre 1.82 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (39).

BRCA Taşıyıcılığı: Patojenik BRCA varyantları ile endometrium kanser riski arasında belirgin olmayan bir ilişki mevcuttur. Ancak gözlenen bu ilişkinin genellikle meme kanserinin tedavisinde kullanılan tamoksifene bağlı olabileceği de genellikle çalışmalarda vurgulanmaktadır (24).

2.3. Koruyucu Faktörler

Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı: Geniş epidemiyolojik çalışmalarda, östrojen-progestin (Kombine) oral kontraseptif (KOK)'lerin kullanımının, endometrium kanseri riskini %30 ila %40 arasında azalttığı ve bu risk azalmasının ilaç kullanımının sonlandırılmasını takip eden yıllar boyunca da devam ettiği gösterilmiştir (40, 41). Bu fayda, özellikle oral dışı yollarla KOK uygulanması ile birlikte gerçekleştirildiğinde, özellikle KOK'lardaki progestine atfedilmiştir. Medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin salan intrauterin araçlar

Klasik bu sınıflamanın önündeki en büyük sorun, komplike hastanın yönetimidir. Tek başına cerrahi ile tedavi edilebilen hastalar ile hem lokal hem de uzak organ rekürrens riskine sahip olmasından dolayı adjuvan tedavi ihtiyacı olan hastaların birbirlerinden ayrılmaları halen önemli bir sorundur. İleri evre endometrium kanser olgularında ek bir tedavi modalitesine ihtiyaç duyulacağı açık iken, hastalığın erken döneminde tanı alan olguların “düşük” “orta” veya “yüksek-riskli” olarak kategorilendirilmeleri halen bir sorun oluşturmaktadır. Zira, patoloğlar arasında yapılan bir çalışmada, patoloğların kendi aralarındaki grade değerlendirme oranlarının kappası değeri, orta dereceli gözlemciler arası bir oran olarak bilinen 0.65 olarak saptanmıştır (45). Bu nedenle, endometrium kanseri için çoklu risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir (46-48). Bu risk sistemleri, hem çalışmanın yapıldığı kuruluşların kendi tercihleri hem de çoklu klinik çalışmalar esas alınarak oluşturulmuştur.

2.4.2.Moleküler Sınıflandırma Sistemleri

Endometrium kanserinin moleküler patogenezi ile ilgili bilgilerin artmasıyla birlikte, endometrium kanserinin moleküler alt türlerinin sınıflandırma sistemlerine entegrasyonu da hızlanmış ve prognoz ve prediktivite analizlerinde de kullanılmaya başlanılmıştır. 2013 yılında Kanser Genom Atlası(TCGA), genomik, transkriptomik ve proteomik analizleri kullanarak tümör hücre genomik yapısıyla ilişkili dört moleküler alt türün varlığını saptamıştır.

Her ne kadar bu dört moleküler alt türün endometrium kanser patogenezi ve alt grupların oluşturulmasına ilişkin önemli veriler sunduğu gösterilmiş olsa da, rutin uygulamada bu sınıflandırma sisteminin tam olarak uygulandığını söylemek zordur (49, 50).

Moleküler alt tür sınıflandırması, tanısal biyopsi veya küretaj işlemlerinde uygulanabilen, eşlik eden histerektomi örneğiyle sınıflandırma ile; radyoterapi, kemoterapi ve hedeflenmiş tedavi modaliteleri ile de tanısal açıdan yüksek uyum gösteren bir sınıflandırmadır. Bu dört moleküler tür ise şunlardır;

DNA Polimeraz Epsilon (E) (POLE) (Ultramutated): DNA replikasyonu ve tamirinde görev alan Polimeraz Epsilonun ekzonükleaz bölgesinde meydana gelen rekürren mutasyonlar sonucu sabit kopya sayılı endometrium kanserinin oluşmasıdır. Bu tümör, solid tümörler içerisinde en fazla somatik mutasyon sıklığına sahip tümörlerden birisidir. Endometrioid histolojik tür olan POLE Endometrium kanserlerinde tümörü infiltre eden lenfositler (TIL) bulunmaktadır (51, 52).

POLE-Endometrium kanseri olan hastaların daha agresif patolojik özellikleri (yüksek-evre, lenfovasküler invazyon) olmasına rağmen daha genç ve zayıf oldukları gösterilmiştir. Çok sayıda çalışmada bu olguların beş yıllık sağ kalım oranlarının %96'dan daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (53, 54).

MSI (Mikrosatellit) Hipermutated Unstabil Grup: Bu tümörlerde düşük somatik kopya sayısı olmasına rağmen çok yüksek mutasyon yükü ve mismatch tamir proteinleri (MMR) olan MLH1, PMS2, MSH2, MSH6'ye sekonder yüksek TIL sayısı bulunmaktadır. MLH1'in epigenetik baskılanması, bu alt grupta en çok görülen genetik değişikliktir. MSI- Endometrium kanserine ilişkin klinik sonuçlarda tutarsız bulgular olmasına rağmen, ileri-evre hastalarda, MSI-endometrium kanseri olmayan bireylere göre daha iyi bir prognoz gösterdikleri gösterilmiştir (55).

CNL (Kopya Sayısı Düşük) Grup: Genomik olarak stabil bir grup olan görece daha düşük mutasyon yükü olan CNL grubu, orta-ileri klinik sonuçların görüldüğü bir türdür. Bu CNL'de PI3K/Akt ve Wnt/Beta- 1 Catenin (Cadherin-Associated Protein) (CTNNB1) mutasyonları görülmektedir. Bu grup östrojen ve progesteron reseptör pozitif endometrioid karsinomlarla birlikte ve hormonal tedaviye yüksek yanıt vermektedir (44).

CNH (Kopya Sayısı Yüksek): Dördüncü moleküler alt türü olan CNH'de yüksek somatik kopya sayısı değişiklikleri ve mutasyon profili görülmektedir. CNH, yapı olarak yüksek grade over ve bazal benzeri meme karsinomuna benzemektedir. Tümör protein 53 (TP53) mutasyonları sıklıkla görülmektedir (%92). İnsan epidermal büyüme faktör reseptör 2 (HER2) amplifikasyonu CNH-Endometrium kanseri olgularının %20'sinde görülmektedir. TCGA kohortunda yapılan bir çalışmada CNH olgularının %97.7'sinde seröz, %75'inde mikst-histoloji, %5.0'inde

düşük-grade endometrioid ve %19.6'sında grade-3 endometrioid endometrium kanseri görülmüştür. Yine aynı kohortta CNH'li olgularda çok daha kötü prognozun görüldüğü saptanmıştır (56, 57).

2.5. Histogenez ve Prekürsör Lezyonlar

Atipik endometriyal hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi (AEH/EIN)'den gelişen endometrium kanserleri, yukarıda bahsedilen dört moleküler alt türden de gelişebilmektedir. Bu da onkogenез sürecindeki erken evrelerde özellikle POLE mutasyonları ve MMR-defektif endometrium kanserlerindeki süreci açıklamaktadır. Seröz endometrium kanseri ve karsinosarkom olgularının çoğunluğu seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEIC) zemininden gelişim gösterse de AEH/EIN zemininden geliştiğine dair de veriler literatürde bulunmaktadır.

Atipik Endometrial Hiperplazi/Endometrioid İntraepitelyal Neoplazi: Endometrial glandların klonal proliferasyonu ile karakterizedir. Glandüler epitel hücrelerinde hafif/orta düzeyli sitolojik atipi, nükleer genişleme ve bazı olgularda da nükleolusun baskınlığı görülebilir (44).

AEH/EIN karşılanmamış östrojen stimülasyonu ile PTEN, KRAS (Kristen faresi sarkom viral onkojen homologu), fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alfa subuniti (PIK3CA), CTTNB1 gibi genlerin mutasyonu sonucunda görülebilmektedir. AEH/EIN'li bireylerde yapılan moleküler analizde saptanan genetik anomaliler ile takip eden endometrium kanser olgularında görülen genetik anomalilerin benzerlik gösterdiği saptanmıştır (58).

Seröz Endometriyal İntraepitelyal Karsinom: SEIC olgularında, önceden var olan endometrial glandların atipik glandüler epitel hücreleri ile belirgin olarak çevrelendiği görülmektedir. Bu yeni epitel hücrelerinde nükleomegali belirgindir; tipik olarak daha az polarize, geniş, oval yapılı ve atipik pleomorfik nükleus içeren hücrelerin proliferatif indeksleri yüksektir. TP53 mutasyonları, SEIC'in karakteristik mutasyonu olsa da, protein fosfataz-2 yapısal, düzenleyici alfa subuniti (PPP2R1A) genindeki mutasyonların da SEIC patogenezinde etkin olduğu literatürde gösterilmiştir (44).

2.6. Endometrium Kanserinin Histolojik Subtipleri

2.6.1. Endometrioid Karsinom

Endometrioid endometrium kanseri, en sık görülen histolojik alt türdür. Olguların yaklaşık %80'inden sorumludur. Endometrioid karsinom, dört moleküler alt türün tamamında da görülebilmektedir. Bu da bu histolojik alt türün genetik heterojenitesini açıklamaktadır. Çoğu endometrioid endometrium kanseri, erken dönemde tanı alan, iyi prognoza sahip ve düşük gradeli (Grade 1 veya 2) kanserdir. p53abn mutasyonu bulunan düşük evre endometrium kanseri olgularının yaklaşık %5'inde prognoz kötüdür. Grade 3 e53abn endometrium kanserlerinin, diğer Grade 3 kanser olgularına göre de prognozunun belirgin olarak kötü olduğu vurgulanmıştır (59, 60).

Histolojik olarak, stromayı invaze etmeyen glandüler yapılarla dolu bir endometrium görülmektedir. Gland yapısı düz ve lüminal bir kontur içermektedir. Bununla birlikte, gland içinde gland olarak da tanımlanabilen cribriform yapısı da bu olgularda görülebilmektedir. Endometrioid endometrium kanserlerinde FIGO sınıflandırma sistemi kullanılır. Bu sisteme göre bu kanser türü üç Grade'de incelenir.

Grade 1: Solid büyüme paterninin %5'den daha az olması

Grade 2: Solid büyüme paterninin %6-50 arasında olması

Grade 3: Solid büyüme paterninin >%50 olması

Squamöz farklılaşmanın bu olgularda sık görülmesinden dolayı, grade tespitinde kullanılmadığı bildirilmiştir. Belirgin çekirdek atipisi varlığında grade değerlendirmesi bir üste çıkmaktadır (Grade I→Grade II gibi)

Endometrioid endometrium kanserinin birçok varyantı tanımlanmıştır. Bunlar; squamöz farklılaşmanın bulunduğu karsinom, müsinöz farklılaşmanın (neoplastik hücrelerde baskın intrasellüler müsin varlığı) bulunduğu karsinom, sitoplazmik vakuollerin (sekretuar karsinom) bulunduğu karsinomlar olarak değerlendirilmektedir (60).

2.6.2.Müsinöz Endometrial Karsinom

Tümörün%50'den fazlasını müsin hücreleri, diğer kısmı ise endometrioid morfoloji gösterir (61). Düşük dereceli, iyi prognozlu, KRAS mutasyonlarının daha fazla görüldüğü tümörlerdir (62).

2.6.3.Seröz Endometriyal Karsinom (SEC)

Seröz endometrial karsinomlar, endometrium kanserinin ikinci en sık histolojik alt türü olsalar da olguların yaklaşık %10'unda saptanmaktadır. SEC'li olguların büyük bir çoğunluğunda, moleküler alt tür olarak p53abn mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte, olguların az bir kısmında HER2'nin aşırı ekspresyonu/mutasyonu/amplifikasyonu bulunduğundan, hedeflenmiş tedavi olarak bu olgularda HER2 inhibitörleri kullanılmaktadır (57).

Tanı anında olguların büyük bir çoğunluğunda saptanmayan ancak mevcut olan ekstrauterin hastalık bulunmaktadır (63). SEC sıklıkla miyometriyumu invaze eden ve bununla birlikte lenfovasküler alan invazyonu ve peritoneal yayılım gösteren bir kanser türüdür. Bu nedenle yayılımı over kanserine benzer. Ancak cerrahi sonrası evrelemede endometriuma invaze, minimal miyometriyal invazyon gösteren ve uzak organ hastalığı saptanmayan olguların prognozu iyidir.

SEC olgularından, papiller yapılardan köken alan, nükleer atipisi bulunan ve çok sayıda mitotik figür bulunan hücreler bulunmaktadır. Her ne kadar glandüler yapılardan köken alan bir karsinom olsa da, etkin bir tümör sınıflandırılması için belirgin nükleer atipi varlığı SEC olgularında önem arz etmektedir. Bununla birlikte psammom hücreleri de saptanabilir. SEC'li bir olgunun histolojik görünümü Şekil 4'de gösterilmiştir.

2.6.4.Berrak Hücreli Karsinom (BHK)

BHK, endometrium kanserlerinin nadir görülen bir türüdür. Olguların %5'inden daha azında saptanmaktadır. Bu olgular genellikle yaşlı ve postmenapozal hastalardan oluşmaktadır (64-66).

BHK'lar dört moleküler alt türü de içerebilmektedir. POLE- BHK'lar en iyi prognoza sahipken, p53abn- BHK'lar en kötü prognoza sahiptir. Berrak hücre ve endometrioid komponentin bir arada görüldüğü mikst-morfolojilerden ise MMR-defektif moleküler patern sorumlu tutulmaktadır (66).

BHK'ların östrojen reseptörü için negatif, Napsin-A için pozitif olmaları önemlidir. Bu durum, SEC ve endometrioid endometrium kanserinin sekretuar varyantı gibi yüksek gradeli karsinomlardan ayrılmalarını sağlar (44).

BHK'lı olguların histolojik paterni, over BHK olgularına benzemektedir. Ancak, eozinofilik sitoplazma, yaygın hücreler gibi daha çok endometrium BHK olgularına atfedilebilen histolojik görüntüler de mevcuttur. BHK'lı bir olgunun histolojik görüntüsü Şekil 5'te gösterilmiştir.

2.6.5.Karsinosarkom

Malign müllerian mikst tümör olarak da adlandırılır. Daha önceden mikst epitelyal mezenkimal tümörler içinde sınıflanırken artık karsinom alt tipi olarak kabul görmektedir. Malign stromal (sarkom) komponent ve malign epitel (karsinom) komponent içerir ve epitelyal komponenti genellikle yüksek dereceli endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom veya farklılaşmamış karsinom özelliklerini gösterebilir (67).

2.6.6.Mikst-Karsinom

Mikst-karsinomlarda en az iki farklı histolojik alt tür bulunmaktadır. Bu iki alt tür sıklıkla endometrioid ve yüksek-gradeli nonendometrioid paternden (sıklıkla seröz, nadiren berrak hücreli) oluşmaktadır. Bu neoplazilerde sıklıkla iki farklı primer neoplazminin senkron biçimde oluşması patogeneizde suçlanan temel özelliktir (44).

