

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. N. Cenk SAYIN

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Alper FELEKOĞLU

EDİRNE-2016



TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimimde ve tez araştırmanın boyunca katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. N.CENK SAYIN'a, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. KORAY ELTER olmak üzere Anabilim Dalımız öğretim üyeleri, Prof. Dr .FÜSUN VAROL'a, Yard. Doç. Dr. NİHAL ALTINTAŐ'a, Yard. Doç. Dr.VEDAT UğUREL'e ve yetişmemde büyük özveri sahibi olan aileme, her koşulda yanımda olan eşime ve kızıma teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
İNSİDANS	2
EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	2
ENDOMETRİUM KANSERİNDE BELİRTİ BULGULAR VE TANI	4
PATOGENEZ	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
BULGULAR	20
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	44
ÖZET	46
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	50
EKLER	

KISALTMALAR

D&C	: Dilatasyon Küretaj
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Fedarasyonu
GS	: Genel Sağkalım
HS	: Hastalıksız Sağkalım
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
TM	: Tümör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri dünyada ve ülkemizde en sık görülen Jinekolojik kanserdir (1). %75 oranında postmenopozal dönemde görülür ve tanı anındaki ortalama yaş 62'dir. Yaşam boyu gelişme riski %2,6, ortalama ölüm yaşı 71 olarak bulunmuştur. Endometrial kanserlerde 5 yıllık sağkalım %81,5'dur. SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) verilerine göre endometrium kanseri insidansı 100,000 de 24, 6; ölüm hızı 100.000 de 4,3'dür (2).

Erken tanı almasına rağmen endometrium kanseri günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Prognoz, nüks ve sağ kalımın asıl belirleyicisinin tümörün cerrahi evresi olduğu mutlakdır. Bunun dışında histolojik tip, myometrial invazyon, yayılım, grade, hastanın yaşı, genetik yapı, eş zamanlı bulunan tümörler ve ek patolojilerin hastada saptanması prognozu etkileyebilir. Endometrial kanserler genellikle ileri yaşlarda görülmektedir ancak her yaşta görülebilirler. 60 ile 70 yaş arasında görülme sıklığı artmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%75) tm saptandığı anda 50 yaşın üzerindedir (3). Tümörün histolojik tipi, histolojik grade'i, myometrial invazyon düzeyi, servikal yayılımı, lenf nodu tutulumu, batına veya adnekslere yayılımı, boyutu, lenfovasküler saha invazyonu ve hastanın yaşı prognostik değişkenler olarak belirlenmiştir.

Biz de Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde endometrium kanseri nedeniyle 2005-2014 yılları arasında opere edilen hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek hastaların klinik özelliklerini, risk faktörlerini, histopatolojik özellikleri ve hastalığın seyrini belirleyen prognostik faktörleri incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İNSİDANS

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski % 2-3 ve ortanca görülme yaşı 62'dir (2).

Endometrium kanseri insidansı 4,8 (100,000) ölüm hızı 2,1(100,000) dir (1). Ülkemizde kadınlarda tüm kanserler arasında görülme sıklığı bakımından ise 5. Sıradadır. İnsidansı 6,1/100,000 mortalitesi ise 2,9/100,000 olarak bulunmuştur (1). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Dairesi istatistiklerine göre ise endometrium kanseri sıklığı yaklaşık 8,6/100,000'dir (4). Amerika birleşik devletlerinde 2015 yılında 54870 yeni endometrium kanseri ve 10,170 ölüm görülmüştür (5).

SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) verilerine göre endometrium kanseri insidansı 100,000 de 24,6; ölüm hızı 100,000 de 4,3'dür (2).

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanseri kadınlarda en sık karşılaşılan jinekolojik kanserdir. İnsidansı son 30 yıllık süreçte önceleri karşılanmamış östrojen kullanımına, daha sonraları ise artan obeziteye bağlı olarak artış göstermiştir. (GLOBOCAN 2012) verilerine göre dünyada her yıl 319605 yeni endometrium kanseri olgusu tanı almakta, tanı almış bu olgulardan da 76155 kişi hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Endometrium kanserli olgular çoğunlukla postmenopozal dönemde karşılaşılmakta olup (%75) hastalık en sık 60-65 yaş aralığında görülmektedir (2). Tanı anında hastaların sadece %5'i 40 yaşın altındadır (6). En sık karşılaşılan belirti ise anormal uterin kanama olup ileri evre olgularda tıpkı over kanserli olgularda olduğu gibi abdominal-

pelvik ağrı, batında distansiyon, barsak ve mesane fonksiyon bozukluğuna bağlı Őikâyetlerle de karŐılaŐabilmekteyiz.

Östrojenin endometriyal doku üzerinde mitojenik, mutajenik ve klonal ekspansiyona neden olduğu gerçeği uzun süreden beri bilinmektedir ve karşılanmamış östrojene maruziyet endometrium kanseri için en iyi bilinen risk faktörüdür. Menopozal belirtileri geriletmek amacıyla verilen östrojen replasman tedavisi, verilen süreye de bağlı olarak endometrium kanseri riskini yaklaşık 2 ila 20 kat artırmaktadır. Progestinlerin sürekli veya siklik olarak (10-15 gün/ay) bu tedaviye kombine edilmesi durumunda ise bu risk oldukça azalır (7). Karşılanmamış östrojene maruziyetin diğer nedenleri; kronik anovulasyon (polikistik over sendromu), östrojen salgılayan tümörler ve obezite varlığında androjenlerin periferik yağ dokusunda aromataz enzimi aracılığıyla östrona artmış dönüŐümüdür. Obezite ayrıca metabolik olarak doğrudan artmış insülin rezistansı ve azalmıŐ seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyeleri ile ilişkilidir. Artmış insülin rezistansı hiperinsülinemiye neden olur ve bu durum ovarian androjen sentezini doğrudan indükler. Ovarian androjen sentezindeki artış ise folikül gelişimi için uygunsuz bir ortamdır ve bu durum çoğunlukla anovulasyona ve sonuğa kronik progesteron eksikliğine ve karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olur. Tamoksifen günümüzde ileri evre meme kanserli olgularda adjuvan olarak veya riskli olgularda önlem için kullanılan selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen memede antiöstrojenik etkilere sahipken kemik ve endometrial dokuda östrojenik etkilere sahiptir. Dolayısıyla tamoksifen kullanımının endometrium kanserinde 2,4 kat artışa neden olacağı bilinmelidir (8). Obezite varlığında diyabet ile daha sık karŐılaŐıldıđı gerçeğine rağmen endometrium kanserli olgularda diyabetin ayrıca bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (9). Hipertansiyon ile endometium kanseri arasında epidemiyolojik bir ilişki gösterilmiştir Fakat diyabet gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir (10). Endometrium kanseri ile ilişkili olduğu bilinen diğer epidemiyolojik özellikler; nulliparite, erken menarş ve geç yaş menopozdur. Kombine oral kontraseptifler, depo progesteronlar, yavaş salınımlı progesteron içeren intrauterin araçların kullanımı ve sigara içiciliği ise endometrium kanseri riskini azaltmaktadır (11). Yine yağdan fakir diyet, egzersiz, artmış parite, diyette yüksek protein, lifli yiyecekler ve sebze alımı, vitamin C, folat ve karoten alımı endometrium kanseri riskini azaltır (12). Tablo 1'de endometrium kanserindeki risk faktörleri göreceli riski ile belirtilmiştir (13).

Tablo 1. Endometrium kanseri için risk faktörleri(13)

Riski Etkileyen Faktörler	Göreceli Risk
Obezite	2 – 11
Nullipar	2 – 3
Geç Menopoz	2,4
Eksojen karşılanmamış östrojen	1,6 – 12
Tamoksifen	1,7 – 2,5
Diabet	1,3 – 2,7
Hipertansiyon	1,2 – 2,1
Yağ tüketimli yüksek diyet	1,1 – 2,0
Radyoterapi	8
Herediter nonpolipozis kolorektal kanserler	39 – 60

ENDOMETRİUM KANSERİNDE BELİRTİ BULGULAR VE TANI

Anormal uterin kanama veya postmenopozal kanama hastaların %90'ında mevcuttur. Hastaların ancak %5'inden daha azı asemptomatiktir. Endometrium kanseri %75 postmenopozal, %25 premenopozal, %5 40 yaş altında görülür. Endometrium kanserinde mortaliteyi azaltacak standart uygulanan bir tarama testi yoktur. Endometrium kanserini ortaya çıkartabilecek olan yöntemler Pap smear testi, Transvaginal Ultrasonografi (TV-USG), Salin infüzyon sonografi (SİS), Histeroskopi ve endometrial örnekleme olarak sıralanabilir. Siklusun ikinci yarısında (sekretuar fazda) veya menopozdaki kadınların servikal smearlerinde endometrial hücrelerin görülmesi halinde endometriuma ait bir patoloji düşünülebilir. Endometrium kanseri için Pap smear testi duyarlı bir yöntem değildir. Ancak anormal Pap smear testleri yüksek grade'li tümörler veya Evre 2-4 endometrium kanserleri ile anlamlı ilişki göstermektedirler (14).

TV-USG uterusun ve endometriumun değerlendirilmesini sağlar. Leiomyomlar ve endometriyal polipler saptanabilir. Endometrium kanserinde TV-USG'nin değeri ile ilgili çalışmalar arasında heterojenite mevcuttur. Bir sistematik derlemede; İntrauterin patoloji saptanması duyarlılık %46-100 özgüllük %12-100, endometriyal hiperplazi/karsinom saptanması duyarlılık %33-100, özgüllük %79-99 olarak bulunmuştur (14).

En sık kullanılan morfolojik marker TV-USG ile bakılan endometriyal kalınlıktır. Her iki endometriyal tabaka kalınlığı birlikte ölçülür. Eşik değer için belirli bir uzlaşma yoktur, ancak eşik değeri premenopozal dönemde 12 mm, postmenopozal dönemde 5 mm olarak kabul

edenler mevcuttur. Fleicher ve ark. (15) 1780 olguluk postmenopozal kanamalı hasta serilerinde endometriyal kalınlık 6 mm altında olduğunda endometrium kanser sıklığı %0,06 olarak 6 mm üstü olduğunda %2 olarak saptamışlardır.

Asemptomatik postmenopozal hastalarda ultrasonografi ile endometriyal kalınlık taraması yapıp yapılmaması ve eşik değerin kaç mm kabul edilmesi konusunda değişik çalışmacılar eşik değer olarak 5 ve 6 mm'yi önermişlerdir. Eşik değeri ne kadar düşerse endometriyal patoloji yakalama sensitivitesi o kadar artmakta ancak spesifite düşmektedir, yani pek çok biyopsi gereksiz yere yapılacaktır. Eşik değerin artmasıyla sensitivite azalacak ancak buna karşılık gereksiz biyopsilerin sayısı azalacaktır. Postmenopozal kanaması olan hastalarda endometriyal örnekleme yapmak için eşik değeri belirlemek amacıyla çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada endometriyal kalınlık 4 mm ve altı alındığında hiç kanser saptanmamış, 5 mm'de %2, 6-10 mm arası %37, 10 mm üstünde %56 oranında kanser saptanmıştır (Tablo 2) (16). Değişik çalışmalar bir araya getirildiğinde postmenopozal kanaması olan hastalarda eşik değeri 4 mm ve altı kabul edildiğinde endometriyal kanser çıkma olasılığı %0,5 civarındadır ve bu değeri ihmal edilebilir düzeyde olduğu için bu hastaların takip edilmesi yeterlidir.

Tablo 2. Postmenopozal kanamalarda endometrial kalınlık ve histopatoloji arasındaki ilişki (16).