2.6.7.Nadir Alt Tipler

Transizyonel hücreli, andiferansiye, dediferansiye, küçük hücreli, karsinosarkom, squamöz hücreli endometrium kanserleri de nadir görülen alt türler olarak, tüm endometrium kanserinin %2'den azını oluşturmaktadır (44).

2.7. Semptomlar

2.7.1. Anormal Uterin Kanama

Anormal uterin kanama (AUK), endometrium kanserinin tipik klinik bulgusudur. Olguların %75-90'ında saptanmaktadır (68, 69). AUK'nin miktarı ile endometrium kanser riski arasında net bir ilişki olmamasına karşın, AUK, yaş ve risk faktörlerinin hastalığın klinik sonucuna etki ettiği gösterilmiştir.

Endometrium kanseri saptanan olguların büyük bir çoğunluğu 55 yaş ve üstü olgulardır. Gözlemsel çalışmalardan yapılan bir meta analizde, tümör evresinden bağımsız endometrium kanseri olgularındaki postmenapozal kanama sıklığı %91 olarak bulunmuştur. Postmenapozal kanaması olan kadınlardaki endometrium kanser riski ise %9 olarak belirlenmiştir. Bu risk hem hormon tedavisi kullanımı hem de coğrafi bölgeye göre değişkenlik göstermektedir (70).

AUK'lı premenapozal olgulardaki kanser riski, postmenapozal olgulara göre daha azdır. Endometrium kanseri olgulardaki AUK'li 45-55 yaş arası bireyler ile 35-44 yaş arası bireylerin sıklığı sırasıyla %17 ve %5'tir. 45-menapoz dönemi arasındaki hastalarda kanama menstrüel siklüs arasında, sık (kanama başlangıç süreleri arası 21 günden daha az), yüksek hacimli (>80 mL) ve uzamıştır (>7 günden daha uzun). Buna ek olarak, bu olgularda anovulasyona bağlı olarak da uzamış amenore (altı veya daha fazla ay) periyodları gözlenmektedir. 45 yaş altındaki AUK'li olgularda kanama persistan karakterli olup bu hastalarda temel patoloji karşılanmamış östrojen maruziyetidir (71).

2.7.2. Anormal Servikal Sitoloji:

Endometrium kanser tanılı hastalarda; anormal servikal sitolojinin incelenmesi sonucu bu tanının konulduğu da görülmektedir. 40 yaş ve üstü hastalarda endometrium hücreleri, atipik glandüler hücreler, endoservikal veya endometriyal adenokarsinom gibi patolojik bulgular sonucu bireylere endometriyum kanseri tanısı konulduğu da bildirilmiştir. Klasik Pap smearin endometriyum kanseri tanısındaki sensitivitesi %40-55 iken, sıvı-bazı preparatların incelenmesi ile endometrium kanser tanısının sensitivitesi %60-65 arasında değişmektedir (72, 73).

2.7.3.Görüntüleme de Saptanan İnsidental Bulgular:

Endometrium hattının kalınlaşması bazen insidental olarak ultrasonografik değerlendirmede, bilgisayarlı tomografi (BT) veya başka bir klinik endikasyon amacıyla çekilen manyetik rezonans (MR) görüntüleme de gözlenebilmektedir (71).

2.7.4.Abdominopelvik Cerrahi sırasında veya Histerektomi Sonrası İnsidental Tanı:

Benign hastalıklar için yapılan histerektomi sırasında insidental olarak endometriyum kanserinin saptandığı literatürde gösterilmiştir. Cerrahi sürecin optimizasyonu açısından AUK nedeniyle histerektomi geçirecek tüm hastalarda endometriyum örneklemesinin alınıp, örnek sonucuna göre sürecin yürütülmesi gerektiği net bir biçimde önerilmektedir.

Benign endikasyonlar nedeniyle histerektomi geçiren 230.000 hastanın irdelendiği bir veri tabanı çalışmasında, olguların %0.96'sında uterin kanser saptanmıştır. Bu uterus kanserlerinin %75'i endometrium kanseri iken %22'si sarkomdur (74). 75 yaş ve üstü bireylerde gizli uterin kanser saptanma riski yaklaşık 4.40 kat artmış iken, risk 18-29 yaş arası kadınlarda en düşüktür. Gizli uterin kanser riski, ırk/etnik köken, komorbidite, malignite öyküsü ve histerektomi nedeni ile anlamlı derecede ilişkilidir. Endometriozis, fibrozis, postmenapozal kanama nedeni yapılan histerektomiler ile endometrium kanser saptanma riski arasındaki ilişki, sırasıyla 0.14, 0.62 ve 8.43 kat olarak belirlenmiştir (75).

İntraoperatif olarak abdominopelvik metastazların saptanması durumunda, hastanın yönetimi cerrahın tecrübesi ile ilişkilidir. Jinekolojik onkolog varlığında, onkologtan görüş alınması önerilmektedir. Onkoloğun bulunmadığı durumlarda, lenfadenektomi gibi cerrahi süreçler açısından cerrah kendisini deneyimsiz hissederse, operasyonu sonlandırması genel kabul açısından önerilen durumdur.

2.8.Tanı

2.8.1.Fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme:

Erken dönem endometrium kanseri olgularında pelvik muayene sıklıkla normaldir. Ancak bazı olgularda genişlemiş uterusun da tespit edilebildiği bildirilmiştir.

AUK'nın belirgin laboratuvar özellikleri (anemi profili) dışında, olguların laboratuvar profilleri genellikle normaldir.

Postmenapozal hastalarda, transvajinal USG'de 20 mm'lik bir değer saptanması ile kanser riski arasındaki ilişkinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Premenapozal hastalarda endometrium kalınlığı ile kanser riski arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (71).

2.8.2.Histopatoloji için Doku Örnekleme:

Endometrium kanseri tanısı, histopatolojik bir tanıdır. Bu nedenle endometrium biyopsisi, küretaj veya histerektomi örneğinin detaylıca incelenmesi gerekir.

Kör endometrium biyopsisi her ne kadar başlangıç tanısal değerlendirme için yeterli olsa da, bu yöntem güvenilir olmak için endometriumun yarısından daha fazlasının malign hücrelerle tutulmuş olması gerekmektedir.

Endometrium örneklemesinin sensitivitesi %90 ve üstüdür. Yanlış negatif örnekler, kolorektal kanser, endometrium polipleri gibi hastalık öyküleri ile birlikte morbid obezitedir (76). Hedeflenmiş biyopsi ile yapılan histeroskopik yöntemler, kör biyopsi ile kaçırılan fokal lezyonları saptayabiliyor olsa da sürecin hem maliyeti yüksektir hem de yapılması için ciddi bir tecrübe gereklidir.

Histeroskopili veya histeroskopisiz dilatasyon küretaj (D/C), ofis biyopsisini tolere edemeyen olgularda başlangıç aşamasında iyi bir tekniktir.

2.8.3.Tanıya Yönelik Sonuçsuz Histopatolojisi olan Olgulara Yaklaşım:

Endometrium kanserinden şüphelenilen ancak kör biyopsi sonucu tanı için yeterli hücrelerin alınmadığı olgularda, ofis biyopsisinin tekrarının önerilmesinin yanı sıra

sıklıkla histereskopi ve D/C'ya geçilmektedir. Başarısız biyopsinin sık görülen nedenlerinden birisi olan servikal darlık, işlem öncesi servikal hazırlık veya dilatasyon ile tedavi edilebilmektedir. Bu tip olgularda USG rehberliğinde endometrium örneklerinin alınması da önerilmektedir (71).

2.8.4.Benign Histopatolojisi olan Seçilmiş Hastalara Yaklaşım:

Persistan veya rekürren AUK'sı olan ancak benign endometrium örnekleme raporu raporlanan hastalarda, öncelikle kanama için başka etiyolojik neden araştırılmalı; nedenin bulunmadığı durumlarda da ileri inceleme önerilmektedir. Uygulama, klinikten kliniğe göre değişmekle birlikte üç veya altı ay arası bir sürede yeniden değerlendirme önerilir. Leiomyom, endometriyal polip gibi, gebe olmayan ve üreme çağındaki kadınlarda anormal uterin kanama yapan nedenleri ekarte etmek için ise transvajinal USG, sonohisterogafi veya tanısal histereskopi önerilmektedir (71).

Malignite açısından risk faktörleri bulunan olgularda endometrium hiperplazisi veya karsinomu ekarte etmek açısından endometrium örneklemesinin tekrarlı biçimde alınması da önerilmektedir. Persistan veya rekürren postmenapozal kanama olgularındaki endometriyal neoplazisi oranı %4-21 arasında değişmektedir.

2.8.5.Hormon Tedavisi Almayan Postmenapozal Hastalara Yaklaşım:

Karşılanmayan östrojenin postmenapozal hastalarda endometrium kanseri gelişimi açısından en önemli risk faktörü olduğu bilindiğinden bu olgularda endojen veya ekzojen östrojen kaynaklarını tespit etmek gereklidir. Östrojen tedavisi, obezite, selektif-östrojen reseptör modülatörleri gibi östrojen kaynaklarının kullanılmadığı olgularda seks-kord stromal tümörler gibi östrojen üreten tümörlerin varlığı sorgulanmalıdır. Bu bağlamda bu tip kitlelerin saptanması için ise pelvik USG veya diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (71).

2.8.6.Lynch Sendromunun Araştırılması:

Lynch sendromu, endometrium kanseri için artmış riski de içeren bir genetik sendromdur. DNA hatalı eşleşme-tamir genlerinden birisinde meydana gelen germline mutasyon nedeniyle oluşan otozomal dominant bir olan Lynch

sendromunda, hastaların, genel popülasyona göre yaşam boyunca endometrium kanseri geliştirme riski çok daha fazladır (%71 ve %2.7). Bu nedenle diğer patolojilerin de saptanması amacı ile, hatalı eşleşme tamir proteinlerine ilişkin immünohistokimyasal incelemenin de yapılması önerilir (77).

Prognoz

Endometrium kanserinin prognozu, hastalık evresi, grade ve histolojisi ile belirlenmektedir. Histolojik olarak, olguların büyük bir çoğunluğunun endometrioid kökenli endometrium kanseri olduğu ve bu histolojik alt türün de prognozunun iyi olmasıyla, aslında endometrium kanseri olgularının genel olarak iyi seyirli kanser türü olduğunu söylemek mümkündür (78).

2.9.Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesi olguların tıbbi öykü, fizik muayene ve endometrium örneklemesini de içeren tam bir değerlendirme ile tedavi sürecine başlanması önerilmektedir. Kanser histolojisi, grade ve cerrahiye tolerasyonu değerlendirilirken hastanın tedavisinin planlanması önerilmektedir.

- Cerrahi ve adjuvan tedavinin planlanması açısından önemli komorbiditelerin sorgulandığı tıbbi ve cerrahi öykünün alınması gereklidir.
- Tam bir aile kanser öyküsünün, endometrium kanserinin herediter geçişi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.
- Pelvik ve abdominal muayene ile uterusun değerlendirilemediği durumlarda hastanın minimal invazif histerektomi açısından bir aday olup olmasının belirlenmesi açısından pelvik USG çekilmesi gerekmektedir(79).

2.9.1.Görüntüleme Çalışmaları

İlk aşamada, olası akciğer metastazlarının varlığını saptamak veya yokluğunu göstermek için akciğer grafisi çekilmelidir.

Abdominal ve pelvik görüntüleme tip 1 endometriyum kanseri olgularında nadiren çekilen görüntüleme yöntemleri iken, tip 2 endometrium kanser olgularında olası metastazları değerlendirme açısından kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Tip 2

endometrium kanseri olgularında preoperatif aksiyal görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının amacı, minimal invazif bir yöntemden ziyade laparotomi veya sitoredüksiyon cerrahilerinin uygulanma ihtiyacını belirlemek ve peritoneal hastalığın belirlenmesidir (79).

Yukarıda bahsedilen endikasyondan farklı olarak, klinik evrelemenin belirlenmesi (Standart endometrium kanseri evrelendirmesi cerrahidir) açısından görüntüleme yöntemlerinin de uygulandığı bildirilmiştir. Bu süreç genellikle fertilitenin korunmasının amaçlandığı veya cerrahinin tolere edilemediği hastalarda planlanmaktadır. Klinik evreleme açısından, myometriyum invazyonu, servikal tutulumunun veya lenf nodu metastazının tespiti için kullanılan en iyi yöntem kontrastlı MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (80-82)

2.9.2. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçlerinin tanısal değeri düşüktür ve tanı açısından kullanılabilirliği mümkün görünmemektedir. Her ne kadar genel olarak tümör belirteçlerinin cerrahi için rutin değerlendirilen bir laboratuvar parametresi olarak değerlendirilmediği bilinse de kanser antijen 125 (CA 125) düzeyi tanı anında yüksek olan olgularda, tedavinin başlangıç döneminin ardından hastaların takibi için CA 125'in kullanıldığı da bilinmektedir (79).

2.10. Evrelendirme

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilen bir kanserdir (Tablo 3 ve Şekil 6). Cerrahi prosedür, total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomiyi içermektedir. Cerrahi evrelendirme için günümüzde pelvik yıkamanın yapılması önerilmese de peritoneal kavitede kanser hücrelerinin varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (83).

Tablo 3 ve Şekil 6'da, endometrium kanseri için FIGO-2009 evrelendirilmesi sunulmuştur (6).

Tablo 3. International federation of gynecology and obstetrics'in (FIGO)

Evre	Özellikler
Evre I	Tümör uterusu sınırlı, ancak serozayı tutmamış.
IA	Myometrial invazyon yok ya da <%50
IB	Myometrial invazyon >%50
Evre II	Servikal stromal tutulum (Ancak uterus dışına çıkmamış)
Evre III	Tümör seroza, adneks, vajina veya retroperitoneal lenf nodlarını tutmuş.
IIIA	Uterin seroza ve/veya adnekslerin tutulumu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu (pelvik lenf nodu + ya da -)
Evre IV	Rektum ya da mesane mukozası tutulumu ve /veya uzak metastaz
IVA	Rektum veya mesane mukozası tutulumu
IVB	İntraabdominal ya da ekstraabdominal metastaz (inguinal lenf nodu metastazı dahil)

Evre 1 olguların beş yıllık sağ kalım oranlarının %80-90, evre 2 olguların %70-80, evre 3 olgularının ise %20-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (78). Evrelere göre sağ kalım oranları Tablo 4'te gösterilmiştir (1).

Tablo 4. Evrelere göre sağ kalım oranları

FIGO Evresi	Beş Yıllık Toplam Sağ Kalım (%)
IA	90.3
IB	80.8
II	80.5
IIIA	68.5
IIIB	53.1
IIIC1	58.3
IIIC2	51.2
IVA	22.0
IVB	21.1

Grade: Endometrium kanseri için yüksek grade'in kötü prognoza yol açtığı bilinmektedir. Endometrium kanseri için grade sistemi Tablo 7'de gösterilmiştir (1).

Tablo 5. Endometrium kanseri için grade sistemi

G	G Tanımı
G _x	Grade değerlendirilemedi
G ₁	İyi Farklılaşmış
G ₂	Orta düzeyde farklılaşmış
G ₃	Kötü farklılaşmış veya farklılaşmamış

Alt Uterin Segment Tutulumu: Alt uterus segment tutulumu olan düşük riskli endometrium kanser hastalarında nodal tutulum riski artmış olmasına rağmen bu parametrenin sağ kalım açısından bağımsız bir risk olup olmadığı halen net değildir (1).

Pozitif Peritoneal Sitoloji: Cerrahi evrelemeye giden hastaların yaklaşık %11’inde pozitif peritoneal sitoloji bulunmaktadır. Bu olgularda genellikle pozitif peritoneal sitoloji, ekstrasuterin hastalığın bir göstergesidir (84). Ancak pozitif periton sitolojisinin tümör evresi için (T) kullanılan evrelendirme sistemine dahil edilmediği bilinmektedir (1). Ancak bu genel kabule rağmen, ekstrasuterin yayılımın saptanmadığı olgulardaki izole pozitif periton yıkamasının prognostik önemine dair tartışmalar devam etmektedir. SEER çalışmasında, pozitif periton sitolojisinin erken evre (Evre I ve II) endometrium kanseri olan olgularda histolojik alt türden bağımsız olarak mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (85). Geçmiş dönemde yapılan sistematik bir derleme çalışmasında da diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde pozitif periton sitolojisinin de prognostik öneme sahip bir parametre olduğu gösterilmiştir (86).

Lenfovasküler İnvazyon: Lenfovasküler invazyonu, lenf nodu metastazı ve rekürrent hastalığın bağımsız bir göstergesidir (87). Retrospektif çok-merkezli bir çalışmada, endometrium kanseri olan 1250’den fazla hasta incelenmiş ve diffüz lenfovasküler invazyonu olan olgularda, fokal invazyon veya invazyon saptanmamış olgulara göre uzak organ metastazlarının daha sık olduğu gösterilmiştir (88).

İleri Yaş: İleri yaşın klinik başarısızlık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcut olsa da (48, 89, 90), bu genel kabule zıt sonuçların gösterildiği çalışmaya da literatürde rastlanılmıştır (91). Jinekolojik Onkoloji Grup-33 çalışmasına göre klinik evre I ve II olgularının yaş gruplarına göre beş yıllık sağ kalımları incelenmiş ve aşağıdaki bulgulara ulaşılmıştır (1);

- ≤40 yaş→%96
- 41-50 yaş→%94
- 51-60 yaş→%87
- 61-70 yaş→%78

- 71-80→%71
- ≥80 yaş→%54

Ancak, yaşın bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığına dair tartışmaların halen devam ettiği bilinmektedir. 65 yaş üstü olgularda diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha sık derin myometrial invazyon, yüksek tümör grade'i ve ileri tümör evresine sahip oldukları görülse de (1) bu durumun temel nedeninin, bu olgularda daha az agresif tedavi uygulanmasının olduğunu da söyleyen yayınlar da mevcuttur (91-93).

Irk: psikososyal, klinikopatolojik ve tedavi faktörlerindeki dengesizlik gibi nedenlerle, tam olarak açıklanamayan biçimde siyahilerin daha kötü prognoza sahip oldukları öne sürülmektedir (94, 95). Daha objektif bir açıklamanın ise, büyüme faktör ekspresyonlarındaki farklılık olduğu söylenebilir. Siyahi bireylerin epidermal büyüme faktör reseptör-2 ekspresyonlarının beyaz bireylere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (96).

Moleküler Prognostik Faktörler: p53, p16 aşırı ekspresyonu, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) mutasyonları, östrojen ve/veya progesteron reseptörlerinin ekspresyonu ve fosfatidilinozitol-3kinaz/protein kinaz B gibi yolakların endometriyum kanseri prognozunda önemli roller üstlendikleri gösterilmiştir (1). Bu moleküler faktörler, düşük, orta ve ileri evre endometrium kanserlerinde detaylandırılacaktır.

2.11.Cerrahi tedavi

Endometrium kanserinin temel cerrahi tedavisi histerektomi ve salpingo-ooferektomidir.

Endometrium kanserinin cerrahi yönetimi zaman içinde belirgin değişikliğe uğramıştır. Geleneksel olarak orta hat insizyonu ile hastalarda eksploratoris laparotomi uygulanmış olsa da günümüzde hastalığın erken döneminde olguların çoğunda minimal invazif cerrahi (MİC) uygulanmaktadır. Retroperitoneal lenf nodu değerlendirilmesi yöntemleri de geçmişten bu yana belirgin olarak değişikliğe uğramıştır.

Pelvik görüntüleme olsun veya olmasın, fizik muayene ve klinik tecrübe ile uterusu sınırlı olduğu belirlenen ve cerrahi sırasında laparotomiye dönülmesi beklenmeyen endometrium kanseri olgularında laparoskopik veya robotik cerrahi yöntemi ile MİC'in uygulanması önerilmektedir. Bu önerme açık histerektomiye kıyasla laparoskopik histerektominin daha düşük morbidite oranları ve daha iyi onkolojik sonuçlarını gösteren bir dizi randomize çalışma ile de tutarlı bir bilgidir (97-101).

Cerrahiye tolerans hastanın preoperatif değerlendirilmesi, tıbbi durumu, komorbiditesi gibi birçok parametre ile belirlenmektedir. Hastanın cerrahi öyküsü ve uterus boyutu gibi parametrelerin de başarılı bir minimal invazif cerrahi için göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Endometriyum kanserinin cerrahi yönetimin amacı, primer tümör yapısını vücuttan uzaklaştırmak ve adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemek için gerekli prognostik faktörleri tanımlamaktır. Bu süreç, uzun dönem sağ kalıma olumsuz etki göstermeyen en az olası cerrahi morbiditeye yol açan yöntem olan MİC (laparoskopi veya robotik cerrahi) ile sağlanabilmektedir (102). Konvansiyonel bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte total laparoskopik histerektomi (TLH-BSO) cerrahisi, obez hastalar gibi, cerrahi sürecin önce MİC ile başlanılıp daha sonra laparotomiye dönülmesi kuvvetle muhtemel olgularda uygulanabilir (103).

2.11.1.Laparoskopi ve robotik cerrahi:

Randomize çalışmalarda, laparotomiye kıyasla minimal invazif yöntemlerin peri ve postoperatif komplikasyon açısından daha olumlu sonuçlara sahip yöntemler oldukları bildirilmiştir.

Laparoskopi: Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, kanser cerrahisinde laparoskopi tekniği kullanılmaya başlanmış ve laparotomi oranlarına yaklaşmıştır.

Endometrium kanseri olgularında cerrahi evreleme amacı ile laparoskopinin kullanıma başlaması 1990'lı yılların başlarındadır. İlk defa laparoskopi yardımı vajinal histerektomi Reich ve ark. tarafından 1989 yılında rapor edilmiştir (104). Bu uygulamadan 4 yıl sonra Childers ve ark. Endometrial kanserde laparoskopik pelvik-paraaortik lenfadenektomi tanımlamıştır (105).

Erken evre endometrial kanser tedavisinde laparotomi ile karşılaştırıldığında, laparoskopik cerrahinin, evreleme ve tedavide kullanımında daha az morbiditeye neden olduğu, etkinliğinin ise benzer olduğu gözlenmektedir (106).

GOG (Jinekolojik Onkoloji Grubu) LAP2 çalışmasında laparoskopik yöntemle tedavi edilen klinik evre I ve IIA uterus kanseri olan 1696 kadın olgu ile laparotomi ile tedavi edilen 920 olguyla karşılaştırılmış olup; laparoskopik yöntem ile tedavi edilen grupta, laparotomi ile tedavi edilen gruba göre benzer intraoperatif komplikasyon oranı ve daha uzun cerrahi süresi (ortanca süreler, sırasıyla 204 ve 130 dakika) görülse de daha az ciddi yan etki sıklığı bildirilmiştir (Sıklık, sırasıyla %14 ve %21). İki günden daha fazla hastaneye yatış sıklığı laparoskopik grupta anlamlı derecede düşüktür (Laparoskopik ile laparotomi grubu için sırasıyla %52 ve %94). Laparoskopi grubunda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi geçiren hasta sayısı daha az olmasına rağmen (%8 ve %4, sırasıyla) lenf nodu sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. İleri evre hastalığın saptanma sıklığı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur (107).

LAP2 çalışması ile ilgili temel sorunlardan birisi, laparoskopi grubundaki olguların %25.8'inin cerrahi sırasında laparotomiye dönülmüş olmasıdır. Cerrahi yöntem dönüşümü vücut kitle indeksi ile temel olarak bağlantılı bulunmuştur. $VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan olguların %57'sinin laparotomiye döndüğü de gösterilmiştir. Ancak, LAP2 çalışmasının yapıldığı dönemde, cerrahların MİC'ye geçişlerinin daha yeni olduğunu da göz önünde bulundurmamak gerekmektedir.

LAP2'nin yayınlanmasının ardından planlanmış laparoskopiden laparotomiye dönülen olguların sıklığında belirgin olarak azalma saptanmıştır (97, 108). LAP2 çalışmasının takip verilerinden alınan bir diğer bulgu ise, laparotomi veya laparoskopi ile tedavi edilen olguların beş yıllık toplam sağ kalımlarının aynı olduğudur. (%89.8) (98). Hesaplanan beş yıllık rekürrens oranları da benzerdir (%13.7 ve %11.6, sırasıyla). Yaşam kalite indeksi laparoskopi grubunda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (109).

Endometriyum Kanserine Laparoskopik Yaklaşım (LACE) çalışması, TLH veya total abdominal histerektomi (TAH) olan evre I endometriyum kanser olgularını (n:760)

karşılaştıran geniş, çok uluslu randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, hastalısız sağ kalım veya toplam sağ kalım oranları arasında TLH ve TAH uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. 760 olgunun 361'i yaşam kalite indeksinin belirlenmesi amacıyla bir çalışmaya alınmış ve TLH grubunun TAH grubuna göre cerrahi sonrası başlangıç döneminde daha iyi yaşam kalite skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir (9, 100).

Sekiz randomize çalışmadan alınan 3644 endometriyum kanseri olgusunun irdelendiği sistematik bir derleme çalışmasında da laparoskopi ile laparotomi arasında rekürrens veya ölüm riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Robotik Cerrahi: Robotik cerrahinin, konvansiyonel laparoskopik cerrahi ile benzer kısa dönem klinik sonuçları, daha düşük operasyon süresi ve daha düşük laparotomiye geçiş oranları mevcut olsa da, tecrübeli cerrahlar açısından yürütülen her iki sürecin de birbirlerine çok net üstünlüğünün olduğunu söylemek güçtür. Robotik cerrahinin yüksek maliyetinin de maliyet-etkinlik analizinde önemli bir yer tuttuğunu söylemek de yanlış olmayacaktır (101).

Endometrium kanseri için robotik cerrahi ile ilgili çalışmaların bir çoğu tek merkezli yapılan çalışmalardır (101, 108, 110). Bu çalışmalarda da her ne kadar robotik cerrahinin daha iyi cerrahi ve onkolojik sonuçlara yol açtığı söylene de maliyetin yüksekliğinin robotik cerrahi açısından olumsuz bir faktör oluşturduğu da vurgulanmıştır (111).

2.11.2.Laparotomi:

MİC'nin uygun olmadığı (aşırı büyük uterus boyutu, Tredelenburg pozisyonuna karşı toleransın az olduğu, adhezif hastalığın bulunduğu olgular) ve hastalığın uterus ile sınırlı olduğu tespit edilen olgularda, orta hat insizyonu ile başlayan laparotominin uygun cerrahi yöntem olduğu bilinmektedir. Nadir durumlarda erken dönem endometrium kanseri için uygulanan histerektomi, transvers (Pfannenstiel, Maylard veya Cherney) kesi ile başlayabilir (112).

Bölgesel anesteziye ihtiyaç duyan veya peritoneal kavite ile retroperitonun değerlendirilmesinin gerekli olmadığı saptanan özel durumlarda endometrium kanserinin evrelendirilmesi için vajinal histerektominin uygulanabilirliği öne sürülmüştür. Bu olgularda uygulanan bu yöntemle ilişkili düşük perioperatif komplikasyon ile yüksek sağ kalım oranları (hem 5 hem de 10 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları >%80) bildirilmiştir (113, 114). Ek olarak, vajinal histerektominin maliyetinin robotik histerektominin daha düşük olmasının da bir avantaj oluşturduğu gösterilmiştir (115).

Uterusa sınırlı olduğu tespit edilen endometrium kanser olgularının standart primer cerrahisi total histerektomi (TH) ve BSO'dur.

Prosedürün temel özellikleri şu şekilde özetlenmiştir (79).

- MİC veya laparotomi ile peritoneal kaviteye girilmesinin ardından abdomen periton metastazını değerlendirmek için açılır. Metastazın klinik bulgularının varlığında sitoreduksiyonun yapılabilirliği açısından değerlendirme yapılır. Metastazın saptanmadığı durumlarda peritoneal sitoloji örneği alınmaktadır. Her ne kadar 2009'dan bu yanaki FIGO evrelendirmesinde periton metastazı evrelendirmeden kaldırılmış olsa da hastalık sonuçlarına dair periton metastazı varlığının önemli bir prognostik öneminin olduğunu gösteren yayınlar da vardır (85).
- Vajenden ektoserviksi ayırmak ve ektoserviksi değerlendirmek için uterus manipülatör kullanımına dair net bir veri yoktur. Erken dönem hastalardaki onkolojik sonuçlara uterus manipülatörünün etkisine dair net bir kanıya varılamamıştır (116). Endometrium neoplazisi olan uterusun vajinadan ayrılmadığı durumlarda güç morselasyonunun kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (117).
- Omental metastaza dair klinik kanıtın bulunmadığı durumlarda, mikroskopik hastalığın oranının düşük olması nedeniyle omental biyopsinin alınması önerilmemektedir. Endometrioid dışı histoloji varlığı bir kenara bırakıldığında, omental metastazın mikroskopik oranı %5'e kadar çıkabilmektedir.