Endometrial Kalınlık					
Histoloji	Olgu sayısı	≤4	5	6-10	>10
Atrofi	667	%74	%11	%13	%2
Normal	77	%17	%9	%51	%23
Polip	140	%4	%3	%39	%54
Hiperplazi	112	%5	%2	%37	%56
Kanser	114	%0	%1	%11	%88

Salin infüzyon sonografi gerçek zamanlı görüntüleme yöntemidir. Endometrial kavite direkt olarak incelenir. Fokal intrauterin patolojilerin değerlendirilmesinde TV-USG'nin duyarlılığını artırır.

Dilatasyon küretaj bilinen en eski biyopsi alma yöntemidir. 39 çalışma, 18 farklı cihaz, 7914 hasta üzerinden yapılan bir derlemede dilatasyon küretajın endometrium kanserini yakalama sensitivitesi %99,6, spesifitesi %91, endometriyal hiperplazi yakalama sensitivitesi %81 spesifitesi %98 olarak bulunmuştur (16).

Pipelle ile biopsi poliklinik şartlarında yapılabilen anestezi gerektirmeyen pratik bir biopsi yöntemidir. D&C ile kıyaslandığında kavitenin daha azını örneklemesine rağmen tanısal duyarlılıkta bariz fark bulunmamaktadır. Premalign ve malign lezyonları yüksek doğrulukta tanır. Hastaların %95'inde yeterli materyal elde etmek mümkündür. Pozitif test sonucu negatif test sonucundan daha değerlidir. Lezyonun ciddiyeti arttıkça tanısal doğruluk oranı artar. Histerektomi ile pipelle arasında uyumluluk %88 ile %98 arasında değişmektedir (17).

PATOGENEZ

Günümüzde endometrium kanseri endometrioid (Tip 1) ve non endometrioid tip (Tip 2) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip 1, endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalan, perimenopazal kadınlarda görülmekte iken, Tip 2 endometrial kanserler, ileri yaş hastalarda atrofik endometriyum zemininde östrojenden bağımsız olarak gelişirler (Tablo 3) (18,20).

Endometriyal kanserler %5 genetik %95 sporadik olarak gelişirler. Tip 1 tümörler olguların%80-90'dan sorumlu olup karşılanmamış östrojene maruziyet ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla endometriyal hiperplaziler bu grup tümörlerin öncü lezyonlarıdır. Tip 1 tümörler tipik olarak endometrioid histolojide olup, östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese eder. Bu tümörler ayrıca diploid genetik yapıda, düşük grade ve daha iyi prognoza sahiptir. Endometrioid tip tümörler sıklıkla PTEN, K-ras, beta-catenin genlerinde ve bazende mikrosatellit instabiliteye (MSI) neden olan DNA mismatch repair genlerinde (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) görülen sporadik mutasyonlar sonucu oluşur (18). Bunlar arasında en sık PTEN tm supresor genindeki mutasyonlarla karşılaşmaktadır Genetik çalışmalara bakıldığında Tip 2 (non- endometrioid) endometriyal kanserlerde p53 tm süpresör geninde, E- Kaderin geninde, siklin-bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) geninde, HER/neu2 geninde, p 16 geninde, IMP3 geninde mutasyon sıklıkla izlenir (19).

Tablo 3. Tip 1 ve Tip 2 endometrial kanser karşılaştırması (20)

	Tip 1	Tip 2
İnsidans	%85	%15
Karşılanmamış östrojen hikâyesi	Var	Yok
Histoloji	Endometrioid	Seröz / Clear cell
Prekanseröz Lezyon	AEH/proliferatif endometrium	EIC/atrofik endometrium
Grade	1-2	3
Prognoz / progresyon	İyi / yavaş	Kötü / Hızlı
Östrojen / Progesteron reseptör varlığı	Yoğun	Seyrek
DNA ploidy	Diploid	Aneuploid
Moleküler genetik değişiklikler	PTEN, K-ras, B-catenine, MSI	p53, Her2neu, p16, E-cadherin

AEH: Atipik endometriyal hiperplazi; EIC; Endometriyal intraepitelial karsinom.

Endometriyal kanserler “histopatolojik tiplerine göre” 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 4) (21).

Tablo 4. Endometriyal kanserin histopatolojik sınıflaması (21)

Histolojik Tip	Yüzde (%)
Endometrial Adenokanser	75 – 80
Seröz Adenokanser	5 – 10
Seröz Endometrial İnter Epitelial Karsinom	
Şeffaf hücreli adenokanser	5
Mikst Adenokanser	<1
Andiferansiye Karsinom	<1
Dediferansiye Karsinom	<1
Nöroendokrin tümörler	<1

Uterin sarkomlar

Mezodermal orjinlidir. Uterus malignitelerinin %2-6’sını oluştururlar. Uterus tümörleri arasında en malign grup olup tanı, klinik, yayılım ve tedavi açısından endometrial kanserden

farklıdır. Her yaş grubunda görülebilir fakat daha sık postmenopozal kadınlarda görülür. 40 yaşın altında görülmesi nadirdir.

En sık görülen 3 histolojik tip: endometrial stromal sarkom, malign mixt müllerian tm (karsinosarkom) ve leimyosarkomdur. Karsinosarkom ve leimyosarkom uterin sarkomların yaklaşık 2/3'ünden fazlasını oluşturur. Radyoterapiyi takiben 10-20 yıl içerisinde sarkom gelişimi 5 kat artar. En yaygın görülen semptom vajinal kanamadır. Uterus sarkomları için ayrı bir evreleme sistemi yoktur, FIGO evrelemesi kullanılır. Sarkomlarda erken evrelerde bile hematolojik ve lenfatik yayılım sıktır. Karsinosarkomlar diğer sarkomlara göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Etyolojisinde radyoterapinin en sık suçlandığı kanserdir. Uterus sarkomlarında prognoz oldukça kötüdür. Evre 1 de 5 yıllık sağkalım %50, uterus dışına yayılmışsa %20 civarındadır (21).

Yayılma

Tip 2 endometriyal kanserlerin biyolojik davranışı epitelyal over kanserlerine benzer, yayılma paterni Tip 1 endometrial kanserlerle aynıdır. 4 yolla yayılabilir. Sadece bir yol veya kombinasyonları şeklinde olabilir. Vajinal, hemotojen, lenfatik ve peritoneal olarak yayılabilir. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal %5, lenfatik %9, hematojen %6 ve peritoneal %4 şeklinde rapor edilmiştir (22). Lokal yayılım ise serviks ve adnekslere olur, tubalardan periton içine düşen hücreler ile peritoneal yayılım izlenebilir. Hematojen yayılım hastalığın ileri döneminde ortaya çıkar, en çok akciğere metastaz olur. Esas yayılma yolu özellikle servikse indiğinde ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına olan yayılmadır (22).

Prognostik Faktörler

Pek çok retrospektif ve prospektif çalışma göstermiştir ki endometrium kanserinde tümörün evresi, grade'i, hasta yaşı, histolojik tip, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği sağkalımda ve nüksde en önemli prognostik faktörlerdir (23, 24). Prognostik faktörlerin hem hastalığın sağkalımını belirlemede hemde adjuvan ve perop tedavi protokollerini belirlemede önemi büyüktür. Tablo 5'de endometrium kanserindeki prognostik faktörler gösterilmiştir (24).

Tablo 5. Endometrium kanserinde prognostik faktörler (24)

1-Yaş	8-Adneksiyal tutulum
2-Histolojik tip	9-Serviks tutulumu
3-Histolojik grade	10-Tümör boyutu
4-Myometrial invazyon	11-Lenfovasküler alan invazyonu
5-Evre	12-Dna ploidi/proliferatif indeks
6-Peritoneal sitoloji	13-Genetik/moleküler tümör markerları
7-Lenf nodu tutulumu	14-Hormon resöptör pozitifliği

1-Yaş: Endometrium kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognozla seyrederken yaşlı hastalarda nüks daha fazla görülür. Yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olmasının nedeni kötü histolojik tiplerin ve grade 3 tm sıklığının daha fazla olmasıdır. Yaş bağımsız prognostik faktör olarak görülmektedir. Nüks yada hastalığa bağlı ölümlerde tanı konulma yaşı 68.6 iken nüks gelişmeyen hastalarda 60.3 tür. 75 yaş üstünde %33 nüks gözlenirken, 50-75 yaşları arasında %12 nüks gözlenmiştir. Yaştaki her bir yıllık artışta nüks oranında % 1 lik artış olur (25).

2-Histolojik Tip: Endometrial kanserli hastalar arasında en sık görülen histolojik tip endometrioid tip adenokanserdir. Olguların yaklaşık % 86,4 kadarını oluşturur. Bunlarda 5 yıllık sürvi oranı % 80-90'dır. Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve bu hastalarda nüks, uzak metastaz riski artmıştır (26). Choi ve ark. (27) 5 yıllık genel sağ kalımı endometrioid tipte % 60,6, diğer tiplerde % 42,9, 5 yıllık hastaliksız sağ kalımı ise endometrioid tipte % 61,2, diğer tiplerde % 42,9 olarak tespit etmişlerdir. Şeffaf hücreli ve seröz tümörlerde prognoz daha kötüdür.

3-Histolojik grade: Prognoz üzerine etkili bir faktördür. Hemen her zaman artmış nüks riski ile beraberdir. Creasman ve ark. (25) Evre 1 endometrium kanserinde grade 1 tümörlerde %3, grade 2 tümörlerde %9 ve grade 3 tümörlerde %18 lenf nodu metastazı saptamışlardır. Ayrıca yüzeysel myometrial invazyon, grade 1-2 olgularda pelvik lenf nodu metastaz oranı %5'in altında izlenirken yüzeysel myometrial invazyon grade 3 tümörlerde bu oran %15'e, derin myometrial invazyon grade 3 olgularda %40'a çıkmaktadır (28).

4- Myometrial invazyon derinliği: Evreleme ve prognozda büyük öneme sahiptir. Ayeni ve ark (29) 202 seröz karsinomlu hastayı myometrial invazyon olmayan,invazyonu %50 den az olan ve %50 den fazla olan diye 3 gruba ayırmıştır. İnvazyon derinliği artttıkça pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunda anlamlı artış olduğunu göstermiştir. Myometriumun dış yarısındaki tutulum lenfatik sistem yayılımına neden olduğundan uterus dışı yayılım ve rekürrens riski artar.

5- Evre: Uluslararası jinekoloji ve onkoloji fedarasyonu (FIGO) 2009 ‘da yenilenen evreleme sistemini yayınlamıştır (Tablo 6) (30,31). Endometrial kanser evrelemesi cerrahi olarak yapılır. Prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün FIGO evresidir. 5 yıllık survival oranları Evre 1 endometrium ca için %70-80, Evre 3-4 için %20-60 olarak belirtilmiştir (30).

Tablo 6. Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu (FIGO) 2009 yılı evrelemesi (31)

Evre 1	Tümör korpus uteride sınırlı
1A	Myometrial invazyon yok veya %50’den az
1B	Myometrial invazyon \geq %50
Evre 2	Tümör endoservikal stromayı invaze etmiş, fakat uterus dışına yayılımı yok (endoservikal gland tutulumu Evre 1 kabul edilir)
Evre 3	Lokal ve/veya bölgesel yayılmış tümör
3 A	Tümör korpus uterinin serozasına ve/veya adnekslere yayılmış
3 B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
3 C	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
3 C 1	Pozitif pelvik nodları
3 C 2	Pozitif pelvik nod ile birlikte veya tek başına pozitif para-aortik lenf nodları
4 A	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına yayılmış
4 B	İntra-abdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dâhil uzak metastazlar

*Pozitif sitoloji evreyi değiştirmez fakat mutlaka ayrıca belirtilir.