- Lenfatik haritalandırma ve sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılacak olan hastalarda, enjeksiyonun histerektomiden önce uygulanması gerekmektedir. Enjeksiyonun zamanlaması cerrahın tercihine göre değişmekle birlikte enjeksiyon ile haritalandırma arasında minimum 15 dakikalık bir sürenin ayrılması gerekmektedir.
- Bu sürecin ardından TH ve BSO gerçekleştirilir.
- Endikasyon durumunda retroperitoneal lenfadenektomi gerçekleştirilir. Selektif lenfadenektomi uterin faktörlerin intraoperatif değerlendirilmesi baz alınarak uygulanabilir. Tümörün boyutunun klinik veya patolojik değerlendirilmesi ile invazyonun derinliği cerrahın bağlı olduğu ekole göre değişiklik gösterir. Lenf nodu diseksiyonunun uygulanmasına intraoperatif süreçte karar verildiğinde, endometriyumun gross veya patolojik değerlendirilmesinin de eş zamanlı yapılması gerekmektedir.

Endometriyum kanserinin servikse yayıldığı klinik olarak saptandığı durumlarda hastalığın yönetiminde üç yöntemden birisinin uygulanması önerilmektedir; radikal histerektomi ile birlikte patolojik faktörlere bağlı olarak postoperatif radyoterapi, postoperatif radyoterapi ile birlikte ekstrasfasyal histerektomi veya ekstrasfasyal histerektominin takip ettiği primer radyoterapi (118).

Radikal histerektominin evre 2 endometriyum kanseri olgularında sağ kalımı belirgin olarak arttırmadığına dair retrospektif yayınlarda bir görüş birliği mevcuttur (119, 120). Bu tedavi yöntemlerine dair prospektif bir karşılaştırmanın mümkün olmaması nedeniyle servikse doğru yayılım gösteren endometriyum kanseri olgularının hasta, patoloji ve diğer faktörlerin birlikte değerlendirildiği “kişisel” bir tedavi rejimi ile yönetilmesi gerekmektedir.

2.12. Lenf nodu değerlendirilmesi

Endometriyum kanserli olguların lenf nodu değerlendirilmesi, halen bir tartışmanın öznesi konumundadır. Bu durum klinikten kliniğe, cerrahtan cerraha göre değişiklik göstermektedir. Genel hatlarıyla gross metastatik hastalığın yokluğunda retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi şu şekildedir:

- Lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmayan durumlar

- Belirli bir eşik değerini aşma riski olan lenf nodu metastazı varlığında sistematik LND
- Lenfatik haritalandırmayı takip eden rutin SLND
- Tüm hastalarda sistematik LND

Endometrium kanserinin cerrahisinin ardından adjuvan tedavine karar verme durumu temel olarak cerrahi evre tarafından belirleniyor olsa da farklı lenf nodu yönetim stratejilerinin da adjuvan tedavinin uygulanma durumuna katkıda bulunduğu dair verileri bulunan çalışmalar da literatürde mevcuttur (121).

Endometrium kanserindeki lenf nodlarının cerrahi yönetimi yıllar içinde belirgin değişiklik göstermektedir. 1980'li yılların ortasına kadar pelvik ve paraaortik LND'si olarak da tanımlanan retroperitoneal LND'si rutin olarak uygulanmamaktaydı. 1987 yılında Jinekolojik Onkoloji Grubu 33 çalışmasında pelvik lenf nodu metastazı ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkinin gösterilmesinin ardından tam LND'unun hastalık yönetimine eklendiği görülmektedir. Her ne kadar bu durumun o dönem şartları açısından ciddi avantajları beraberinde getirdiği söylene de, alt ekstermite lenfödem gibi belirgin bir morbiditeyi de tabloya eklediğini vurgulamak gerekmektedir (122).

Çoğu endometrium kanseri olgusunda metastaz bulunmaması nedeniyle, araştırmacılar lenfadenektominin terapötik bir değerinin olup olmadığı konusunda da araştırmalarda bulunmuşlardır. Bu konu ile ilgili yayınlanan iki önemli randomize çalışmada da endometrium kanser olgularında sistematik LND'unun sağ kalım açısından bir avantajının bulunmadığı vurgulanmıştır (123, 124). Ancak, konu ile ilgili tartışma halen devam etmektedir.

LND'nin terapötik faydasına ilişkin kanıtların sınırlı olmasıyla birlikte, endometrium kanserinin standart yönetiminde daha az invazif yöntemlerin ön plana çıktığını da söylemek mümkündür. Endometrium kanseri olgularında lenfatik haritalandırma ve SLND tekniği daha sade hale getirilmiştir. Prospektif çalışmalarda bu tekniğin fizibilitesi incelenmiş ve pozitif lenf nodlarının tespitinde düşük yanlış-negatiflik oranı vurgulanmıştır. Bu nedenle çok sayıda cerrahın artık SLND'ünü komplet lenfadenektomi yerine kullandığı da yine çalışmalarda vurgulanmıştır (125).

Yüksek düzeyli kanıtların eksikliğine rağmen çok sayıda cerrah açısından lenfatik haritalandırmanın takip ettiği sentinel lenfadenektominin, uterusu sınırlı endometrium kanseri olgularında komplet lenfadenektominin yerini aldığı belirtilmiştir (79).

Her ne kadar literatürde lenf nodu değerlendirilmesinde kullanılan en iyi yöntemle dair net bir konsensüs bulunmasa da lenf nodu metastazı olasılığı, lenf noduna cerrahi olarak ulaşım, lenfödem riski ve adjuvan tedavinin kullanılma oranı gibi parametreler ışığında hasta-bazlı bir lenf nodu değerlendirilmesinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle, hastanın da bu kararın alınmasında etkin bir rol üstlenmesi gerektiğini öne süren yayınlar da mevcuttur (79).

2.12.1.Komplet Pelvik Lenfadenektomi

Rutin komplet bilateral pelvik ve aortik LND, adjuvan tedavinin planlanması amacıyla uygulanan ve iyi bilgiler sunan bir yöntem olsa da alt ekstremitelerde lenfödemi ve eşlik eden sellülit gibi morbiditeleri de beraberinde getirmektedir.

Lenfödem riski yayınlarda %5 ila %38 arasında değişmektedir (94, 126). Endometrium kanseri olgularını prospektif değerlendiren bir çalışmada lenfödem oranının %34 olarak belirlendiği ve lenfödem riskinin altı ve yirmidördüncü ayda en yüksek olduğu vurgulanmıştır (127). Lenfödem ile ilişkili faktörlerden en önemli ikisinin ileri yaş ve cerrahide sekizden fazla lenf nodu çıkarılması olduğu vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada da LND'na atfedilen lenfödem sıklığının %23 olduğu ve lenfödemli hastalarda yaşam kalitesinin belirgin biçimde azaldığı da vurgulanmıştır (128).

2.12.2.Aortik Lenf Nodu Diseksiyonu

Endometrium kanserindeki aortik lenf nodlarının diseke edilmesindeki temel neden, pelvik lenf nodu metastazı varlığında aortik lenf nodu metastazının da artmış olmasıdır (129). Bununla birlikte, aortik ve pelvik LND yapılan olguların da sağ kalımlarının sadece pelvik LND yapılan olgulara göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (130). Aortik metastaz açısından düşük riskli olan hastaları saptamanın sonucu olarak cerrahların da aortik LND yapmaması eğiliminde buldukları

literatürde vurgulanmıştır, zira aortik metastaz riskinin, aortik LND yapılma sırasında iyatrojenik oluşturulan metastaz riskinden çok daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak, rutin uygulamada çoğu cerrahın pelvik diseksiyon ve selektif aortik diseksiyon yaptıkları da bilinmektedir (79).

Paraaortik nodal metastaz saptanan olguların %77'sinde hastalığın inferior mezenter arterin üstünde saptandığı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı cerrahların paraaortik LND düzeyini renal venlerin üstüne kadar genişlettikleri de bildirilmektedir. Bu düzeye kadar LND yapılması da temel olarak cerrahın yeteneğine bağlıdır. Ancak, ekstrapitoneal laparoskopik evrelendirme yapılması bu durumun yarattığı zorluğu ortadan kaldıran bir yöntemdir (131).

Jinekolojik onkologlar gibi deneyimli cerrahlar tarafından yapılan lenf nodu diseksiyonu sonucu değerlendirilen lenf nodu tutulumu hem evrelendirmede hem de tedavi kararında belirgin bir öneme sahip olduğu bildirilmektedir (94, 123).

2.12.3. Selektif Lenfadenektomi

Selektif LND'lerin kullanılması, komplet pelvik ve paraaortik LND yapılması planlanan olgulara bir alternatif olarak kurgulanmıştır. Burada temel amaç, LND'nin potansiyel faydası ve risklerinin hekim tarafından değerlendirilmesi ve komplet LND yerine etkin ve efektif olduğu düşünülen LND işleminin gerçekleştirilmesidir (132).

Bu bağlamda, LND'unun lenf nodu metastazı için yüksek riskli hastalarda gerçekleştirilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Ancak, lenf nodu metastazı için yüksek riskli hasta tanımına dair bir konsensüs yoktur, Genel kabul gören görüş ise, Grade 3 endometrioid endometrium kanseri ve seröz, berrak, mikst gibi endometrioid dışı endometrium kanserlerini içeren Tip 2 neoplaziler, preoperatif veya intraoperatif değerlendirmede myometriyumun yarısından daha fazlasını invaze ettiği gösterilen invazif tümörler ile preoperatif veya intraoperatif değerlendirmede 2 cm'den daha geniş tümörler, retroperitoneal lenf nodu metastazı açısından yüksek riskli görülmektedir (79).

Selektif LND'unun en önemli sınırlayıcı faktörü, intraoperatif frozen preparatlarına bağlı bir süreç olmasıdır. Her ne kadar çok sayıda merkezde frozen perparatlarının

tanısal yeterliliği yüksek olsa da, bu durumun tüm merkezlere atfedilmesi mümkün değildir (79).

2.12.4.Sentinel Lenf Nodu Değerlendirmesi

Lenfatik haritalandırmanın takip ettiği SLND, endometrium kanseri olgularında retroperitoneal lenf nodlarının yönetiminde standart bir seçenek haline gelmiştir.

Sistemik LND ile karşılaştırıldığında hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda SLND'in hem lenf nodu metastazı hem de daha düşük yanlış-negatif oranına sahip olduğu gösterilmiştir (133, 134). NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) ve SGO (Jinekolojik Onkologlar Derneği) de endometriyum kanserinin yönetiminde SLND'nin kullanılmasını önermektedir (79).

2.12.5.Lenfatik Haritalandırma Tekniği

Teknesyum-99m (99mTc) ile lenfatik haritalandırma en sık kullanılan yöntemdir. Mavi-renkli boyalar da ayrıca lenfatik kanalların ve sentinel lenf nodlarının direkt görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Yakın-kızılötesi kameranın bulunduğu koşullarda, sentinel nodların değerlendirilmesi için tek bir ajan olarak indosiyanın yeşili (ICG) kullanılabilir. ICG'nin mavi boyaya kıyasla daha üstün olduğuna dair yayınlar ile birlikte mavi boya ve ICG'nin birlikte kullanılmasının sentinel lenf nodunu saptamada çok daha üstün yöntem olduğu vurgulanmıştır. Fundal enjeksiyon veya histeroskopik enjeksiyon gibi diğer lenfatik haritalandırma tekniklerinin sentinel lenf nodlarının saptanması açısından düşük sensitivitesi mevcuttur (135, 136).

Klinik veya radyolojik olarak metastatik hastalığı kanıtlanmış olan kişilerde, cerrahi kesin tanı, semptomların ve bulguların palyatif yönetimi ve/veya onkolojik sonuçların geliştirilmesi için gerçekleştirilir. Genellikle orta hat insizyonu ile laparotomi işlemi ile bu süreç gerçekleştirilir. Bazı olgularda sitoreduksiyon yapılmaktadır (79).

Over kanserindeki tedavi protokolleri ile benzer olarak, görünür hastalığı olan olgularda neoadjuvan kemoterapi ve ara sitoredüksiyon uygulamasının daha yüksek rezeksiyon oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79).

2.13. Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri

2.13.1. Düşük Riskli Endometriyum Kanseri:

Düşük-risk endometrium kanseri aşağıdaki özellikleri bulunduran olgular olarak tanımlanır (137):

- Histolojik Evre 1-2
- Endometriuma sınırlı veya lenfovasküler alan invazyonu olmayan ve myometriyumun yarısından daha azına invaze olan kanser
- Şeffaf hücre, seröz veya karsinosarkom gibi yüksek-riskli olmayan kanser alt grubu

Düşük riskli endometrium kanseri ve nodal değerlendirmeye alınmayan olgular evrelendirilmemiş olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu olgularda nodal tutulumun %5'den daha az olduğu kabul edildiğinden yine bu olgularda cerrahi evrelendirme yapılmamaktadır (137).

Başlangıç yönetiminde ilk basamak cerrahidir. Total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, lenf nodu değerlendirilmesi ve ekstrauterin hastalığın araştırılması yeni tanı almış endometriyum kanseri olgularında standart yaklaşımı oluşturmaktadır. Ancak, fertilitenin korunmasını isteyen olguların önce medikal tedavi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (137).

İlerlemiş hastalığına dair kanıt olmayan olguların klinik değerlendirmeye göre Evre I olarak kabul edilmesini öneren bir veri tabanında, 621 hastanın %22'sinde uterus dışında da hastalığın var olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte artmış tümör boyutu ile de nodal metastaz oranının arttığı da vurgulanmıştır. Bu bağlamda, endometrium kanserinin temel evrelendirmesinin klinik evrelendirmeden ziyade, cerrahi evrelendirme olması gerektiği genel kabul almıştır (122).

Bazı çalışmalarda endometrium kanserindeki uterustan alınan frozen örnekler ile devamlı kesitlerin bulguları karşılaştırılmış ve ikisi arasında, özellikle nodal metastaz saptanması açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir.

Cerrahiye takiben düşük-riskli endometrium kanseri olduğunda cerrahiye takip eden süreçte primer risk lokal rekürrenstir. Ancak bu riskin %5'den daha az olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, patolojik olarak düşük-riskli endometrium kanseri tanısı konulmuş olgularda cerrahi sonrasında da takip önerilmektedir (138, 139).

Uygun adjuvant tedaviler ise;

- Radyoterapi: düşük-riskli endometrium kanseri olan hastalarda adjuvant radyoterapi olmazsa olmaz bir tedavi modalitesi değildir. Her ne kadar radyoterapi (RT)'nin lokal rekürrensleri azalttığı bilinse de toplam sağ kalıma etki etmediği gösterilmiştir. Düşük-riskli endometrium kanserinde rekürrens oranı %5 de daha az olarak saptanmasından dolayı, adjuvan RT'nin de hastalığın yönetiminde beklenildiği kadar yer almaması da doğaldır. Bununla beraber adjuvan pelvik eksternal beam-RT (EBRT) tedavi ilişkili komplikasyon oranını da arttırabilmektedir (137). Toksitenin azaltılması açısından her ne kadar vajinal brakiterapi (VBT) öneriliyor olsa da, bu tip düşük riskli olgularda tedavinin faydasına ilişkin net bir veri de literatürde bulunmamaktadır.
- Progesterin: Düşük riskli endometrium kanser olgularında adjuvan olarak progesterin tedavisi önerilmemektedir. Ancak, progesterinin fertilitenin korunmasının amaçlandığı olgularda daha az etkin bir tedavi yöntemi açısından alınabilir bir riskin de öznesi olduğu da bildirilmiştir (137).

Fertilitenin korunması planlanan olgularda temel basamak, hasta grubunun seçilimidir.

Düşük-riskli endometrium kanseri olan üreme çağındaki kadınların fertilitite isteğinin sorgulanması önerilmektedir. Fertilitenin korunmasının öngörüldüğü olgularda progesterin tedavisi ile cerrahi tedavinin, çocuğun doğumunun gerçekleşmesine kadar ertelenmesi önerilmektedir. Ancak burada, çocuk doğumu için makul bir sürenin belirlenmesi önerilir. Bu yaklaşımın her ne kadar düşük-riskli hastalara uygulandığı

bilinse de hastalığın rekürrensi açısından bu yaklaşımın histerektomiye göre daha çok riski beraberinde getirdiği de unutulmamalıdır. Bu nedenle bu kararın hasta ile birlikte alınması çok önemlidir.

D/C ile hem histoloji hem de grade açısından doğrulanmış; iyi farklılaşmış (Grade I) endometrium adenokanseri olguları, Evre IA olguları, üreme çağında olan ve çocuk doğurmak isteyen olgular, hormonal tedavi için kontrendikasyonu bulunmayan ve bu yöntemin getirdiği fayda ve riskleri tam anlamıyla anlayıp kavrama yeteneğine sahip olan olgular fertilitenin korunması açısından aday hastalardır (137).

Lynch sendromlu olgulardaki progesterin çalışmalarının sınırlı olması ile birlikte, genel kabul olarak Lynch sendromlu olgularda fertilitate koruyucu tedavinin uygulanmaması önerilmektedir (137).

Gözlemsel çalışmalarda Evre IA olgularında histerektomi ile fertilitate-koruyucu cerrahinin benzer sonuçlara sahip oldukları söylene de bu sonucun ileri evreler için uygulanabilir olduğunu söylemek güçtür.

Amerika Birleşik Devletleri kanser veritabanı çalışmasında, 2004-2014 yılları arasında 23.000'den fazla 50 yaş altında Evre I endometrioid endometrium kanser olguları izlenmiştir. 872 hastaya progesterin tedavisi uygulanan çalışmada, histerektomi ile karşılaştırıldığında progesterin uygulanan grubun hem 5 yıllık sağ kalım hem de mortalite riski açısından daha olumsuz sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan alt grup analizlerinden Evre IA hastalarında beş yıllık sağ kalımın histerektomi ve progesterin açısından eşit olduğu, Evre IB hastalarında sağ kalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir. Mortalite açısından da benzer sonuçlar gösterilmiştir (140).

Prognoz: Düşük riskli endometrium kanseri olgularında düşük rekürrens riski ve $\geq 90\%$ sağ kalım oranı beklenmektedir (141). Sağ kalımın yüksek olması nedeniyle bu olguların ölüm sebebi genellikle endometrium kanseri dışı bir nedene bağlıdır (142, 143). Endometrium kanser olgularında hem kanser hem de kanser dışı ilişkili ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalık ve diyabettir (143). Bu iki klinik koşulla ilişkilendirilen metabolik sendrom sıklığı da bu olgularda artmıştır.

2.13.2.Orta Riskli Endometriyum Kanseri:

Orta-riskli endometrium kanseri olgularının yönetimi için önce orta-riskli olguların tanımlanması gerekmektedir. Cerrahi evrelendirmenin tamamlanmasının ardından, aşağıdaki özellikleri tanımlayan olgular orta-riskli olgular olarak değerlendirilmektedir (144):

- Yüksek-riskli histolojik tür (berrak hücreli, seröz, karsinosarkom) dışı olgular
- Lenfovasküler invazyonla birlikte, myometriyumun yarısından daha azında malign hücreler tarafından tutulmuş histolojik evre olarak evre I veya II olgularda
 - Veya myometriyumun yarısından daha fazlasında tutulum bulunan histolojik grade I veya II (Evre IB) veya okült servikal stromal invazyon mevcudiyeti (Evre II)
 - Veya myometriyumun yarısından daha azında tutulum bulunan histolojik grade III olgular

Orta-riskli endometrium kanseri olguları yüksek-orta riskli ve düşük-orta riskli olgular olmak üzere de iki alt gruba ayrılabilir;

Derin myometriyum invazyon varlığı, Grade II veya III ve lenfovasküler boşluk invazyon varlığı ile yüksek-orta riskli olgular olarak tanımlanmaktadır (48).

Her ne kadar bu üç kriterle de yüksek-orta riskli hastalık tanımı yerine getirilse de, yaşın da önemli bir faktör olduğu bilinmektedir, yukarıda bahsedilen üç risk faktörünün en az birisinin bulunduğu ≥ 70 yaş olguları, iki risk faktörü ile birlikte 50-69 yaş arası olgular ve üç risk faktörünün bulunduğu ≥ 18 yaş üstü olgular yüksek-orta riskli grup olarak değerlendirilir.

Grade III, belirgin invazif (en az T1b) endometrioid kanserlerinin yüksek-orta riskli endometrium kanseri gruplandırılmasından ziyade yüksek-riskli endometrium kanseri olarak değerlendirilmektedir.

Yüksek-orta riskli olguların kriterlerini karşılamayan olgular, düşük-orta riskli endometrium kanseri olarak tanımlanmaktadır. Jinekolojik Onkoloji Grubu-99

çalışmasında (GOG-99) tüm rekürrenslerin üçte ikisinin, bu patolojik kriterleri sağlayan kadınlarda görüldüğü gösterilmiştir (48). Bu çalışma bulgularına zıt olarak, Endometrium Kanseri Postoperatif Radyasyon Tedavisi (PORTEC) çalışmasında, yüksek-orta riskli olgular şu şekilde tanımlanmıştır; 60 yaş üstü hastalar, myometriyumun yarısından fazlasının tutulduğu hastalar ve grade III histolojisi olan hastalardır (145-147).

Düşük-orta riskli olgularda adjuvan kemoterapi (KT) veya adjuvan RT'den ziyade olguların gözlenmesi önerilmektedir. Cerrahi tedaviden sonra bu olgularda göreceli olarak iyi prognoz görülmesi nedeniyle, jineko-onkologlar tarafından genellikle adjuvan RT veya KT yerine hastanın gözlenmesi önerilir. GOG-99 çalışmasında da düşük-orta riskli olgularda adjuvan pelvik RT'nin 48 ay uygulandığı 448 hasta incelenmiş ve gözlem yapılan olgulara göre daha düşük kümülatif rekürrens oranı (%2 ve %6, sırasıyla) ve düşük lokal izole rekürrens oranlarına (%0 ve %5, sırasıyla) sahip olduğu vurgulanmıştır (48). Endometrium kanseri nedeni ölüm oranları iki grupta benzerlik göstermesine rağmen, total ölüm insidansı adjuvan RT'de gözlem yapılan gruba göre daha düşüktür.

Yüksek-orta riskli olgularda uygulanan tedavi rejimleri ise

Radyasyon Tedavisi: Yüksek-orta riskli olgularda gözlem yerine adjuvan RT'nin yapılması önerilmektedir. RT'nin her ne kadar rekürrens riskini azaltmasına rağmen, toplam sağ kalıma olumlu etki göstermediği gösterilmiştir. Bu nedenle, rekürrens riski daha yüksek olan bu hasta grubunda adjuvan RT önerilmektedir.

GOG-99 çalışmasında, yüksek-orta riskli hastalarda pelvik RT'nin 48 aylık dönemlide kümülatif rekürrens riskini (%13 ve %27, RT ve gözlem için sırasıyla) ve lokal rekürrens riskini (%5 ve %13 RT ve gözlem için sırasıyla) belirgin olarak azalttığı gösterilmesine rağmen, her ne kadar yeterli kanıt derecesine sahip olmasa da RT uygulanmasının ölüm riskinde belirgin olarak azalmaya yol açmadığı vurgulanmıştır (48).

Pelvik-RT'ye karşın, çoğu yüksek-orta riskli endometrium kanseri olan olgularda VBT'nin uygulanması önerilmektedir. Hem VBT hem de pelvik RT'nin lokal

rekürrens riskini azalttığı gösterilmesine rağmen, uzun dönem üriner ve bağırsak semptomlarını da içeren toksisiteyi de beraberinde getirmesi açısından pelvik RT'nin bir adım geride olduğu söylenebilir (144).

PORTEC-2 çalışmasında yüksek-orta riskli 427 kadın hastada ya VBT ya da pelvik RT uygulanmıştır. Lokorejyonel rekürrens oranı, uzak metastaz ve beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranlarında VBT ve pelvik RT uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

PORTEC çalışmasında, tek başına cerrahi uygulamasıyla kıyasla pelvik RT'nin lokorejyonel rekürrens riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak pelvik RT'nin hem erken hem de geç dönem komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diyare veya rektal kanama gibi erken gastrointestinal yan etkiler, pelvik RT'li olguların %60'ına kadar olan bir kısmında ve ciddi komplikasyonlar olguların %8'inde görülmektedir (146).

Orta riskli endometrium kanserinin prognozu irdelendiğinde, düşük-orta riskli endometrium kanser olgularında prognozun çok iyi olduğu görülmektedir. Herhangi bir adjuvan tedavi uygulanmayan olgularda rekürrens oranı %5-6 civarındadır. Yüksek-orta riskli endometrium kanser olgularının rekürrens riski, adjuvan RT uygulanan olgularda %5 iken cerrahi sonrası ek bir tedavi uygulanmayan olgularda %30'a kadar çıkabilmektedir. Ancak, RT uygulanmayan olgularda sağ kalım %80'e kadar çıkmaktadır (48, 145).

2.12.3.Yüksek-Riskli Endometrium Kanseri:

Yüksek-riskli endometrium kanseri olguları, aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ile tanımlanır.

- Seröz adenokarsinom (Evre farketmeksizin)
- Berrak hücreli adenokarsinom (Evre farketmeksizin)
- Derin invazyonu bulunan Grade III endometrium kanseri
- Evre III ve IV hastalıklar(148)

Uterin seröz ve berrak hücreli karsinomlar endometrium adenokarsinomlarından biyolojik olarak farklı olup, aynı zamanda histolojik açıdan daha agresif karsinomlardır. Bu SEER çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada endometrium, berrak hücreli ve seröz adenokarsinomların beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %91, %65 ve %45 olarak saptanmıştır (149).

Derin invazyonu bulunan Grade III endometrium kanseri olgularında özellikle T1b ve daha yüksek evre olan Grade III kanserlerin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. PORTEC-1 çalışmasında, nodal değerlendirilmenin gerekmediği derin invazyonu bulunan Grade III olgularının pelvik-RT tedavisi aldıkları ve bu grubun beş yıllık sağ kalımının %58 olduğu gösterilmiştir (150).

Evre III ve IV hastaların, Evre I ve II hastalara göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Kötü prognoz, Evre III ve IV olgularında histolojik türden bağımsızdır

- Evre I seröz, berrak ve endometrium kanseri olgularının beş yıllık sağ kalım oranları, sırasıyla %74, 88 ve 95 olarak saptanmıştır.
- Evre II seröz, berrak ve endometrium kanseri olgularının beş yıllık sağ kalım oranları, sırasıyla %56, 67 ve 86 olarak saptanmıştır.
- Evre III seröz, berrak ve endometriyum kanseri olgularının beş yıllık sağ kalım oranları, sırasıyla %33, 48 ve 67 olarak saptanmıştır.
- Evre IV seröz, berrak ve endometrium kanseri olgularının beş yıllık sağ kalım oranları, sırasıyla %18, 18 ve 37 olarak saptanmıştır (148).

Bu olgulardaki tedavi yaklaşımında, tek bir tedavi modalitesinden ziyade, hastaya yönelik bir tedavi yaklaşımının oluşturulması önerilmektedir. Hem cerrahi hem de patolojik olarak yüksek-riskli endometrium kanseri tanısı alan olgularda öncelikle hastalığın uterus ile sınırlı olup olmadığına (Evre I/II veya Evre III/IV) tespiti yapılmalıdır. Evre I/II olan yüksek-riskli endometrium kanseri olgularında aşağıdaki tedavi yaklaşımı önerilmektedir:

- Myometriyum invazyonu olmayan Evre IA seröz veya berrak hücreli endometrium kanser olguları izlenebilir. Ancak hastanın tercihine bağlı olarak, VBT'nin de uygulanması önerilmektedir.

- Myometriyum invazyonu olan Evre IA seröz veya berrak hücreli endometriyum kanseri olguları, Evre IB veya Evre II olgularında veya Grade III Evre IB veya Evre II endometrioid endometriyum kanser olgularının sadece pelvik RT veya pelvik RT ile birlikte VBT'li veya VBT'siz kemoterapinin uygulanması önerilmektedir.

Lokal olarak ilerlemiş veya uzak organ tutulumu olan (Evre III veya IV) olgularında ise;

- Rezeksiyon geçirmiş Evre III veya IV olgularının adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Kemoterapiye sıklıkla lokal rekürrens açısından VBT de eklenmektedir.
- Rezekte edilemeyen Evre III veya IV olgularında kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Pelvik RT ise, hastalığın kişide oluşturduğu yük göz önüne alınarak kişisel tedavi rejimine eklenebilir veya eklenmeyebilir (148).

Seröz veya berrak hücre histolojisi olan hastalar ile derin invazyon gösteren endometrioid endometriyum kanseri olguları erken-evre ve yüksek-riskli hasta grubuna alınır. Bu grupta; Noninvazif Evre IA, İnvazif Evre IA, 1B veya II olan hastalar bulunmaktadır.

Noninvazif Evre IA olgularında, myometriyum invazyonu yokluğunda hastalara gözlem önerilebilir. Noninvazif seröz histolojisi olan olgulara ise vajinal cuff rekürrensi riskinden ötürü VBT uygulanabilir.

Yapılan bir çalışmada, endometriuma sınırlı Evre IA berrak, seröz veya mikst histolojisi olan ve adjuvan tedavi alan olguların üç yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarının %94.9 olduğu ve adjuvan tedavinin hem toplam sağ kalıma hem de hastaliksız sağ kalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir (151).