6-Peritoneal sitoloji: Peritoneal sitolojinin pozitif olması genel olarak ekstrauterin tutulumun varlığında görülür. Uterusa sınırlı hastalıkta pozitifliğinde prognozu etkilediği gösterilememiştir. Malign sitolojiye sahip hastalarda sağkalım oranlarının düştüğü

saptanmıştır. Ayrıca malign sitolojiye sahip hastalarda histolojik grade ve myometrial invazyon oranı daha yüksek bulunmuştur (32).

7-Lenf nodu tutulumu: Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Rekürrens riskini artırır, 5 yıllık sağkalımı azaltır. Genelde pelvik lenf nodu tutulumu olmaksızın paraaortik tutulum saptanmaz (33). Lenf nodu tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre 6 kat daha fazla nüks görülür. 5 yıllık sağkalım lenf nodu pozitif hastalarda %54 iken negatif olan hastalarda %90'dır (34).

8-Adneksiyal tutulum: Evre 1 hastaların %10'da okült overyal metastaz söz konusudur. Adneksiyal tutulumu olan hastaların %60'ında intraperitoneal malign hücreler saptanmaktadır. Adneksiyal tutulum olduğunda nüks oranı %14 den %38'e çıkmaktadır (34).

9-Serviks tutulumu: Tümörün uterustaki yeri önemlidir. Servikal tutulum gelişebilecek ekstrauterin hastalık ve nüks riskinde artışla beraberdir. Yapılan bir çalışmada fundustan kaynaklanan tümörlerde nüks oranı % 13 bulunurken alt uterin segment tutulumu veya servikal tutulum varlığında bu oranın % 44'e çıktığı bulunmuştur. Servikal tutulumu olan hastalar derin invazyonlu ve çapı büyük tümörlerle beraberlik gösterirler ve bu da nüks oranını artırır (35).

10-Tümör boyutu: Lenf nodu metastazı ve sağkalımı belirleyen önemli bir faktördür. Schink ve ark. (36) Evre 1 endometrium kanserli 142 hastalık bir çalışmada tm çapı 2 cm'den küçük ise lenf nodu metastazını % 4,2, 2 cm'den büyük ise %15, eğer tm tüm kaviteyi dolduruyorsa lenf nodu metastazını %35 olarak bulmuşlardır. 5 yıllık sağkalımları ise tm 2 cm den küçükse %98.2 büyükse %84, eğer tüm kaviteyi dolduruyorsa %64 olarak bulmuşlardır. Yanazume ve ark. (37) tm çapını 3 cm altı ve üstü olarak grupladığı çalışmalarında tm çapını bağımsız bir prognostik faktör olarak bulmuşlardır.

11-Lenfovasküler Alan invazyonu: Sağ kalım süresini ve rekürrensi belirleyen önemli bağımsız bir faktördür. Erken evre endometrium kanserinde lenfovasküler alan invazyonu % 15 olarak izlenmiştir, grade ve myometrial invazyon arttıkça lenfovasküler boşluk tutulumu artar. 232 seröz endometrium kanserli hastada yapılan bir çalışmada lenfovasküler boşluk tutulumu yoğunluklarına göre yok, 3 damardan az ve 3 damardan fazla olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Bu 3 grupta sırasıyla %9,8, %18,1 ve %55,4 lenf nodu tutulumu saptanmıştır (38).

12-DNA plöidi/proliferatif indeks: Endometrial kanserlerin %67'si diploid DNA paternine sahiptir. Bu paterne sahip tümörler daha az invazyon yapar ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkilidir. Anöplöid DNA paternine sahip hastalarda yaşam süresi daha kısadır (28).

13-Genetik/moleküler tümör markerları: p53 mutasyonu genellikle seröz karsinomlarda görülür ve prognoz kötüdür. Grade 3 ve ileri evre endometrial kanserlerde de p53 mutasyonu saptanmıştır. Bu da endometrial kanserlerin progresyonunda rol aldığını ispatlamaktadır (39). K-ras onkojeninin kodon 12 ya da 13'e ait mutasyonları endometrium kanserlerinin %10-20'sinde gösterilmiştir. Yine bir çalışmada k-ras mutasyonu varlığı kötü prognozu gösteren bir faktör olarak bulunmuştur (40). Ki 67 ekspresyonunun artması ileri evre ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (41).

14-Hormon resöptör pozitifliği: Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha iyi prognoz ve daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Metastatik hastalıkta bile iyi prognoz göstergesidir (42).

Tümör Belirteçleri

Spesifik bir tm belirteci yoktur. Ca 125, CEA, SAP, GGT, CYFRA 21-1 gibi pek çok molekülün belirteç olma ihtimali araştırılmıştır. Ama hiçbirinin tarama programına alınacak etkinliği kanıtlanmamıştır. Endometrium kanserinin tanı ve takibinde, hastalığın yaygınlığını değerlendirmede en çok çalışılan tm belirteci CA 125'dir. Preoperatif CA 125 belirteci over maligniteleri kadar olmasa da endometrium kanserinde de yükselebilir. Özellikle seröz endometrial kanserlerde ve ekstrauterin yayılımla korele olarak artar (43). Todo ve ark. (44) CA 125 yüksekliğinin ileri evre ve metastatik hastalıkla ilgili olduğunu saptamışlardır.

Tedavi

Endometrium kanserinin asıl tedavisi cerrahidir. Cerrahi evreleme histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi ve batın yıkama sıvısının alınmasını gerektirir. Kapsamlı cerrahinin avantajı adjuvan tedaviye gidecek olan hastaların saptanması, prognozun belirlenmesi ve hastalığın yaygınlığının tanımlanmasıdır. GOG 33 cerrahi evrelemenin gerekliliğini gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada klinik olarak Evre 1 olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık %22'sinde ekstrauterin hastalık saptanmıştır. GOG 99'da ise Evre 1 endometrium kanseri olgularında histopatolojik veriler doğrultusunda yüksek ve-orta risk faktörleri (yaş, lvsı, grade 2-3 tm, dış myometrial invazyon) tanımlanmış, daha

sonra bu olguları izlem ve radyoterapi kollarına randomize etmişlerdir. İzlem kolunda (%12) radyoterapi koluna (%3) göre daha sık rekürrens saptanmış ancak iki grup arasında survi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (45).

Tip 2 endometrial karsinom ve sarkomlarda agresif seyrinden dolayı cerrahi tıpkı over kanserinde olduğu gibi yapılması gerekmektedir. Lenfadenektomiye omentektomide eklenmelidir.

Lenfadenektominin Rolü

Tüm endometrium kanserleri için lenf nodu diseksiyonunun faydalı olduğu iddia edilmektedir (46). Buna karşın çok sayıda olgu içeren ulusal tabanlı bir çalışmada lenf nodu diseksiyonunun sadece grade 3 tümörlerde faydalı olduğu görülmüştür (47). “Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer” (SEPAL) çalışmasında orta yüksek riskteki 325 olguya sadece pelvik, 346 olguya ise pelvik ve paraaortik diseksiyon yapılmış. Paraaortik diseksiyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre survi daha yüksek bulunmuştur (44). Düşük riskli hastalarda ise (Grade1-2 endometrioid tm, ½’den az myometrial invazyon ve lenfovasküler invazyonu olmayan olgular) lenf nodu diseksiyonuna yönelik bir avantaj görülmemektedir. Lenfadenektominin surviye katkısının özellikle çıkarılan lenf nodu sayısı ile doğru orantılı olduğunu gösteren verilerde mevcuttur (48).

Bazı randomize çalışmalarda ise lenf nodu diseksiyonunun surviye herhangi bir katkısı olmadığı iddia edilmektedir. Panici ve ark. (49) 514 endometrium kanserli klinik Evre 1 olguda lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan grupta herhangi bir survi farkı olmadığını ortaya koymuştur. Yine çok merkezli bir çalışma olan “A study of the treatment of the cancer” ASTEC çalışmasında klinik olarak Evre 1 hastalarda lenf nodu diseksiyonunun surviye katkısı olmadığı gösterilmiştir. Klinik olarak erken evre düşünülen endometrium kanseri olgularında rutin lenfadenektominin önerilemeyeceği sonucuna varmışlardır (50).

Sistematik paraaortik lenf nodu diseksiyonunun yapılması konusunda da tartışmalar mevcuttur. Pelvik lenf nodu tutulumu olmadan paraaortik tutulumu sık rastlanmaz. 734 hastada yapılan bir çalışmada pelvik tutulum olmaksızın paraaortik lenf tutulumu oranı %1 olarak bulunmuştur (51). Mariani ve ark. (52) 281 endometrium kanserli hastaya pelvik ve renal ven seviyesine kadar paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulamışlardır. Yüksek riskli gruptaki olguların %22’sinde lenf nodu metastazı olduğu ortaya konmuştur. Lenf nodu tutulumu olan bu olguların %33’ünde sadece pelvik, %51’inde pelvik- paraaortik, %16 sında ise izole paraaortik lenf nodu tutulumu saptamışlardır. Paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastaların %77’sinde inferior mezenterik arterin üst seviyesinde tutulum olması nedeniyle, yüksek riskli

gruba renal ven seviyesine kadar lenf nodu diseksiyonu önerilmiştir. Yine 2013 yılında yapılan bir çalışmada pelvik, paraaortik ve yüksek paraaortik (inferior mezenterik arter üstü bölge) metastaz varlığı açısından ayrıca değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda paraaortik tutulumu olan hastaların %88'inde yüksek paraaortik tutulum olduğu görülmüştür. Ayrıca bu durumun tümörün histolojisinden bağımsız olduğu da gösterilmiştir (53). Mariani ve ark.(52) endometrial adenokanserde grade 1-2 tm varlığında, tm çapı 2 cm'in altında ve %50'den az myometrial invazyon varlığında lenf nodu metastazıyla karşılaşmadıkları için bu grup hastalara lenf nodu diseksiyonunun gerekli olmadığını bildirmektedirler. Tm çapı 2 cm den büyük, grade 3 endometrioid histolojide tm, %50 den az myometrial invazyon varlığında sadece pelvik lenfadenektomi önerilmiştir. Pelvik paraaortik lenfadenektominin birlikte yapılması gerekenler durumlar; %50'den fazla myometrial invazyon ve/veya Tip 2 endometrium kanseri, pelvik lenf nodu metastazının tespit edilmesidir. Eggeman ve ark. (54) 2016 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışma sonucunda orta ve yüksek riskli endometrium kanserinde pelvik ve paraaortik lenfadenektominin sağkalımı artırdığını bulmuşlardır.

Lenf nodu diseksiyonunun lenfosel, büyük damar ve sinir yaralanması gibi komplikasyonlara neden olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu komplikasyonları azaltmak, lenf nodu metastazının tespiti için sentinel lenf nodu değerlendirilmesi endometrium kanseri için deney aşamasındadır. Tek merkezli bir çalışmada 266 endometrium kanserli hastada sentinel nod değerlendirilmiş. Bu çalışmada %84 olguda sentinel nod başarılı bir şekilde tespit edilmiş, %12'de ise lenf nodu metastazı saptanmıştır (55).