Myometriyum invazyonu olan Evre IA, Evre IB veya Evre II grade III endometrioid veya seröz karsinom olgularına sadece pelvik RT veya pelvik RT ile birlikte VBT'li veya VBT'siz kemoterapi uygulamaları önerilmektedir. Ancak burada kemoterapi uygulanmasına yönelik net bir konsensüs yoktur. Genellikle altıdan daha az kemoterapi döngüsünün uygulanması önerilir (148).

GOG-249 çalışmasında, üç döngü karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ile VBT uygulamasının pelvik RT ile benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak akut toksisite açısından daha olumsuz sonuçları doğurduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek-orta riskli veya yüksek-riskli Evre I ve Evre II tanılı 601 olguya randomize olarak üç döngü karboplatin/paklitaksel kemoterapisi ile VBT veya pelvik RT uygulanmıştır. Üç yıllık rekürrens saptanmayan sağ kalım oranları her iki grupta %82 olarak saptanmışken, üç yıllık toplam sağ kalım oranları sırasıyla %91 ve %88'dir. 53 aylık ortanca takip süresinde, beş yıllık rekürrens saptanmayan sağ kalım ile toplam sağ kalım oranları da her iki grup için benzerlik göstermiştir. Ancak iki tedavi modalitesi arasındaki temel fark, nodal rekürrenstir. VBT ile kemoterapinin uygulandığı grupta 5 yıllık süre boyunca pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarında rekürrens oranı %9 olarak bulunmuştur. Bu oran pelvik RT uygulanan hastalarda %4'dür. Ciddi yan etki görülme sıklığı da VBT ile kemoterapinin uygulandığı grupta çok daha yüksektir (%64 ve %11, sırasıyla). Ancak geç dönem toksisite açısından gruplar arasında belirgin bir farklılık yoktur (148).

PORTEC-3 çalışmasında da VBT ve kemoterapinin uygulandığı grup ile pelvik RT'nin uygulandığı grup arasında beş yıllık sağ kalım açısından anlamlı bir farklılık yoktur. Bu konu ile ilgili en güncel çalışmalardan birisi olan ENGOT-EN2-DGCG çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Ancak bu çalışmada çalışma kollarından pelvik RT çıkarılmış olup, VBT kullanımı opsiyonelleştirilmiştir.

Evre III endometriyum kanser olgularında, pelvik RT yerine VBT uygulanan veya uygulanmayan adjuvan kemoterapi uygulaması önerilmektedir. Kemoterapi rejim sayısının da altıdan daha az olması önerilir. VBT'nin kullanımında temel amaç genellikle derin invazyon veya lenfadenopati gibi lokal rekürrensi elimine etmektir.

PORTEC-3 çalışmasında yüksek-riskli olgular kemoradyasyon (pelvik RT ile iki siklus sisplatin, dört siklus karboplatin ve paklitaksel kullanımı) veya sadece pelvik RT grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Takip süresinin ortancası 73 ay olarak belirlendiğinde beş yıllık toplam sağkalım oranları kemoradyasyon için %81 iken, RT grubu için %76'dır. Yan etki profilleri değerlendirildiğinde, kemoradyasyon uygulanan grupta yan etki sıklığı, sadece RT uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksektir (152).

GOG-258 çalışmasında, sağ kalım oranları açısından kemoradyasyon uygulamasının, kemoterapi uygulamasına göre sağ kalımı arttırmada başarılı olmadığı gösterilmiştir. Pelvise sınırlı veya abdominal karsinomatozisli olgular, sitoredüksiyona aday olgulardır. Rezekte edilebilen Evre IV olgularının Evre III gibi değerlendirilip tedavi edildiği bilinmektedir.

RT'nin endike olduğu olgularda, kemoterapi ile RT'nin uygulanması süreleri arasında çeşitli ayarlamalar yapılabilir; 6 kemoterapi siklüsünün tamamlanmasının ardından RT uygulaması veya RT öncesi ve sonrasında üçer doz kemoterapi siklüsünün uygulanması bu durumlara örnek verilebilir.

Kemoterapi alan yüksek-riskli endometrium kanseri olgularında karboplatin ve paklitaksel kullanılması önerilmektedir. Bu iki ilaç, 2012 yılında Jinekolojik Onkoloji Derneği Yıllık toplantısında sonuçları sunulan GOG-209 çalışmasında elde edilen verilerden köken almaktadır. Karboplatin ve paklitaksel ile doksorubisin ve paklitakseli takiben sisplatin uygulanmasını karşılatıran yayınlarda, özellikle Evre III ve üstü olgularında karboplatin ve paklitaksel uygulamasının daha az toksik olduğu, benzer progresyonsuz sağ kalım oranına sahip olduğu vurgulanmıştır.

65 yaş üstü bireylerde, daha yüksek sıklıkla derin myometriyum invazyonu, yüksek tümör grade'i ve ileri tümör evresine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu klinik ve patolojik bulguların ışığında, sağ kalım ile ilgili sorunların yanı sıra, tedavi rejimlerinin yarattığı olumsuzluklar da yaşlı bireylerde olumsuz etkilere yol açacaktır. Bu bağlamda, tam bir geriatrik değerlendirmenin bu olgular için yapılması önerilmektedir.

Obez olgularda, özellikle morbid obez olgularda lenf nodu diseksiyonunun ve yeterli cerrahi evrelendirmenin yapılamadığı söylenebilmektedir. Bu nedenle, bu olgularda vücut ağırlığı bazında değerlendirilen sitotoksik kemoterapi dozlamasının bu olgulara uygulanmasını öneren Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin önerisine genellikle uygulanmaktadır (148).

2.14. Rekürrens Riski

Endometrium kanseri olgularındaki rekürrens, genellikle tedaviyi takip eden üç yıl içinde görülmektedir (%68-%100) (141, 153-155). Rekürrens yerleri ise vajinal/pelvik ve uzak organ (abdominal veya akciğer) metastazları olarak saptanmaktadır (156). Bu lokalizasyonların görülme sıklığı ise neredeyse eşittir. Radyasyon tedavisi alan olgulardaki lokal rekürrens riski çok düşüktür.

Endometrium karsinom rekürrenslerinin yaklaşık %70'inin semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik ve semptomatik rekürrens saptanan olgularda, sağ kalım açısından herhangi bir farklılık yoktur.

Yapılan bir çalışmada, asemptomatik rekürrens saptanma yöntemlerinin; fizik muayene (%5-33), abdominal ultrasonografi (%4-13), abdominal/pelvik bilgisayarlı tomografi (%5-21), akciğer radyografisi (%0-14), seçilmiş hastalarda CA 125 ile (%15) ve vajinal sitoloji (%0-4) olduğu gösterilmiştir (141).

Pelvik muayenede görünür herhangi bir lezyon saptanması durumunda, vajinal rekürrenslerin neredeyse tamamının kür ile iyileşebilmesi nedeniyle, lezyondan biyopsi alınması önerilmektedir (157, 158).

Bu çalışmada endometrium kanseri nedeniyle cerrahi evreleme yapılan erken evre endometrium kanseri hastalarından, histolojisi endometrioid tipte olan hastaların tedavisinde, laparoskopik yaklaşımla, laparotomik yaklaşımın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamız için 29/01/2021 tarihinde 2021/60 başvuru numarasıyla Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Bu çalışma 2007 Ocak – 2018 Aralık tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrium kanseri tanısı alan, laparoskopi ve laparotomi yöntemi ile operasyonları yapılan hastalardan oluşan retrospektif bir kohort çalışmadır. Histolojisi endometrioid adenokarsinom olan, Evre IA, IB ve II olan, erken evre endometrium kanseri 202 hastanın, hastane otomasyon sisteminden kayıtları ve dosyaları tarandı. Histolojisi endometrioid adenokanser olmayan ve evresi Evre III ve IV kanser olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Laparaskopi ve laparotomi operasyonların da aynı tecrübeye sahip üç cerrahın opere ettiği hastalar seçildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı, gravidesi, paritesi, menopoz ve diyabet varlığı, histolojik gradeleri, myometrial invazyonu, lenfovasküler invazyonu, operasyon süreleri, postoperatif yatış süreleri, toplanan lenf nodu sayıları, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları, intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacı, operasyon sonrası nüks varlığı ve sağ kalım süresi değerlendirilerek laparoskopik yaklaşımla, laparotomik yaklaşımın karşılaştırılması amaçlandı. Sağkalım ve hastalısız sağ kalım olasılıkları için izlem başlangıç tarihi operasyon tarihi, en son izlem tarihi ise çalışmanın bitiş tarihi (30 Mart 2021) olarak alındı. Operasyon tarihi ile nüks tarihi arasındaki süre hastalısız sağkalım olarak tanımlandı.

Hastaların 69'u laparoskopik yöntemle, 133'ü laparotomi yöntemiyle opere edildi. Laparoskopi yapılan hastalardan; 13 hastaya LH+BSO, 22 hastaya LH+BSO+Pelvik LND, 34 hastaya LH+BSO+Paraaortik+Pelvik+ LND (PPLND) yapıldı. Laparotomi grubunda 36 hastaya TAH+BSO, 21 hastaya TAH+BSO+PelvikLND, 76 hastaya TAH+BSO+PPLND yapıldı. Laparoskopi yapılan 2 hastaya, komplikasyon gelişmesi nedeniyle laparotomi uygulandı. Laparotomi endikasyonları postoperatif kanama ve üreter hasarıydı. Bu hastalar laparoskopi grubuna dahil edildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelendi. Operasyon türüne göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Operasyon türüne göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Operasyon türüne ve nüks varlığına göre toplam ve hastalısız sağ kalım sürelerinin karşılaştırılmasında Log Rank (Mantel-Cox) testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm s. Sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik veriler frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Laparoskopi uygulanan 69 hasta Grup 1, laparotomi uygulanan 133 hasta Grup 2 olarak gruplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 35-85 yıl arasında olup, Grup 1’de ortalama $55,9 \pm 9,4$ yıl ve Grup 2’de ortalama $57,1 \pm 10,3$ yıl idi. Yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,418$). Hastaların gravida sayısı 0-10, parite sayısı 0-9 arasında olup, Grup 1’de ortanca gravide sayısı 4, parite sayısı 3, ve Grup 2’de ortanca gravide sayısı 3, parite sayısı 3 idi. Gruplar arasında gravide ve parite sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gravide için $p=0,298$, parite için $p=0,828$ bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara ait demografik özellikler tablosu

	Grup 1 n:69		Grup 2 n:133		p
	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (min. - maks.)	
Yaş	$55,9 \pm 9,4$	56,0 (35,0 - 80,0)	$57,1 \pm 10,3$	57,0 (37,0 - 85,0)	0,418 ¹
Gravide	$3,5 \pm 2,0$	4,0 (0,0 - 8,0)	$3,3 \pm 2,1$	3,0 (0,0 - 10,0)	0,298 ²
Parite	$2,8 \pm 1,6$	3,0 (0,0 - 7,0)	$2,9 \pm 1,9$	3,0 (0,0 - 9,0)	0,828 ²

¹Bağımsız iki örnek t testi, ²Mann-Whitney U testi

Hastaların 146’ sı menopoz döneminde olup; Grup 1’de 52, Grup 2’ de 94 hasta menopozdaydı. Menopoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,480$).

Gruplar karşılaştırıldığında Grup 1’de 20 hastada, Grup 2’ de ise 48 hastada DM mevcuttu. İki grup arasında DM açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,311$) (Tablo 7)

Tablo 7. Olguların menopoz ve Diyabetes Mellitus özellikleri

	Grup 1 n:69	Grup 2 n:133	Toplam	p ¹
Menopoz durumu				
Var	52 (75,4)	94 (70,7)	146 (72,3)	0,480
Yok	17 (24,6)	39 (29,3)	56 (27,7)	
Diyabetes Mellitus				
Yok	49 (71)	85 (63,9)	134 (66,3)	0,311
Var	20 (29)	48 (36,1)	68 (33,7)	

¹Ki-kare testi, n (%)

Operasyon süresi Grup 1’de 60-495 dakika arasında olup ortanca 240 dakika idi, Grup 2’nin 45-320 dakika olup ortancası 135 dakika bulundu. Operasyon süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup, laparoskopi grubunda daha uzundu ($p<0,001$).

Postoperatif yatış süresi 1-22 gün arasında olup, Grup 2'nin operasyon sonrası hastanede yatış süresi Grup 1'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Grup 1'de ortancası 4,0 (1-12) iken Grup 2'nin ortancası 6,0 (1-22) olarak elde edildi (**p<0,001**).

Tümör çapları 1-9,1 cm aralığında olup, ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Grup 1'de ortanca 2,6 iken Grup 2'nin ortancası 3,0 olarak bulundu (**p=0,017**).

Çıkarılan pelvik LN sayısı 1-79 aralığında olup, Grup 2 de çıkarılan pelvik LN sayısı Grup 1 de çıkarılan pelvik LN sayısından daha fazlaydı. Grup 1'in ortalaması 15,8 iken Grup 2'nin ortalaması 26,5 olarak bulundu (**p<0,001**).

Çıkarılan paraaortik LN sayısı 1-48 arasında olup gruplar arasında çıkarılan paraaortik LN sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Grup 1'de ortancası 11 (1-27) iken Grup 2 de ortancası 11,5 (1-48) idi (p=0,933).

Çıkarılan toplam lenf sayısı 1-127 olup, Grup 2 de çıkarılan toplam LN sayısı, Grup 1'de çıkarılan toplam LN sayısından daha fazlaydı. Grup 1'in ortalaması 23,3 (4-44) iken Grup 2'nin ortalaması 37,3 (1-127) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların operasyon süresi, postoperatif yatış süresi, tümör çapı, pelvik lenf nodu sayısı, Paraaortik lenf nodu sayısı, toplam lenf nodu sayısına göre dağılımı

	Grup 1 n:69			Grup 2 n:133			P
	Ort. ± s. Sapma	Ort. (min. - maks)	Ort. (min. - maks)	Ort. ± s. Sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. (min. - maks.)	
Operasyon süre(dakika)	241,3±130,7	240,0 (60,0 - 495,0)	143,8 ± 69,8	135,0 (45,0 - 320,0)			<0,001 ²
Postoperatif yatış süresi	4,0 ± 2,2	4,0 (1,0 - 12,0)	7,0 ± 4,3	6,0 (1,0 - 22,0)			<0,001 ²
Tümör çapı	2,6 ± 1,3	2,6 (1,0 - 5,5)	3,3 ± 1,9	3,0 (1,0 - 9,1)			0,017 ²
Pelvik lenf nou sayısı	15,8 ± 5,9	16,0 (3,0 - 30,0)	26,5 ± 16,1	26,0 (1,0 - 79,0)			<0,001 ¹
Paraaortik lenf nou sayısı	12,4 ± 6,2	11,0 (1,0 - 27,0)	13,9 ± 9,9	11,5 (1,0 - 48,0)			0,933 ²
Toplam lenf nou sayısı	23,3 ± 9,9	22,5 (4,0 - 44,0)	37,3 ± 23,9	36,0 (1,0 - 127,0)			<0,001 ¹

¹Bağımsız iki örnek t testi, ²Mann-Whitney U testi

Çalışmaya katılan hastalardan operasyonda çıkarılan materyal incelendiğinde %46,5 (94)'u grade 1, %47,5 (96)'u grade 2, %5,9 (12)'u grade 3 olarak tespit edildi. Gruplar arasında histolojik grade açısından anlamlı fark yoktu (p=0,626).

Hastaların cerrahi evrelemesinde %67,8 (137)'i Evre 1A, %24,8 (50)'i Evre 1B, %7,4 (15)'ü Evre 2 olarak tespit edildi Gruplar arasında olguların cerrahi evrelere göre dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,204).

Hastaların %28,7 (58)'sinde miyometrial invazyon yoktu. %44,1 (89)'inde miyometriumun 1/2 si ve 1/2 'den azı tutulmuştu. %27,2 (55)'sinde miyometrial invazyon 1/2 'den fazlaydı. Gruplar arasında miyometrial invazyon yönünden anlamlı fark yoktu (p=0,087).

Hastaların %10,9 (22)'unda lenfovasküler invazyon vardı. %89,1 (180)'inde lenfovasküler invazyon yoktu. Gruplar arasında lenfovasküler invazyon varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,097) (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların cerrahi evreleri, tümörün grade, miyometrial invazyon derecesi ve lenfovasküler invazyon varlığına göre dağılımı

	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=133)	p ¹
Grade			
Grade1	29 (42)	65 (48,9)	0,626
Grade2	36 (52,2)	60 (45,1)	
Grade3	4 (5,8)	8 (6)	
Evre			
1A	52 (75,4)	85 (63,9)	0,204
1B	12 (17,4)	38 (28,6)	
2	5 (7,2)	10 (7,5)	
Myometriyal invazyon			
Yok	26 (37,7)	32 (24,1)	0,087
<1/2	29 (42)	60 (45,1)	
>1/2	14 (20,3)	41 (30,8)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	11 (15,9)	11 (8,3)	0,097
Yok	58 (84,1)	122 (91,7)	

¹Ki-kare testi, n (%)

Grup 2 de intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacı Grup 1' e göre daha fazlaydı. Grup 1 de 2 hastada ve Grup 2 de 18' inde intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacı oldu (**p=0,016**). İki grup arasında kan transfüzyonu ihtiyacı açısından anlamlı fark mevcuttu.

Gruplar arasında intraoperatif komplikasyon varlığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup 1’de 4 hastada ve Grup 2’de 6 hastada intraoperatif komplikasyon gelişti. (p=0,738). Laparoskopik grubunda 1 hastada mesane, 1 hastada üreter, 2 hastada damar hasarlanması oluşurken, Grup 2 de 1 mesane, 1 üreter, 4 barsak ve 4 damar hasarı oluştu. Oluşan komplikasyon türleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,12). Laparoskopi grubunda damar hasarı ve üreter hasarı olan 2 hastaya laparotomi uygulandı (%2,9).

Gruplar arasında postoperatif komplikasyon varlığı Grup 2 de istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı. Grup 1’de 2 hastada ve Grup 2’ de 17’ sinde postoperatif komplikasyon vardır (p=0,022). Grup 1’ de 1 hastada 24 saat sonrası ateş, 1 hastada DVT (Derin Ven Trombozu) gelişirken, Grup 2 de 5 hastada 24 saat sonrası ateş, 3 hastada DVT ve 9 hastada yara yeri enfeksiyonu oluştu. İki grup arasında postoperatif komplikasyon açısından anlamlı fark mevcuttu. Oluşan komplikasyon türleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,335) (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların kan transfüzyon ihtiyacı, intraoperatif komplikasyon varlığı ve intraoperatif komplikasyon türü, postoperatif komplikasyon varlığı ve çeşitlerinin dağılımı

	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=133)	p ¹
Kan transfüzyon ihtiyacı			
Var	2 (2,9)	18 (13,5)	0,016
Yok	67 (97,1)	115 (86,5)	
İntraoperatif komplikasyon varlığı			
Var	4 (5,8)	6 (4,5)	0,738 ^F
Yok	65 (94,2)	127 (95,5)	
İntraoperatif komplikasyon			
Mesane	1 (25)	0 (0)	0,120
Üreter	1 (25)	0 (0)	
Barsak	0 (0)	4 (66,7)	
Damar	2 (50)	2 (33,3)	
Postoperatif komplikasyon varlığı			
Var	2 (2,9)	17 (12,8)	0,022
Yok	67 (97,1)	116 (87,2)	
Postoperatif komplikasyon			
24saatten sonra olan ateş	1 (50)	5 (29,4)	0,335
Yara yeri enf	0 (0)	9 (52,9)	
Derin Ven Trombozu	1 (50)	3 (17,6)	

¹Ki-kare testi, F: Fisher’s Exact testi, n (%)

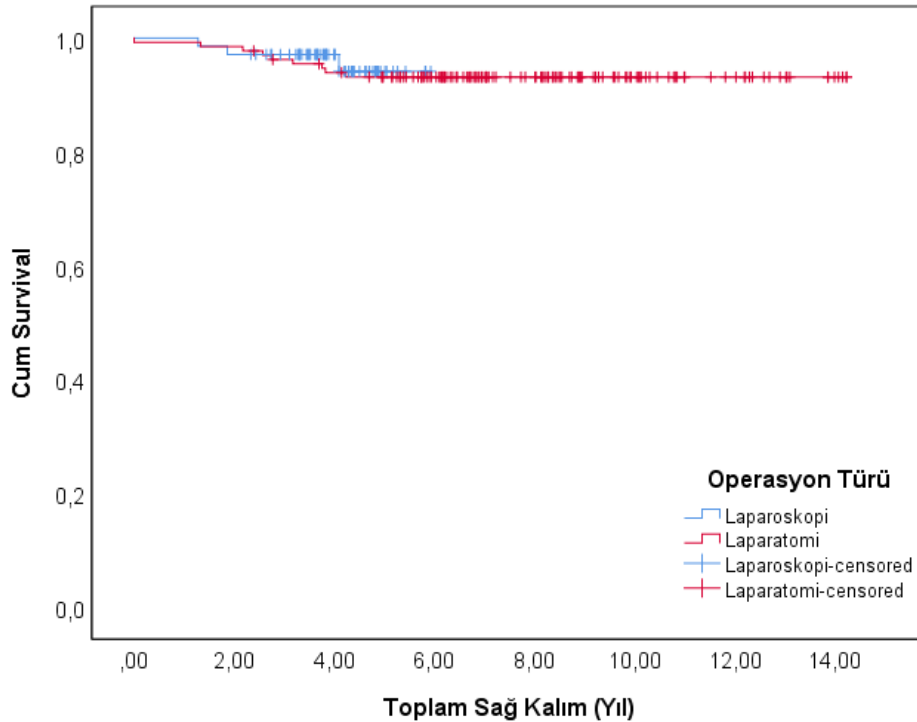
Çalışmaya dahil edilen hastadan ölen hasta sayısı Grup 1’de 3 (%4,3), Grup 2 de 17 (%12,8) idi. Grup 1’de 3 hastada (%4,3), Grup 2’de 12 (%9) hastada nüks gelişti. Nüks gelişen hastalardan Grup 1’de 1, Grup 2’de 2 hastada lokal nüks vardı.

Gruplar arasında 5 yıllık sağkalım Grup 1’de %94,2, Grup 2’de %93,1 ve 5 yıllık hastaliksız sağ kalım Grup 1’de %94,0, Grup 2’de %93,0 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Log Rank p değerleri sırasıyla p=0,703 ve 0,647). (Tablo 12,Şekil 2-3)

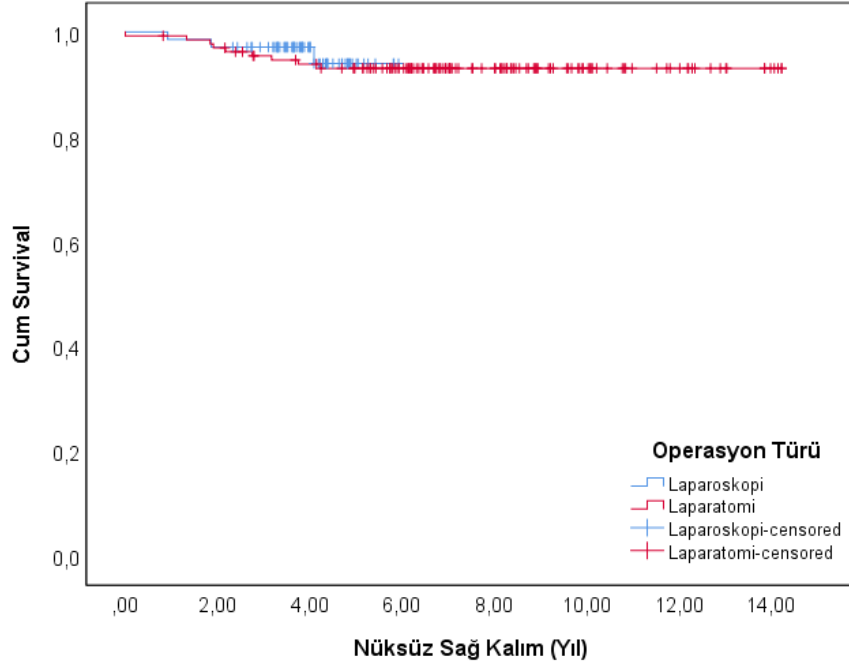
Tablo 11. Gruplara göre 5 yıllık mortalite için toplam sağkalım ve nüksüz sağ kalım (hastaliksız sağkalım) oranı karşılaştırılması

Operasyontürü	Toplam sağ kalım		Nüksüz sağ kalım	
	Sağkalım yüzdesi±s.hata	p	Sağkalım yüzdesi±s. hata	p
Grup 1	%94,2±%3,5	0,703	%94,0±%3,6	0,647
Grup 2	%93,1±%2,2		%93,0±%2,2	

*Log Rank (Mantel-Cox) testi



Şekil 2. Operasyon türüne göre toplam sağ kalım grafiği (5 yıllık mortalite)



Şekil 3. Operasyon türüne göre nüksüz sağ kalım grafiği (5 yıllık mortalite)

5. TARTIŞMA

Endometrium kanserinin tedavi ve evrelemesi cerrahidir. Tanının erken evrelerde konulabilmesi cerrahinin önemini daha da arttırmıştır. Son zamanlarda laparoskopinin yaygınlaşmasıyla, onkolojik cerrahi için de kullanılması gündeme gelmiş olup, laparoskopik yöntemle, geleneksel laparotomi yöntemini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Biz de çalışmamızda, erken evre endometrioid endometrial adenokanser tedavisinde, bu cerrahi yöntemlerin etkinlik ve güvenilirliğini, literatürle uyumunu karşılaştırdık.

Endometrium kanseri ileri yaşta görülen ve postmenopozal dönemde sıklığı artan, jinekolojik malignitedir. Çalışmamızda, hastaların büyük kısmı postmenopozal dönemde ve her iki grubun yaş ortalaması sırasıyla 55 ve 57 dir. Bulgularımız literatür bilgisi ile uyumludur (4).

GOG, 2009 yılında endometrium kanserinde yapılmış en büyük prospektif randomize çalışma olan LAP2 Faz III çalışmasının sonuçlarını rapor etmiştir. Bu çalışmaya 1696 laparoskopi, 920 laparotomi ile operasyonu yapılan hasta katılmış, medyan ameliyat süresi sırasıyla 204 dakika ve 130 dakika olarak bildirilmiştir. (107). Çalışmamızda operasyon süresi laparoskopi grubunda daha uzun bulundu. Laparoskopi grubunda ortalama süre 240 dakika ve laparotomi grubunda 135 dakika olarak hesaplandı. Ameliyat sürelerimiz çalışmalarla benzerdi.

Zhang ve ark. 2012 yılında yayınladığı geniş bir meta - analizde, endometrium kanserinde laparoskopi ile laparotomi yöntemlerini karşılaştırmıştır. Bu meta-analizde 3599 hasta, 8 çalışma yer almış, çalışmanın sonuçlarına bakıldığında, intraoperatif kan kaybı açısından laparoskopide daha az kan kaybı görüldüğü sonucuna varılmıştır (159). Biz de çalışmamızda laparoskopi grubunda intraoperatif kan transfüzyon ihtiyacını anlamlı olarak daha az bulduk.

Tozzi ve ark. , 122 hastalık bir endometriyal kanser grubunda randomize olarak 63 hastaya laparoskopi ve 59 hastaya laparotomi uygulamıştır. Laparoskopi yapılan hastalarda post operatif komplikasyon gelişme oranını daha düşük bulmuştur. Bizim çalışmamızda da laparoskopinin postoperatif komplikasyonları anlamlı olarak daha azdı (160, 161).

Zullo F. ve ark. yaptığı uzun vadeli karşılaştırma çalışmasında, laparoskopi grubunun ortalama hastanede kalış süresi 3,0 gün, laparotomi grubunun 6,9 gün olarak bulunmuş, laparoskopi grubunda hastanede kalış süresi daha kısa olduğu belirtilmiştir (162, 163). Çalışmamızda hastaların postoperatif hastanede kalış süresi laparoskopi grubunda 4 gün, laparotomi grubunda 6 gündü. Laparoskopi yapılan grupta postoperatif hastanede yatış süresinin kısa olmasını anlamlı bulduk.

Ruan ve ark. 145 laparoskopi, 229 laparotomi uygulanan erken evre endometrial kanserli hastadan oluşan çalışmasında, çıkarılan LN sayısının laparotomi grubunda daha fazla olduğunu buldu (164). Bizim çalışmamızda her iki grupta çıkarılan Paraaortik lenf nodu sayısında fark yoktu. Pelvik LN ve toplam LN sayısı laparotomi grubunda daha fazlaydı.