Adjuvan Tedavi

Endometrium kanseri için en sık uygulanan adjuvan tedavi radyoterapidir. Kemoterapinin radyoterapi kadar etkili olmadığı görülmektedir. Cerrahi evrelemeden bağımsız olarak Evre 1 grade 1-2 olgularda adjuvan tedavi faydasız gibi görülmektedir. Rekürrens açısından tanımlanan risk faktörleri myometrial invazyonun %50'den fazla olması, grade, yaş ve lenfovasküler alan invazyonudur. Bu risk faktörlerinin varlığına göre radyoterapi alımı lokal rekürrens gelişimini azaltırken, surviye katkının olmadığı gösterilmiştir. 5 randomize kontrollü çalışma bu bulguyu desteklemiştir(Aalders, PORTEC, GOG 99, ASTEC/EN.5, PORTEC-2) (20). İleri evre endometrium kanserli olguda pelvik radyoterapiye genişletilmiş saha uygulanması dahil edilse bile sistemik koruyuculuğu yoktur. Dolayısıyla adjuvan kemoterapiye ihtiyaç vardır. İleri evre endometrium kanserinde kemoterapi rejimide halen araştırılmaktadır. Mevcut verilere göre karboplatin ve paklitaksel'den oluşan rejimin diğer rejimlere göre daha etkin ve daha az toksik olduğu görülmektedir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi kararı hastanın

persistan ve relaps hastalık riskine göre alınır. Bu risk ise tanı anındaki evre ve prognostik faktörlerle belirlenir(56). Tablo 7’de endometrial kanserde adjuvan tedavi seçenekleri belirtilmiştir (57).

Tablo 7. Endometrial kanserde adjuvan tedavi (57)

Evre 1	1A Grade 1-2	Gözlem
	1A Grade 3	Gözlem Veya Vajinal Brakiterapi Negatif Prognostik Faktör Mevcut İse Pelvik Radyoterapi Veya Kemoterapi İle Kombine Önerilmektedir
	1B Grade 1-2	Gözlem Veya Vajinal Brakiterapi Negatif Prognostik Faktör Mevcut İse Pelvik Radyoterapi Veya Kemoterapi İle Kombine Önerilmektedir
	1B Grade 3	Pelvik Radyoterapi Negatif Prognostik Faktör Mevcut İse Pelvik Radyoterapi Ve Kombine Kemoterapi Önerilmektedir
Evre 2		Pelvik Radyoterapi Ve Vajinal Brakiterapi
Evre 3-4		Kemoterapi Lenf Nodu Pozitif İse Ardışık Radyoterapi Kemoterapi İle Birlikte Palyatif Radyoterapi

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekoloji bölümünde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan 17.11.2015 tarihli 2015/189 nolu karar ile çalışma için onay (Ek 1) alınmasını takiben hastalar incelendi. Ocak 2005- Aralık 2014 tarihleri arasında tanı , tedavi ve takipleri tarafımızca yapılan 320 endometriyal kanserli hasta değerlendirilmeye alındı. Hasta bilgilerine hasta yatış dosyalarından , Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden, onkoloji kayıtlarından ve patoloji raporlarından ulaşıldı. En son takiplerinden 6 aydan fazla süre geçen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sisteminden ölüm kayıtlarına ulaşıldı. Tanı tarihi operasyon zamanı olarak alındı. Verilerine tam olarak ulaşılamayan, servikal adenokanserden net ayrımı yapılamayarak tip 3 histerektomi gerekliliği duyulan, basit histerektomi yapıldıktan sonra patoloji sonucu endometrial kanser gelen, tamoksifen kullanımı olan, ameliyatı tarafımızca yapılmayan, ameliyat sonrası tarafımızca takip edilmeyen, organ koruyucu cerrahi yapılan ve ek bir kanser hastalığı olan vakalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza bütün yaş grupları dahil edildi. Tüm histopatolojik tipler; Tip 1 (endometrial adenokarsinom), Tip 2 (seröz,şeffaf hücreli,mikst, müsinöz, andiferansiye, küçük hücreli, skuamöz) ve sarkomlar (karsinosarkom, Leiyosarkom, malign mikst müllerian, endometrial stromal sarkom) olmak üzere üç grupta çalışmaya dahil edildi.

Değerlendirilme kapsamına alınan tüm hastalara primer tedavi olarak cerrahi girişim uygulandı. Batın median insizyonla açıldı. Batın açılınca periton sitolojisini değerlendirmek amacıyla batın yıkama sıvısı alındı. Hastalara rutin olarak total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Çıkarılan histerektomi

materyali “frozen section” incelemesine yollandı. Frozen değerlendirmesinde patoloji kliniği tarafından tarafımıza histolojik tip ve myometrial invazyon derecesi bildirildi. Grade, tm çapı ve tm lokalizasyonu ise belirtilemedi. Myometrial invazyonu %50’den fazla olan ve histolojisi non-endometrioid tm gelen hastalara paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklendi. Tip 2 histolojideki hastalara total omentektomi eklendi. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu inferior mezenterik arter (İMA) seviyesine kadar yapıldı. Paraaortik tutulumun var olduğu düşünülen hastalarda diseksiyon renal ven hizasına kadar genişletildi. Eksplorasyonda pelvik implantlar var ise rezeke edildi,gerekli görüldüğünde pelvik peritonektomi uygulandı. Operasyon sırasında obturator lojlara iki adet hemovak dren konuldu. Operasyon sonrası hastalara rutin olarak enoksaparin sodyum, metronidazol ve sefazolin tedavisi başlandı. Operasyon sonrası günlük olarak tam kan sayımları, elektrolitleri, total albumin ve total protein seviyeleri görüldü. Hemoglobin seviyesi 10 mg/dl, albumin seviyesi 2,5 mg/dl üstünde tutulmaya çalışıldı. Gerekli hallerde eritrosit ve albumin transfüzyonu uygulandı. Drenler günlük takip edildi, 50 cc altında mayi getirdiğinde drenler çekildi. Hastalar operasyon sonrası ortalama 7 gün kliniğimizde takip edildi. Hastalara taburculuk sonrası bir ay rutin olarak enoksaparin sodyum tedavisi devam edildi.Patoloji raporları ortalama üç haftada çıkan hastalar onkoloji konseyine sunuldu. Onkoloji konseyinde hastaların ek tedavi almasına veya tedavisiz takibine karar verildi.

Cerrahi girişim ile çıkartılan piyesin histopatolojik değerlendirilmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda yapıldı. Piyeslerin immünohistokimyasal boyamaları gerekliliğe göre kromogranin, p63, sinaptofizin, vimentin, p53, WT-1, desmin, östrojen ve progesteron antikoları ile yapıldı Makroskobik olarak incelenen piyeslerde tm lokalizasyonu ve çapı detaylıca raporlandı.Histolojik grade , histolojik tip, myometrial invazyon, patolojik evre, lenfovasküler invazyon,çıkarılan lenf nodu sayısı ve tutulumu, servikal tutulum olup olmadığı, serozal tutulumun olup olmadığı detaylıca raporlandı. Perinöral invazyon çoğu olguda raporlanmadı. CA 125 değerleri operasyon öncesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı’nda Advia Centaur XP cihazında çalışıldı ve 35 IU/ml eşik değer olarak kabul edildi. Hastaların evrelendirilmesi 2009 yılında yenilenen FIGO evreleme sistemine göre yapıldı. Buna göre cerrahi sonrası yüksek risk taşıyan hastalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda NCCN(“National Comprehensive Cancer Network”) klavuzuna göre tedavileri yapıldı (58). Tümörün uterusu sınırlı kaldığı,myometrial invazyon derinliği %50’den az olan grade 1 olgulara radyoterapi uygulanmadı. Aynı özellikteki grade 2 olgulara yalnızca brakiterapi uygulandı. Evre 2 hastalara radyoterapi+brakiterapi, Evre 3-4 hastalara kemoterapi+radyoterapi uygulandı. NCCN kılavuzuna göre endometriyum kanserinin adjuvan tedavisinde pelvik

radıyoterapi ile, primer hastalık bölgesi, alt kommon iliak, eksternal iliak, internal iliak, presakral lenf nodları, parametriyum, üst vajına/paravajinal dokular ve mevcutsa başka tutulu alanlar hedef alındı. Eksternal radyoterapi dozları 45 Gy-50,4 Gy aralığında uygulandı. Vajinal brakiterapi hasta ve hastalığa göre 7x3 Gy ya da 5x5 Gy şeması ile verildi. Brakiterapi ünitesi hastanemiz bünyesinde bulunmadığı için hastalar dış merkeze sevk edildiler.

Hastalıksız yaşam süresi ,cerrahi girişim anından nüksün ortaya çıktığı zamana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım süresi ise operasyon tarihinden hastanın ölüm zamanına kadar geçen süre olarak tanımlandı. VKİ kilo'nun (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı. Takip sırasında kayıp olan olgular son kontrol tarihleri itibariyle değerlendirmeye alındılar. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier ve Log Rank testleri eş zamanları uygulanmış ve sağkalım için süre olarak alınan zaman birimi "ay" olarak belirlenerek, analizler hesaplanan sağkalım süreleri üzerinden gerçekleştirildi. Hastaların operasyon tarihini müteakiben 60 ay (5 sene)'lik periyotta 5 yıllık GS ve operasyon tarihini müteakiben rekürrens, relaps ve metastaz tarihi baz alınarak da yine 5 yıllık periyod için 5 yıllık HS analizleri gerçekleştirildi. Olgular yaş, gravida, VKİ, preoperatif CA 125 değeri, aile hikayesi, diabet varlığı , sigara kullanımı, menopoz yaşı, peroperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan prognostik faktörlerin (yaş, evre, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, pelvik-paraaortik metastaz, histolojik tip, peritoneal sitoloji, tm çapı, serviks tutulumu) 5 yıllık GS ve 5 yıllık HS üzerine etkisi Tip 1,Tip 2, ve sarkomlar için ayrı ayrı bakıldı. Hastalar daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak 60 yaş altı ve üstü olarak gruplandı ve tm çapı için eşik değer 2 cm olarak belirlendi (59, 60). Hasta yaşının histolojik tip ve grade üzerindeki etkileri incelendi. Ayrıca yaş, gravida, VKİ, preoperatif CA 125, menopoz süresinin erken Evre(1-2) ve geç Evre(3-4) üzerindeki etkisi incelendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi için SPSS v.22 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle sınıandı. Analizler sonucu "Demografik Veriler (Cinsiyet, yaş vb)" için; kategorik değişkenlerde frekans ve (%) şeklinde, sürekli değişkenlerde ise ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde veriler verildi. Normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilen kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında ise non parametrik

testlerden Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler arası kıyaslamada Pearson Ki-Kare Testi kullanılarak gerekli analizler gerçekleştirildi.Sağkalım analizlerinde ise süre olarak “ay” baz alındı ve analizler Kaplan-Meier ve Log Rank testleri aracılığı ile gerçekleştirilerek sonuçlar tablo, yazılı olarak sunuldu.İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,005$ kabul edildi.



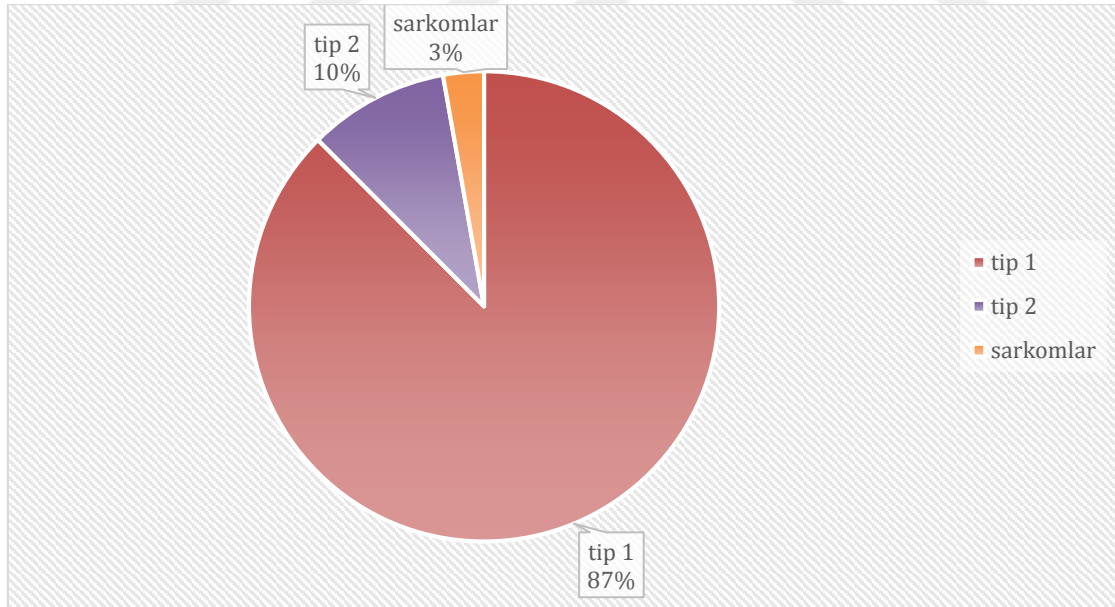
BULGULAR

Çalışmamıza tanı, tedavi ve takipleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekoloji bölümünde yapılan 320 endometrial kanserli hasta alındı. Hastaların genel özellikleri Tablo 8’de detaylı bir şekilde özetlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı 58 idi [ortalama±SS, 58,97±8,81, (min.-maks., 38- 83 yaş)]. Hastalarımızdan 171 kişi (%53,4) 60 yaşın altında iken, 149 kişi (%46,3) 60 yaşın üzerindedir. Araştırma grubunu oluşturan hastaların medyan gravida değeri 3 idi [ortalama±SS, 3,33±2,13, (min.-maks., 0- 14 gravida)]. Medyan menopoz yaşı 49 olarak saptandı [ortalama±SS, 48,37±4,92, (min.-maks.,30- 54 yaş)]. Çalışmaya katılan hastaların medyan VKİ 35 olarak saptandı [ortalama±SS, 34,47±3,94, (min.-maks., 24,7- 45,8 VKİ)]. Ailesinde malignite öyküsü bulunan 27 (%8,4) kişi mevcuttu.

Histopatolojik tiplerine göre 280 hastamız Tip 1 (endometrial adenokarsinom), 31 hastamız Tip 2 (14 hasta seröz, 7 hasta berrak hücreli, 8 hasta mikst, 2 hasta andiferansiye) ve 9 hastamız sarkomlar (1 hasta karsinosarkom, 5 hasta malign mikst müllerian, 3 hasta endometrial stromal sarkom) grubunda yer almaktaydı (Şekil 1).

Tablo 8. Hastaların genel özellikleri

Yaş (yıl)	Ort.±SS Med. (Min.-Max.)	58,97 ± (8,81) 58 (38-83)
Ca 125 (IU/MI)	Ort.±SS Med. (Min.-Max.)	39,19 ± (103,38) 12,80 (2,14-1055)
Menopoz Yaşı (yıl)	Ort.±SS Med. (Min.-Max.)	48,37 ± (4,92) 49 (30-56)
VKİ	Ort.±SS Med. (Min.-Max.)	34,47 ± (3,94) 35 (24,7-45,8)
Başvuru Şikâyeti	Vajinal Kanama [n, (%)] Karında Şişlik [n, (%)]	290 (90,6) 30 (9,4)
Yaş	Yaş < 60 [n, (%)] Yaş > 60 [n, (%)]	151 (53,4) 149 (46,6)
Ca 125	Ca 125 < 35 [n, (%)] Ca 125 > 35 [n, (%)]	204 (63,8) 40 (12,5)
Sigara	Var [n, (%)]	10 (3,1)
Diyabet	Var [n, (%)]	65 (20,3)
Hipertansiyon	Var [n, (%)]	166 (52)
Aile Hikâyesi	Var [n, (%)]	27 (8,4)



Şekil 1. Hastaların histopatolojik tipe göre dağılımı (n=320)

Histolojik tip için bakılan hem 5 yıllık GS analizinde ($p < 0,001$) hem de 5 yıllık HS analizinde ($p < 0,001$) histolojik tipler arası istatistikî fark saptanmış olup daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farktan sorumlu grubun Tip 1 endometrial kanserli hastalar olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, Tip 1 endometrial kanserli olgularda 5 yıllık GS ve 5 yıllık HS

oranı, anlamlı şekilde diğer tiplerdeki tümöre sahip hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Histolojik tipin 60 yaş altı ve üstü hasta grubundaki ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan Ki-kare testi (Tablo 10) sonucuna göre Tip 1 endometrial kanserli hastalar, diğer tiplere oranla anlamlı bir biçimde 60 yaşın altında daha fazla görülmüştür (p:0,041).

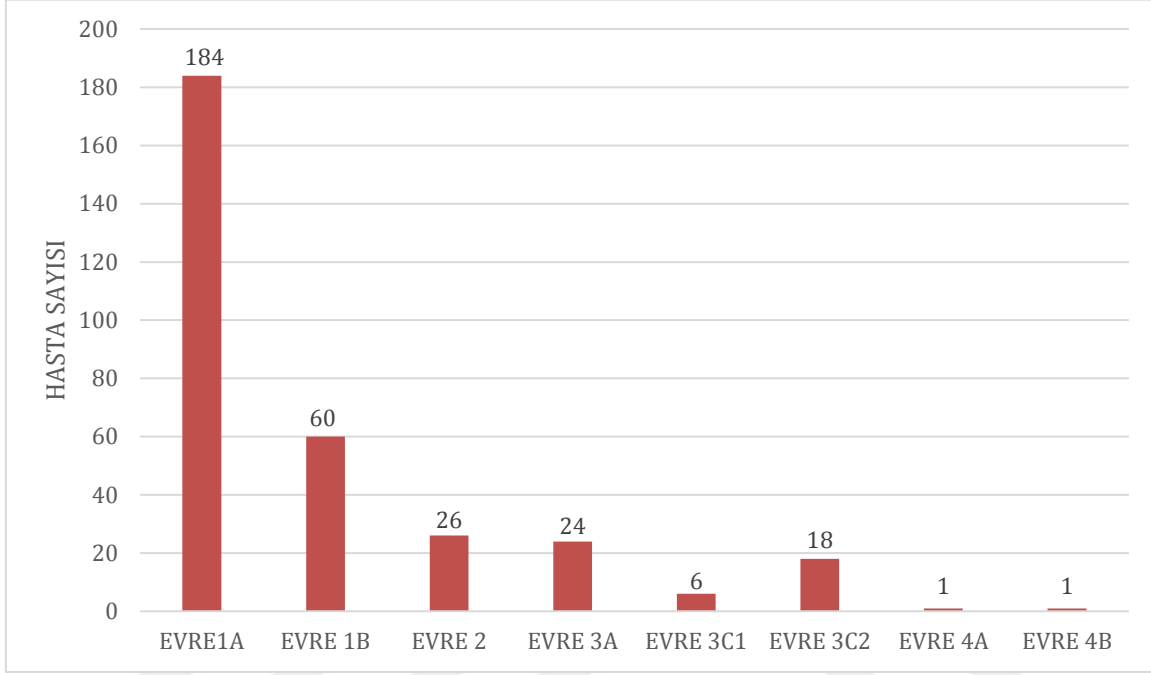
Tablo 9. Histoloji – sağkalım ilişkisi

HİSTOLOJİ	5 YILLIK SAĞKALIM (%)	p	5 YILLIK HS (%)	p
Tip 1 (n:280)	% 92,1	<0,001	% 88,9	<0,001
Tip 2 (n:31)	% 71,0		% 64,5	
Sarkomlar (n:9)	% 77,8		% 33,3	
Toplam (n:320)	% 89,7		% 85,0	

Tablo 10. Histolojik tip-yaş kıyaslaması

			YAŞ (60)		TOPLAM	X ²	p
			YAŞ<60	YAŞ≥60			
HİSTOLOJİK TİP	TİP I	Kişi sayısı	157	122	279	6.378	0.041
		Satır yüzdesi	56,3%	43,7%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	91,8%	82,4%	87,5%		
		Toplam	49,2%	38,2%	87,5%		
	TİP II	Kişi sayısı	11	20	31		
		Satır yüzdesi	35,5%	64,5%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	6,4%	13,5%	9,7%		
		Toplam	3,4%	6,3%	9,7%		
	SARKOM	Kişi sayısı	3	6	9		
		Satır yüzdesi	33,3%	66,7%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	1,8%	4,1%	2,8%		
		Toplam	0,9%	1,9%	2,8%		
	TOPLAM	Kişi sayısı	171	148	319		
		Satır yüzdesi	53,6%	46,4%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%		
		Toplam	53,6%	46,4%	100,0%		

Hastalarımızın evrelere göre dağılımına bakıldığında 184 hastamız (%57,5) Evre 1a, 60 hastamız (%18,7) Evre 1B, 26 hastamız (%8,1) Evre 2, 24 hastamız (%7,0) Evre 3A, 6 hastamız (%1,8) Evre 3C1, 18 hastamız (%5,6) Evre 3C2, 1 hastamız (%0,3) Evre 4A ve 1 hastamızda (%0,3) Evre 4B’de bulunmaktaydı. Evre 3B’ de hastamız bulunmamaktaydı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların evrelere göre dağılımı

Tip 1 endometrial karsinomlu 174 hasta Evre 1a, 50 hasta Evre 1b, 24 hasta Evre 2, 30 hasta Evre 3 ve 2 hasta Evre 4’te bulunmaktaydı. Tip 2 endometrial karsinomlu 7 hasta Evre 1a, 8 hasta Evre 1b, 1 hasta Evre 2’ de ve 15 hasta Evre 3’ de bulunmaktaydı.

Evre için 5 yıllık GS ve 5 yıllık HS analizleri (Tablo 11) gerçekleştirilmiştir. Hem 5 yıllık GS ($p<0,001$) hem de 5 yıllık HS ($p<0,001$) analizleri sonucunda evreler arası sağkalım oranlarında istatistiki açıdan anlamlı farklar tespit edilmiştir. Bu sebeple belirlenen istatistiki farkın hangi evre veya evrelerden kaynaklandığını araştırmak üzere, sağkalım analizleri evreler ikiye bölünmüş ve sonuçlar 5 yıllık GS Tablo 12’de ve 5 yıllık HS Tablo 13’ de detaylandırılmıştır.

Tablo 11. Evre sağkalım ilişkisi

Evre	Hasta Sayısı	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
Evre 1A	184	% 95,6	<0,001	% 92,3	<0,001
Evre 1B	60	% 85,0		% 78,3	
Evre 2	26	% 88,9		% 81,5	
Evre 3A	24	% 82,1		% 78,6	
Evre 3B	-	-		% 0,0	
Evre 3C-1	6	% 50,0		% 40,0	
Evre 3C-2	18	% 66,6		% 41,6	
Evre 4A	1	% 0,0		% 0,0	
Evre 4B	1	% 0,0		% 0,0	
Toplam	320	% 88,9		% 85,0	

Tablo 12. Endometrial kanser alt tiplerinde 5 yıllık Genel Sağkalımın Karşılaştırmaları

EVRE	Evre 1A	Evre 1B	Evre 2	Evre 3A	Evre 3B	Evre 3C	Evre 3C-1	Evre 3C-2	Evre 4A	Evre 4B
Evre 1A		0,002	0,070	0,016	-	0,018	<0,001	0,001	<0,001	0,002
Evre 1B	0,002		0,706	0,952	-	0,348	0,004	0,068	0,045	0,141
Evre 2	0,070	0,706		0,714	-	0,235	0,006	0,026	0,037	0,109
Evre 3A	0,016	0,952	0,714		-	0,436	0,022	0,153	0,060	0,153
Evre 3B	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Evre 3C	0,018	0,348	0,235	0,436	-		0,659	0,808	0,808	0,808
Evre 3C-1	<0,001	0,004	0,006	0,022	-	0,659		0,742	0,982	0,944
Evre 3C-2	0,001	0,068	0,026	0,153	-	0,808	0,742		0,157	0,317
Evre 4A	<0,001	0,045	0,037	0,060	-	0,808	0,982	0,157	-	.
Evre 4B	0,002	0,141	0,109	0,153	-	0,808	0,944	0,317	.	.