Walker çalışmasında intraoperatif komplikasyonlar nedeniyle LT'ye dönüşüm %1.4 ile %23.7 arasında bildirilmiştir (107). Eltabach ve ark.ları, farklı jinekolojik malignitelere sahip 204 hastanın sonuçlarını derlediği çalışmada, yapışıklık varlığının başarısız laparoskopinin en önemli nedeni olduğunu bildirmiştir (165). Kuoppala ve arkadaşlarının çalışmasında laparoskopiden laparotomiye dönme % 2,5 olarak bulunmuştur (166). Magrina tarafından yayınlanan bir derlemede, abdominale dönüş oranı %0-12.4 aralığında bildirilmiş, bununla birlikte, intraoperatif komplikasyonlar nedeni ile dönüşüm oranları daha düşük bulunmuştur. Olguların büyük bir bölümünde, laparotomiye dönüşün yapışıklıklar, intraoperatif kanama ve obeziteye bağlı olduğu bulunmuştur (167). Bizim çalışmamızda laparoskopik olarak cerrahisi tamamlanamayan vaka olmadı. İki vakada postoperatif laparotomiye geçilmiştir (%2,9). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Onkoloji cerrahisinde en önemli sorun intraoperatif komplikasyonlardır. Walker çalışmasında laparatomide ve laparaskopide komplikasyon oranını %8 olduğunu rapor etmiştir (107) Çalışmamızda iki grupta da intraoperatif komplikasyon oranında fark yoktu. Oranlarımız literatürle uyumluydu.

LACE çalışması, laparoskopi veya laparotomi olan evre I endometrium kanser tanılı 760 hastayı karşılaştıran geniş, çok uluslu randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada, laparoskopi ve laparotomi uygulanan vakalarda, hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı, laparoskopi

yapılan hastaların, cerrahi sonrası dönemde, daha iyi yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir (9, 100). Galaal. ve ark. hazırladığı meta-analiz çalışmasında, 4389 kadının değerlendirildiği dokuz çalışmanın sonuçları bildirdi. Erken evre endometrial kanseri olan hastalarda, sağkalım ve hastalısız sağkalımda laparotomi ile farkın olmadığını belirtti (168). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında 5 yıllık sağkalım ve hastalısız sağkalım oranlarında fark yoktu.

Çalışmamız diğerk çalışmaları karşılaştırıldığında, sonuçlarımız literatürleri desteklemektedir. Çalışmamızın değerini azaltıcı yönler; çalışmanın retrospektif olarak yapılmasıdır. Ancak, tüm hastaların laparoskopide deneyimli aynı ekip tarafından yapılması ve tüm materyallerin aynı jinekopatologlar tarafından incelenmesi, çalışmanın önemli avantajı olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Laparoskopik cerrahinin laparotomiye göre operasyon süresi daha uzun olsa da; hastanede yatış süresinin daha kısa, intraoperatif kan transfüzyonu ihtiyacının daha az olması, postoperatif komplikasyonların daha az görülmesi ve normal günlük aktiviteye erken dönülmesi gibi avantajları vardır.

Her iki yöntemin 5 yıllık sağkalım ve 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları benzerdir.

Laparoskopik cerrahi, erken evre endometrium kanseri tedavisinde geleneksel tedavi yöntemi olan laparotomi kadar etkili ve güvenilir bir yöntemdir.



7.KAYNAKLAR

1. Plaxe S. Overview of Endometrial Carcinoma: UpToDate; 2021 [1-20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Eser S, Karakoc H. Cancer Incidence in Turkey. Ed. Tuncer M. *Cancer Control in Turkey, Sağlık Bakanlığı Basım Numarası*. 2010;776:35-50.
4. Terry KL, Missmer SA. Epidemiology of ovarian and endometrial cancers. *Pathology and epidemiology of cancer: Springer*; 2017. p. 233-46.
5. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S105-43.
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
7. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):170-99.
8. Scribner DR, Jr., Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):563-8.
9. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD006655.
10. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The Growing Burden of Endometrial Cancer: A Major Racial Disparity Affecting Black Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(9):1407-15.
11. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.

12. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):277-84.
13. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer.* 2007;120(2):378-83.
14. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, et al. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer.* 2011;128(4):763-70.
15. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):278-91.
16. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(5):1317-25.
17. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer.* 2001;84(7):975-81.
18. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD000402.
19. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1859-64.
20. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ.* 1989;298(6667):147-51.
21. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study C. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365(9470):1543-51.

22. Mourits MJ, De Vries EG, Willemsse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
23. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;949:237-42.
24. Chen L. Endometrial Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention: UpToDate; 2021 [1-13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-risk-factors-and-prevention>.
25. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1 Suppl):277-82.
26. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
27. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, et al. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2020;123(8):1336-44.
28. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607-18.
29. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1640-4.
30. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):138-42.
31. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* 1989;49(23):6828-31.
32. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer.* 2008;98(9):1582-5.

33. Evans AT, 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55(2):231-8.
34. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996;143(12):1195-202.
35. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003;104(6):669-76.
36. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications.* 2010;24(5):345-53.
37. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50(7):1365-74.
38. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension.* 1999;34(2):320-5.
39. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):89-98.
40. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial C. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061-70.
41. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580 e1- e9.
42. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med.* 1996;41(5 Suppl):419-27.

43. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):292-9.
44. Huvila J. Endometrial Cancer: Pathology and Classification: UpToDate; 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification>.
45. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1367-71.
46. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
47. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4(3):137-44.
48. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
49. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):374-83.
50. Travaglino A, Raffone A, Stradella C, Esposito R, Moretta P, Gallo C, et al. Impact of endometrial carcinoma histotype on the prognostic value of the TCGA molecular subgroups. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1355-63.
51. Shevelev IV, Hubscher U. The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(5):364-76.
52. Rayner E, van Gool IC, Palles C, Kearsey SE, Bosse T, Tomlinson I, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):71-81.

53. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(1):402.
54. Stasenکو M, Tunnage I, Ashley CW, Rubinstein MM, Latham AJ, Da Cruz Paula A, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):194-202.
55. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):306-10.
56. de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, Schouten PC, Meijers M, Ter Haar NT, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):1087-97.
57. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2044-51.
58. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, Al-Obaidy K, Bandyopadhyay S, Morris R, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: Towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):467-74.
59. Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23(2):129-37.
60. Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *Am J Surg Pathol.* 2012;36(5):753-61.

61. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. World Health Organisation classification of tumours of the female reproductive organs: International Agency for Research on Cancer; 2014.
62. Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(7):1231-6.
63. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):221-8.
64. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HW, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*. 2013;3(1):70-95.
65. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, Lim RS, Scott SN, Middha S, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017;243(2):230-41.
66. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):3-11.
67. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(6):666-74.
68. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85(2):145-50.
69. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic

- parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*. 2009;9:460.
70. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.
 71. Chen L. Endometrial Carcinoma: Clinical Features, Diagnosis, Prognosis and Screening: UpToDate; 2021 [1-20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening>.
 72. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol*. 2000;23(4):260-5.
 73. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*. 2002;96(6):338-43.
 74. Desai VB, Wright JD, Gross CP, Lin H, Boscoe FP, Hutchison LM, et al. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):39 e1-e14.
 75. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):801-12.
 76. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):998-1004.
 77. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5965-71.
 78. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of

- gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1141-9.
79. Cohn DE. Endometrial Carcinoma: Staging and Surgical Treatment: UpToDate; 2021 [1-20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-staging-and-surgical-treatment>.
80. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2012;262(2):530-7.
81. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health.* 2008;8:8.
82. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):486-92.
83. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):329 e1- e15.
84. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, et al. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):564-70.
85. 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. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):77-82.
86. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):18-25.

87. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgeliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-50.
88. Restaino S, Tortorella L, Dinoi G, Zannoni GF, Baroni A, Capasso I, et al. Semiquantitative evaluation of lymph-vascular space invasion in patients affected by endometrial cancer: Prognostic and clinical implications. *Eur J Cancer*. 2021;142:29-37.
89. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):399-403.
90. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer*. 2003;98(11):2368-77.
91. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;79(1):79-85.
92. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):905-11.
93. Samet J, Hunt WC, Key C, Humble CG, Goodwin JS. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA*. 1986;255(24):3385-90.
94. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):714-8.
95. Hicks ML, Phillips JL, Parham G, Andrews N, Jones WB, Shingleton HM, et al. The National Cancer Data Base report on endometrial carcinoma in African-American women. *Cancer*. 1998;83(12):2629-37.

96. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, Soper JT, Dodge RK, Clarke-Pearson DL, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 Pt 1):15-21.
97. DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby G, Pikaart DP, Ahmad S, Finkler NJ. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):412-7.
98. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695-700.
99. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(12):1224-33.
100. Janda M, Gebiski V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):772-80.
101. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):783-91.
102. Wright JD, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Huang Y, Hu JC, et al. Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1087-96.
103. Cusimano MC, Simpson AN, Dossa F, Liani V, Kaur Y, Acuna SA, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):410-28 e19.
104. Reich H. Laparoscopic hysterectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1992;2(1):85-8.

105. Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol.* 1993;82(5):741-7.
106. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):763-71.
107. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(32):5331.
108. Maenpaa MM, Nieminen K, Tomas EI, Laurila M, Luukkaala TH, Maenpaa JU. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):588 e1- e7.
109. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5337-42.
110. Beck TL, Schiff MA, Goff BA, Urban RR. Robotic, Laparoscopic, or Open Hysterectomy: Surgical Outcomes by Approach in Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(6):986-93.
111. Corrado G, Calagna G, Cutillo G, Insinga S, Mancini E, Baiocco E, et al. The Patient and Observer Scar Assessment Scale to Evaluate the Cosmetic Outcomes of the Robotic Single-Site Hysterectomy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):194-9.
112. Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, Smith MR, Atwood M, Mate TA, et al. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):404-10.
113. Susini T, Massi G, Amunni G, Carriero C, Marchionni M, Taddei G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. *Gynecol Oncol.* 2005;96(2):362-7.

114. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):707-11.
115. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Occhino JA, Weaver AL, et al. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):555-61.
116. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, Fanfani F, Palomba S, Aletti G, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):592 e1- e11.
117. Favero G, Anton C, Silva e Silva A, Ribeiro A, Araujo MP, Miglino G, et al. Vaginal morcellation: a new strategy for large gynecological malignant tumor extraction: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):443-7.
118. Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM, Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1388-95.
119. Liu T, Tu H, Li Y, Liu Z, Liu G, Gu H. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(9):2933-42.
120. Nasioudis D, Sakamuri S, Ko EM, Haggerty AF, Giuntoli RL, 2nd, Burger RA, et al. Radical hysterectomy is not associated with a survival benefit for patients with stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):335-9.
121. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, Garcia-Sayre J, Yessaian AA, Roman LD. Prognosis of women with apparent stage I endometrial cancer who had supracervical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):41-9.
122. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
123. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no

- lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1707-16.
124. group As, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009;373(9658):125-36.
 125. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384-92.
 126. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):60-4.
 127. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, Carter J, Armer J, Lockwood S, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol.* 2020;156(2):467-74.
 128. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):307-15.
 129. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):38-43.
 130. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S, Kumar L. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):28-32.
 131. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375(9721):1165-72.

132. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, Copeland LJ, Ramirez N, Manolitsas T, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):487-93.
133. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12(5):469-76.
134. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2):157-64.
135. Zapardiel I, Alvarez J, Barahona M, Barri P, Boldo A, Bresco P, et al. Utility of Intraoperative Fluorescence Imaging in Gynecologic Surgery: Systematic Review and Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3266-78.
136. Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):542-7.
137. Plaxe S. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer: UpToDate; 2021 [1-8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-low-risk-endometrial-cancer>.
138. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):525-31.
139. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):120-6.
140. Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Ananth CV, et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):669 e1- e13.

141. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):520-9.
142. Folsom AR, Anderson KE, Sweeney C, Jacobs DR, Jr. Diabetes as a risk factor for death following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94(3):740-5.
143. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):176-9.
144. Gray H. Adjuvant Treatment of Intermediate-Risk Endometrial Cancer: UpToDate; 2021 [1-9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-treatment-of-intermediate-risk-endometrial-cancer>.
145. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet.* 2000;355(9213):1404-11.
146. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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. *Lancet.* 2010;375(9717):816-23.
147. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1246-55.
148. Fleming G. Adjuvant Treatment of High-Risk Endometrial Cancers: UpToDate; 2021 [1-11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-treatment-of-high-risk-endometrial-cancers>.

149. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
150. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1234-41.
151. Liang LW, Perez AR, Cangemi NA, Zhou Q, Iasonos A, Abu-Rustum N, et al. An Assessment of Prognostic Factors, Adjuvant Treatment, and Outcomes of Stage IA Polyp-Limited Versus Endometrium-Limited Type II Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(3):497-504.
152. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.
153. Ben Arie A, Lavie O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Schneider D, et al. Temporal pattern of recurrence of stage I endometrial cancer in relation to histological risk factors. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(2):166-9.
154. Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(5):931-7.
155. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(6):985-92.
156. Duska L. Overview of Approach to Endometrial Cancer Survivors: UpToDate; 2021 [1-14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-approach-to-endometrial-cancer-survivors>.

157. Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma: Implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):506-10.
158. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89(2):201-9.
159. Zhang H, Cui J, Jia L, Hong S, Kong B, Li D. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;116(3):185-91.
160. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(2):130-6.
161. Asher R, Obermair A, Janda M, Gebiski V. Disease-Free and Survival Outcomes for Total Laparoscopic Hysterectomy Compared With Total Abdominal Hysterectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(3):529-38.
162. Zullo F, Palomba S, Falbo A, Russo T, Mocciaro R, Tartaglia E, et al. Laparoscopic surgery vs laparotomy for early stage endometrial cancer: long-term data of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):296.e1-9.
163. Yin X, Shi M, Xu J, Guo Q, Wu H. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopy and laparotomy for endometrial carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19093-9.
164. Ruan XC, Wong WL, Yeong HQ, Lim YKT. Comparison of outcomes following laparoscopic and open hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early stage endometrial carcinoma. *Singapore Med J.* 2018;59(7):366-9.
165. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Paczos T. Analysis of failed and complicated laparoscopy on a gynecologic oncology service. *Gynecol Oncol.* 1999;74(3):477-82.
166. Kuoppala T, Tomás E, Heinonen PK. Clinical outcome and complications of laparoscopic surgery compared with traditional surgery in women with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(1):25-30.

167. Magrina JF. Outcomes of laparoscopic treatment for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(4):343-6.
168. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):Cd006655.



8-EKLER

8.1.Ek

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/56

29.01.2021

Sayın Prof.Dr.Miğraci Tosun

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz /Endometrium kanseri tedavisinde laparoskopi ve laparatominin karşılaştırılması başlıklı OMÜ KAİK 2021/60 Karar nolu Dosya taraması+Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 29.01.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.1.Ek

Orijinallik Raporu

ERKEN EVRE ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL ADENOKANSER TEDAVİSİNDE LAPAROSKOPI VE LAPARATOMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	% 7	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
4	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.dryusufyildirim.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

Submitted to Ankara University