*sonuçlar p değeri olarak verilmiştir.

Tablo 13. Endometrial kanser alt tiplerinde 5 yıllık hastalısız sağkalımın karşılaştırmaları

EVRE	Evre 1A	Evre 1B	Evre 2	Evre 3A	Evre 3B	Evre 3C	Evre 3C-1	Evre 3C-2	Evre 4A	Evre 4B
Evre 1A		0,002	0,070	0,016	-	0,018	<0,001	0,001	<0,001	0.002
Evre 1B	0.002		0.706	0.952	-	0.348	0.004	0.068	0.045	0.141
Evre 2	0.070	0.706		0.714	-	0.235	0.006	0.026	0.037	0.109
Evre 3A	0.016	0.952	0.714		-	0.436	0.022	0.153	0.060	0.153
Evre 3B	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Evre 3C	0.018	0.348	0.235	0.436	-		0.659	0.808	0.808	0.808
Evre 3C-1	<0,001	0.004	0.006	0.022	-	0.659		0.742	0.982	0.944
Evre 3C-2	0.001	0.068	0.026	0.153	-	0.808	0.742		0.157	0.317
Evre 4A	0.000	0.045	0.037	0.060	-	0.808	0.982	0.157	-	.
Evre 4B	0.002	0.141	0.109	0.153	-	0.808	0.944	0.317	.	-

*sonuçlar p değeri olarak verilmiştir.

Endometrial kanserdeki bazı risk faktörleri (yaş, gravida, VKİ, CA 125 düzeyi, menopoz süresi) ile evre arasında ilişki olup olmadığı incelendi (Tablo 14). Erken Evre (1-2) grubundaki hastalarda ‘‘Gravida’’ değeri ($p=0,025$), geç Evre (3-4) grubunda ise ‘‘CA 125’’ değerleri ($p < 0,001$) istatistiki açıdan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. Erken Evre hastalarda daha yüksek gravida; ileri Evre hastalarda ise CA 125 düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu.

‘‘Sigara İçme Durumu’’, ‘‘Diyabet varlığı’’ ve ‘‘Aile öyküsü’’ ile Evre arasında ilişki olup olmadığını sınamak adına Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır. Test sonucunda değişkenler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilememiştir. (‘‘Sigara İçme Durumu ($p=0,493$)’’, ‘‘Diyabetes Mellitus varlığı ($p=0,679$)’’ ve ‘‘Aile öyküsü ($p=0,346$)’’)

Tablo 14. Bazı risk faktörlerinin evreyle ilişkisi

Değişken	Evre	n	Sıra ortalaması	U	P
Yaş	Erken Evre (Evre 1 ve 2)	269	153,98	5105,500	0,093
	Geç Evre (Evre 3 ve 4)	45	178,54		
Gravida	Erken Evre (Evre 1 ve 2)	269	162,13	4807,500	0,025*
	Geç Evre (Evre 3 ve 4)	45	129,83		
VKİ	Erken Evre (Evre 1 ve 2)	269	158,90	5675,000	0,503
	Geç Evre (Evre 3 ve 4)	45	149,11		
Ca 125	Erken Evre (Evre 1 ve 2)	204	109,68	1464,500	<0,001*
	Geç Evre (Evre 3 ve 4)	36	181,82		
Menopoz Süresi	Erken Evre (Evre 1 ve 2)	219	126,97	3717,000	0,293
	Geç Evre (Evre 3 ve 4)	38	140,68		

VKİ: Vücut kitle indeksi.

*Mann-Whitney U Test.

60 yaş altı ve üstü hastalar için yapılan hem 5 yıllık GS analizinde (p=0,004) hem de 5 yıllık HS analizinde (p=0,002) 60 yaşın altında olan hastalarda sağkalım oranları yüksek saptanmıştır (Tablo 15). Ayrıca tiplere göre ayrı ayrı bakılan analizde de (Tablo 16) Tip 1 endometrial kanserli 60 yaşın altındaki hastalarda, 60 yaş üzeri olanlara kıyasla 5 yıllık GS (p:0,009) ve 5 yıllık HS (p:0,013) oranları yüksek saptanmıştır. Tip 2 olgularda ise 60 yaş altı ve üzeri hastalar arası anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 15. Endometrium kanserli hastalarda 60 yaşa göre sağkalım ilişkisi

Yaş (60)	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	P
Yaş < 60 (n=171)	% 94,2	0,004	% 90,6	0,002
Yaş ≥ 60 (n=148)	% 84,5		% 78,4	
Toplam (n:319)	% 89,7		% 85,0	

Tablo 16. Endometrial kanser alt tiplerinde 60 yaşa göre sağkalım ilişkisi

	YAŞ (60)	5 YILLIK SAĞKALIM (%)	p	5 YILLIK HASTALIKSIZ SAĞKALIM (%)	p
TİP I	Yaş < 60 (n=157)	95,5%	0,009	93,0%	0,013
	Yaş ≥ 60 (n=122)	86,9%		83,6%	
	Toplam (n:279)	91,8%		88,9%	
TİP II	Yaş < 60 (n=11)	72,7%	0,838	63,6%	0,918
	Yaş ≥ 60 (n=20)	70,0%		65,0%	
	Toplam (n:31)	71,0%		64,5%	
SARKOM	Yaş < 60 (n=3)	100,0%	0,175	66,7%	0,295
	Yaş ≥ 60 (n=6)	50,0%		16,7%	
	Toplam (n:9)	66,7%		33,3%	

Tip 1 endometrial kanserli hastalarda bakılan grade-5 yıllık HS analizinde gradeler arası istatistikî fark saptanmış olup ($p < 0,001$), daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farktan sorumlu grubun grade III olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, incelenen hasta grubu için grade III'teki hastalarda 5 yıllık HS oranı, istatistikî olarak anlamlı şekilde diğer gradelere göre daha düşüktür (Tablo 17).

Tablo 17. Grade – sağkalım ilişkisi

GRADE	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastaliksiz Sağkalım (%)	p
Grade I (n=176)	% 91,5	0,051	% 89,2	<0,001
Grade II (n=78)	% 90,9		% 87,5	
Grade III (n=26)	% 81,1		% 67,9	
Toplam (n:280)	% 89,6		% 85,2	

Tüm hasta grubunda grade ile yaş ilişkisini incelemek amacıyla yapılan Ki-kare testi (Tablo 18) sonucuna göre 60 yaş üstündeki hastalarda Grade III kanserli olgular daha fazla görülmektedir ($p:0,039$).

Tablo 18. Endometrial kanserli olgularda grade – yaş kıyaslaması

			YAŞ (60)		TOPLAM	x ²	p
			YAŞ<60	YAŞ≥60			
GRADE	GRADE I	Kişi sayısı	104	72	176	6,512	0,039
		Satır yüzdesi	59,1%	40,9%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	61,2%	49,0%	55,5%		
		Toplam	32,8%	22,7%	55,5%		
	GRADE II	Kişi sayısı	45	43	88		
		Satır yüzdesi	51,1%	48,9%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	26,5%	29,3%	27,8%		
		Toplam	14,2%	13,6%	27,8%		
	GRADE III	Kişi sayısı	21	32	53		
		Satır yüzdesi	39,6%	60,4%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	12,4%	21,8%	16,7%		
		Toplam	6,6%	10,1%	16,7%		
	TOPLAM	Kişi sayısı	170	147	317		
		Satır yüzdesi	53,6%	46,4%	100,0%		
		Sütun Yüzdesi	100,0%	100,0%	100,0%		
		Toplam	53,6%	46,4%	100,0%		

Myometrial invazyonu 1/2'den fazla olan hastalarda 5 yıllık GS ($p<0,001$) ve 5 yıllık HS ($p<0,001$) oranı, 1/2'den az invazyonu olan hastalara göre, anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (Tablo 19). Ayrıca tiplere göre ayrı ayrı bakılan analizde de (Tablo 20) Tip 1 endometrial kanserli myometrial invazyonu 1/2'den fazla olan olgularda hem 5 yıllık GS ($p<0,001$) hemde 5 yıllık HS ($p<0,001$) oranları daha düşük izlenmiştir. Yine Tip 2 endometrial kanserli olgularda da myometrial invazyonu fazla olan grupta 5 yıllık GS ($p=0,018$) ve HS ($p=0,022$) oranları anlamlı olarak düşük izlenmiştir.

Tablo 19. Myometrial invazyon – sağkalım ilişkisi

Myometrial İnvazyon	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	P
1/2'den az invazyon (n=211)	% 96,2	<0,001	% 91,9	<0,001
1/2'den fazla invazyon (n=108)	% 76,6		% 71,0	
Toplam (n=319)	% 89,6		% 84,9	

Tablo 20. Endometrial kanser alt tiplerinde myometrial invazyon - sağkalım ilişkisi

	Myometrial İnvazyon	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	1/2'den az invazyon (n=193)	96,4%	<0,001	93,8%	<0,001
	1/2'den fazla invazyon(n=85)	81,2%		77,6%	
	Toplam (n=279)	91,7%		88,8%	
TİP II	1/2'den az invazyon (n=14)	92,9%	0,018	85,7%	0,022
	1/2'den fazla invazyon (n=17)	52,9%		47,1%	
	Toplam (n=31)	71,0%		64,5%	
SARKOM	1/2'den az invazyon (n=4)	100,0%	0,078	25,0%	0,461
	1/2'den fazla invazyon (n=5)	40,0%		40,0%	
	Toplam (n=9)	66,7%		33,3%	

Batın yıkama sıvısında malign sitolojiye sahip hastalarda 5 yıllık GS ($p<0.001$) ve 5 yıllık HS ($p<0.001$) oranı, anlamlı şekilde diğer benign sitolojiye sahip hastalara göre daha düşük izlenmiştir (Tablo 21). Ayrıca alt tiplere göre yeniden yapılan analizde de (Tablo 22) Tip 1 endometrial kanserli malign sitolojiye sahip hastalarda 5 yıllık GS ($p<0,001$) ve 5 yıllık HS ($p=0,018$) oranları anlamlı bir biçimde düşük izlenmiştir. Yine Tip 2 endometrial kanserli malign sitolojiye sahip hastalarda 5 yıllık GS ($p<0,001$) ve HS ($p<0,001$) oranları ileri derecede anlamlı bir biçimde düşük izlenmiştir.

Tablo 21. Peritoneal sitoloji – sağkalım ilişkisi

Peritoneal Sitoloji	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	P
Benign Sitoloji (n=292)	% 92,8	<0,001	% 88,0	<0,001
Malign Sitoloji (n=27)	% 57,1		% 53,6	
Toplam (n=319)	% 89,7		% 85,0	

Tablo 22. Endometrial kanser alt tiplerinde peritoneal sitoloji - sağkalım ilişkisi

	Peritoneal Sitoloji	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	Benign Sitoloji (n=265)	93,2%	<0,001	89,8%	0,018
	Malign Sitoloji (n=14)	64,3%		71,4%	
	Toplam (n=279)	91,8%		88,9%	
TİP II	Benign Sitoloji (n=21)	90,5%	<0,001	85,7%	<0,001
	Malign Sitoloji (n=10)	30,0%		20,0%	
	Toplam (n=31)	71,0%		64,5%	
SARKOM	Benign Sitoloji (n=6)	83,3%	0,149	16,7%	0,148
	Malign Sitoloji (n=3)	33,3%		66,7%	
	Toplam (n=9)	66,7%		33,3%	

Hastalarımızdan operasyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayılarına baktığımızda en az çıkarılan lenf nodu sayısı 7, en fazla çıkarılan lenf nodu sayısı 101, ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı ise 31,8 olarak tespit edilmiştir.

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalarda yapılan 5 yıllık GS ve 5 yıllık HS analizi (Tablo 23) sonuçlarına göre hem 5 yıllık GS analizinde (p=0,002) hem de 5 yıllık HS analizinde (p<0,001) Pelvik ve paraaortik metastaz bölgeleri arası istatistiki fark saptanmış olup daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farktan sorumlu grubun metastaz olmayan grup olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, incelenen hasta grubu için metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık GS ve 5 yıllık HS oranı, anlamlı şekilde lenf nodu metastazı olan hastalara göre daha

yüksektir. Ayrıca alt tiplere göre yeniden yapılan analizde de (Tablo 24) Tip 1 endometrial kanserli lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hem 5 yıllık GS ($p<0,001$) hemde 5 yıllık HS ($p=0,045$) oranları yüksek bulunmuştur. Tip 2 endometrial kanserli lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise 5 yıllık HS ($p=0,017$) oranları yüksek bulunmuştur.

Tablo 23. Pelvik, paraaortik metastaz - sağkalım ilişkisi

Pelvik ve Paraaortik Metastaz	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
Metastaz yok (n=288)	% 91,7	0,002	% 87,2	<0,001
Pelvik Metastaz (n=12)	% 77,8		% 72,2	
Paraaortik Metastaz (n=18)	% 58,3		% 50,0	
Toplam (n=318)	% 89,6		% 84,9	

Tablo 24. Endometrial kanser alt tiplerinde pelvik, paraaortik metastaz - sağkalım ilişkisi

	Pelvik ve Paraaortik Metastaz	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP 1	Metastaz yok (n=259)	93,1%	<0,001	90,0%	0,045
	Pelvik Metastaz (n=6)	84,6%		64,7%	
	Paraaortik Metastaz (n=13)	76,9%		50,0%	
	Toplam (n=278)	91,7%		88,8%	
TİP 2	Metastaz yok (n=21)	81,0%	0,183	76,2%	0,017
	Pelvik Metastaz (n=5)	60,0%		40,0%	
	Paraaortik Metastaz (n=5)	40,0%		20,0%	
	Toplam (n=31)	71,0%		64,5%	
SARKOM	Metastaz yok (n=8)	75,0%	0,280	25,00	0,271
	Pelvik Metastaz (n=1)	0,0%		100,00	
	Paraaortik Metastaz	-		-	
	Toplam (n=9)	66,7%		33,30	

Servikal tutulumu olan hastalarda hem 5 yıllık GS ($p=0,034$) hem de 5 yıllık HS ($p=0,035$) oranları anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 25).

Alt tiplere göre yeniden yapılan analizde ise Tip 1 endometrial kanserli servikal tutulumu olan hastalarda 5 yıllık HS ($p=0,030$) oranları anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 26).

Tablo 25. Servikal tutulum –sağkalım ilişkisi

Serviks Tutulumu	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
Tutulum Yok (n=272)	% 91,2	0,034	% 86,8	0,035
Tutulum Var (n=47)	% 81,3		% 75,0	
Toplam (n=319)	% 89,7		% 85,0	

Tablo 26. Endometrial kanser alt tiplerinde Servikal tutulum - sağkalım ilişkisi

	Serviks Tutulumu	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	Tutulum Yok (n=241)	92,9%	0,062	90,5%	0,030
	Tutulum Var (n=38)	84,2%		78,9%	
	Toplam (n=279)	91,8%		88,9%	
TİP II	Tutulum Yok (n=23)	73,9%	0,541	69,6%	0,385
	Tutulum Var (n=8)	62,5%		50,0%	
	Toplam (n=31)	71,0%		64,5%	
SARKOM	Tutulum Yok (n=8)	75,0%	0,280	25,0%	0,271
	Tutulum Var (n=1)	0,0%		100,0%	
	Toplam (n=9)	66,7%		33,3%	

CA 125 düzeyi 35'in üstünde olan hastalarda 5 yıllık GS ($p<0,001$) ve 5 yıllık HS ($p<0,001$) oranı, anlamlı şekilde CA 125 düzeyi 35'in altında olan hastalara göre daha düşük izlenmiştir (Tablo 27). Ayrıca alt tiplere göre yeniden yapılan incelemede de (Tablo 28) Tip 1

endometrial kanserli CA 125 değeri 35'in üstünde olan hastalarda hem 5 yıllık GS (p:0,001) hemde 5 yıllık HS (p=0,012) oranlari anlamlı biçimde düşük izlenmiştir.

Tablo 27. CA 125 değeri - sağkalım ilişkisi

CA 125	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
CA 125 < 35 IU/ml (n=204)	% 93,6	<0,001	% 89,2	<0,001
CA 125 ≥ 35 IU/ml (n=40)	% 72,5		% 65,0	
Toplam (n=244)	% 90,2		% 85,2	

Tablo 28. Endometrial kanser alt tiplerinde CA-125 değeri - sağkalım ilişkisi

	CA 125	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	CA 125 < 35 (n=188)	94,7%	0,001	91,5%	0,012
	CA 125 ≥ 35 (n=25)	76,0%		76,0%	
	Toplam (n=213)	92,5%		89,7%	
TİP II	CA 125 < 35 (n=11)	81,8%	0,270	72,7%	0,283
	CA 125 ≥ 35 (n=12)	58,3%		50,0%	
	Toplam (n=23)	69,6%		60,9%	
SARKOM	CA 125 < 35 (n=5)	80,0%	0,216	40,0%	0,841
	CA 125 ≥ 35 (n=3)	33,3%		33,3%	
	Toplam (n=8)	62,5%		37,5%	

Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda olmayanlara göre hem 5 yıllık GS (p=0,012) hemde 5 yıllık HS (p<0,001) oranlari anlamlı bir biçimde düşük izlenmiştir (Tablo 29). Ayrıca alt tiplere göre ayrıca bakılan analizde de (Tablo 30) Tip 1 endometrial kanser ve sarkomlar için invazyonu olan hastalarda 5 yıllık GS (sırasıyla p=0,044, p=0,018) oranları düşük izlenmiştir.

Tablo 29. Lenfovasküler invazyon – sağkalım ilişkisi

LENFOVASKÜLER İNVAZYON	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
İnvazyon Yok (n=249)	% 92,8	0,012	% 88,8	0,001
İnvazyon Var (n=64)	% 71,8		% 69,2	
Toplam (n=313)	% 89,7		% 85,0	

Tablo 30. Endometrial kanser alt tiplerinde lenfovasküler invazyon sağkalım ilişkisi

LENFOVASKÜLER İNVAZYON	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	İnvazyon Yok (n=231)	93,5%	90,5%	0,090
	İnvazyon Var (n=48)	81,5%	77,8%	
	Toplam (n=279)	91,8%	88,9%	
TİP II	İnvazyon Yok (n=14)	85,7%	78,6%	0,380
	İnvazyon Var (n=11)	54,5%	54,5%	
	Toplam (n=25)	71,0%	64,5%	
SARKOM	İnvazyon Yok (n=4)	75,0%	25,0%	0,931
	İnvazyon Var (n=5)	0,0%	0,0%	
	Toplam (n=9)	66,7%	33,3%	

Tümör çapı 2 cm altı ve üstündeki hastalarda hem 5 yıllık GS analizinde hem de 5 yıllık HS analizinde istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 31). Alt tiplere göre ayrı bakılan analizde ise (Tablo 32) Tip 2 endometrial kanserli tm çapı 2 cm'den büyük hastalarda hem 5 yıllık GS (p=0,02) hemde 5 yıllık HS (p=0,032) oranları anlamlı bir şekilde düşük izlenmiştir.

Tablo 31. Tümör çapı – sağkalım ilişkisi

TÜMÖR ÇAPI	5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
Tm Çapı < 2 cm (n=69)	% 89,2	0,986	% 89,2	0,234
Tm Çapı ≥ 2 cm (n=222)	% 89,3		% 83,6	
Toplam (n=291)	% 89,3		% 84,8	

Tablo 32. Endometrial kanser alt tiplerinde tümör çapı – sağkalım ilişkisi

TÜMÖR ÇAPI		5 Yıllık Sağkalım (%)	p	5 Yıllık Hastalısız Sağkalım (%)	p
TİP I	Tm Çapı < 2 cm (n=62)	93,5%	0,486	93,5%	0,138
	Tm Çapı ≥ 2 cm (n=195)	90,8%		86,7%	
	Toplam (n=257)	91,4%		88,3%	
TİP II	Tm Çapı < 2 cm (n=7)	82,5%	0,002	78,3%	0,031
	Tm Çapı ≥ 2 cm (n=20)	78,3%		73,9%	
	Toplam (n=27)	69,2%		65,4%	
SARKOMLAR	Tm Çapı < 2 cm	-	-	-	-
	Tm Çapı ≥ 2 cm (n=7)	57,1%		28,6%	
	Toplam (n=7)	57,1%		28,6%	

Hastalarımızda peroperatif komplikasyon olarak en çok damar yaralanması, post-operatif komplikasyon olarak en çok herni ve yara yeri enfeksiyonu saptandı. Post-operatif ve peroperatif komplikasyonlar Tablo 33’de özetlenmiştir.

Tablo 33. Hastalarımızda Peroperatif ve Postoperatif komplikasyonlar

Peroperatif Komplikasyon	Yok	313	97,9
	Damar Yaralanması	5	1,5
	İleal Perforasyon	1	0,3
	Kolon Perforasyonu	1	0,3
	Mesane Laserasyonu	1	0,3
	Üreter Yaralanması	1	0,3
Postoperatif Komplikasyon	Yok	290	90,8
	Bacakta Ödem	1	0,3
	Derin ven trombozu	5	1,2
	İnsizyonel herni	10	3,1
	Lenfosel	7	2,0
	Plevral Efüzyon	1	0,3
	Rektovajinal Fistül	1	0,3
	Vezikovajinal Fistül	1	0,3
	Yara Yeri Enfeksiyonu	5	1,5

TARTIŞMA

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Endometrium kanserinde adjuvan tedavinin ve operasyon şeklinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin önemi tartışmasızdır. Tip 1, Tip 2 ve sarkomlar olmak üzere 3 gruba ayırdığımız çalışmamızda değerlendirmeye alınan prognostik faktörlerin (yaş, evre, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, pelvik-paraaortik metastaz, histolojik tip, peritoneal sitoloji, tm çapı, serviks tutulumu, CA 125) sağkalımı önemli ölçüde etkilediği izlendi. Endometrium kanserinin artan obezite ile birlikte her geçen gün görülme sıklığı artmaktadır. En çok postmenopozal kadınlarda görülür. 40 yaşın altında görülme oranı % 5'in altındadır. Ortalama 60 yaşında görülür (61). Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde ortalama yaş 58 olarak bulunmuştur, 40 yaşın altında sadece 2 vaka görülmüştür.

Endometrium kanserinin gerçek nedeni bilinmemekle birlikte karşılanmamış östrojene maruziyet ana sebep olarak görülmektedir. Geç menopoza, erken menarş, nulliparite, obezite riski arttırmaktadır. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda risk 2,5 kat artmaktadır. Benzer şekilde nulliparlarda da risk artmaktadır. Endometrium kanserli hastaların % 25-30'u nullipardır. Parazzini ve ark. (62) nullipariteye ikincil olarak oluşan uzun süreli östrojen stimülasyonunun Tip 1 endometrioid adenokarsinom gelişme riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Hastanın gebelik geçirmesi miada ulaşmasından bağımsız olarak endometrial kanser riskini azaltmaktadır (63). Çalışmamızda ortalama menopoza yaşı 49, medyan gravida değeri 3 olarak bulunmuştur. Toplam 28 (%9) hasta nullipardı ve ayrıca erken evre grubunda gravida sayısı daha yüksek bulunmuştur. Sigara pek çok kanserin aksine endometrium kanserinde koruyucu olabilir. Bunun sebebi sigaranın antiöstrojenik özelliği, düşük vücut ağırlığı sağlaması ve erken menopoza olabileceği iddia edilmiştir. Nicholas ve ark. (64) 490

endometrial kanserli olguda hastaların %11'inde sigara kullanımı olduğunu fakat sigara kullanımı ile sağkalım arasında ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da 10 (%3,1) hastada sigara kullanım öyküsü vardı.

Diabetes mellitus varlığı endometrium kanseri göreceli riskini 2,7 kat, nulliparite 2 kat artırmaktadır (65). Tip 2 diabetes mellitus ve erken menarş endometrial kanser riskini artırmaktadır. Nitekim çalışmamızda da 65 hastada (%20,3) diabet varlığı saptanmıştır. Hipertansiyon ile endometrial kanseri arasında epidemiyolojik bir ilişki gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada hipertansiyonun diyabet gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir (10). Endometrium kanseri olan hastaların %25-60'ında hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızdaki hastaların %52'sinin özgeçmişinde hipertansiyon varlığı tespit edildi. Nicholas ve ark. (64) 490 hasta içeren çalışmasında hastaların %26'sında diabetes mellitus, %47'sinde hipertansiyon olduğunu belirtmiştir. Bulgularımız endometrial kanser ile hipertansiyon ve diabet birlikteliğini göstermekle beraber neden sonuç ilişkisini ortaya koymamaktadır.

Endometrial kanserli olguların büyük bir bölümü (% 66-80) tanı aldığı sırada erken evrededir ve uterus korpusuna sınırlıdır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada olguların genellikle %76 Evre 1'de, % 11 Evre 2'de, % 18 Evre 3'te ve %5 Evre 4'te olduğu bildirilmiştir (67). Yine Sorosky ve ark. (68)'nin yaptığı çalışmada hastaların %72'si tanı anında Evre 1 olarak tespit edilmiştir. Olgularımızın % 76,2'si Evre 1'de yer alırken, % 8,1'si Evre 2, % 15'i Evre 3 ve % 0,6'sı Evre 4'te yer aldığı saptandı. Hastalarımızın çoğu (%90,6) vajinal kanama semptomuyla erken dönemde tanı aldı. Bulgularımız endometrial kanserinin genellikle erken evrede tanı aldığını destekler niteliktedir.

Literatürde genç ve ileri yaş populasyon arasında histopatolojik açıdan önemli farklar bulunmuştur. Lachance ve ark. (60) 396 endometrial kanserli hastanın % 38'inin 65 yaş üstü hastalardan oluştuğunu saptamışlardır. Bu grupta Tip 2 endometrial kansere daha fazla rastlanmıştır. Aynı tümör tipinde ileri yaşta daha yüksek histolojik derece ve daha derin myometrial invazyon saptanmıştır. Lenf nodu metastazı açısından yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada 75 yaş üstü hastalar gruplandığında hastaların % 88'inde histolojik grade 2 ve 3 olarak bulunmuştur. Citron ve ark. (69) 75 yaş ve üzeri olgularda daha fazla myometrial invazyon ve daha yüksek grade saptamışlardır. Farley ve ark. (70) 328 endometrioid tip endometrial kanserli olguyu 50 yaş altı ve üstü gruplar şeklinde incelediğinde evre ve grade açısından iki grup arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Zusterzeel ve ark. (71) 295 hastalık çalışmasında yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Rauh-Hain ve ark. (59) yaşın mortaliteyi etkileyen bağımsız bir değişken olduğunu göstermişler, 60

yaş altı ve üstü, genel ve HS'a bakıldığında, tüm evrelerde belirgin anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. En belirgin farkı ise Evre 4'te izlemişlerdir. Evre 4 olgularda 5 yıllık GS 60 yaş altı için %72,9 iken, 60 yaş üstü için %16,2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalar yaş faktörünün bağımsız prognostik faktör olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda Tip 1 endometrial kanser 60 yaş altı grupta istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha fazla görüldü. 60 yaş altı grupta 5 yıllık GS ve HS oranlarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Yine alt tiplere ayrılmış olarak bakılan sağkalım analizinde Tip 1 endometrial kanserde 60 yaş altı grupta 5 yıllık GS ve HS oranlarının daha yüksek olduğu saptandı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Tip 2 endometrial kanserde ve sarkomlarda yaş-sağkalım ilişkisi istatistiki olarak anlamlı çıkmadı. Anlamsız çıkmasının nedeninin Tip 2 ve sarkomlarda 60 yaş altındaki hasta sayısının göreceli olarak az olmasına bağlamaktayız. Yine çalışma sonuçlarımızda incelenen yaş-grade incelemesinde anlamlı sonuçlar elde edildi. 60 yaş üstü hastalarda grade 3 endometrial kanser daha fazla görüldü. 60 yaş üstü hastaların daha ileri evre olup olmadığını kıyasladığımızda ise anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Bulgularımız yaşın prognostik bir faktör olduğunu göstermektedir. Ancak 60 yaş üstü hastalarda grade'in daha yüksek olması ve daha agresif seyirli Tip 2 endometrial kanser ve sarkomların daha fazla görülmesinden dolayı bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı tartışmalı bulunmuştur.

Evre, endometrium kanserlerinde sağ kalımı etkileyen en önemli parametredir (72, 73). Evreye göre 5 yıllık GS oranları "AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)"e göre Evre 1A'da %89,6, Evre 1B'de %77,6, Evre 2'de %73,5, Evre 3A'da %56,3, Evre 3B'de %36,2, Evre 3C1'de %57, Evre 3C2'de %49,4, Evre 4A'da %22 ve Evre 4B'de %21,1 olarak bildirilmiştir. Evre ilerledikçe sağkalımın azaldığı da başka verilerle desteklenmiştir (30). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi ve evre ilerledikçe hem 5 yıllık sağkalım hemde 5 yıllık HS süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı.

Tip 2 endometrial kanserler oldukça agresif seyirlidir. Tanı anında yaklaşık yarısı ileri evrededir. Erken evre hastalarda 5 yıllık GS %80 iken ileri evre hastalarda bu oran %40 'dır (59). Şeffaf hücreli tümörler ve seröz tümörler daha agresif davranışa ve kötü prognoza sahiptirler. Endometrioid morfolojide grade 3 olan tümörlerde morfolojide %10'un altında seröz komponent olmasının saf endometrioid grade 3 tümörlere kıyasla daha kötü prognozu olacağı vurgulanmıştır (74). Sarkomlar uterin tümörlerin %1-3'ünü oluşturmaktadır, prognozları tanı anındaki evrelerine bağlı olmaksızın oldukça kötüdür ve sürveleri %50'den azdır. Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranları Tip 1 %92,1, Tip 2 %71,0, sarkomlarda ise %77,8 iken bu oranlar 5 yıllık HS analizinde Tip 1 için %88,9, Tip 2 için %64,5, sarkomlar için ise %33,3 olarak saptanmıştır. Hem 5 yıllık GS analizinde hem de 5 yıllık HS analizinde

histolojik tipler arası istatistiki fark saptanmış olup daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farktan sorumlu grubun Tip 1 grubu olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, incelenen hasta grubu için Tip 1 histolojik tipine sahip tümörlü hasta grubunda 5 yıllık genel ve 5 yıllık HS oranı, istatistiki olarak anlamlı şekilde diğer tiplerdeki tümöre sahip hastalara göre daha yüksektir denilebilmektedir.

Endometrium kanserli hastaların % 11-33,9'unda CA 125 değerleri 35 IU/ml'den yüksek saptanmıştır (75). Ayrıca endometrium kanserinde preoperatif artmış CA 125 düzeylerinin, ileri evre hastalık, yüksek grade, derin myometrial invazyon, lenf nodu metastazı, kötü prognoz ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (76). Hsieh ve ark. (77) yüksek CA 125 seviyelerinin lenf nodu metastazıyla ilişkisini göstermişlerdir. 40 IU/ml'nin üzerindeki CA 125 düzeylerinin, endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde pelvik ve paraaortik lenfadenektomi için endikasyon olarak alınabileceği sonucuna varmışlardır. CA 125 değeri >40 IU/ml olmasının lenf nodu metastazı açısından duyarlılığı %78-81 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda yüksek CA 125 değerlerinin (>35 IU/ml) Evre 3 ve 4'te anlamlı bir şekilde birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda yüksek CA 125 değerlerinde hem 5 yıllık GS hemde 5 yıllık HS oranlarının anlamlı olarak azaldığını görmekteyiz. Bulgularımıza göre CA 125 değerinin 35 IU/ml' den fazla olması kötü prognozu, ileri evreyi ve düşük sağkalımı göstermektedir. Ayrıca Tip 2 endometrial kanserli hastalarda anlamlı sonuçlara ulaşılamadı. Anlamsız çıkmasının nedeninin Tip 2 endometrial kanserli nispeten az hasta olmasına bağlamaktayız.

FIGO evreleme sistemi serviks kanserinin aksine, endometrium kanseri evrelemesinde tm boyutlarını içermemektedir. Bununla birlikte, histerektomi spesmeninde izlenen büyük makroskopik tm çapı, endometrium kanserinde kötü prognoz ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (78). Doll ve ark. (79) 208 endometrial kanserli hastada tm çapı 2 cm'den büyük olanlarda anlamlı olarak pelvik lenf nodu tutulumu olduğunu saptamışlardır ancak rekürrens ile ilişki tespit etmemişlerdir. Canlorbe ve ark. (24) 2016 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada erken evre endometrium kanseri tanısı almış ve cerrahi olarak tedavi edilmiş 633 hastayı incelemişlerdir. Düşük riskli endometrium kanseri olanlarda tm boyutunun lenf nodu metastazı ve HS ile belirgin ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Düşük riskli endometrium kanseri olan olgularda tm boyutu $\geq 3,5$ cm eşik değeri alındığında lenf nodu metastazında artış ve HS'da azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Shah ve ark. (78) 345 endometrium kanseri hastasını incelemişler ve tm boyutu arttıkça lenf nodu metastazı riskinin arttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte lenf nodu metastazının; tm boyutu <2cm olanlarda %6,3, ≥ 2 cm

olanlarda %26,3 olduğunu ortaya koymuşlardır. Çok değişkenli analizde ise tümör boyutunun nüksü öngörmede anlamlı bir faktör olmadığı sonucuna varmışlardır. Sadece ≥ 8 cm tümörlerde iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada tümör boyutunun ekstrasuterin hastalıkla ilişkisi olduğu, fakat rekürrensi ve ekstrasuterin hastalık olasılığını öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. Taner ve ark. (61) tm çapı büyüklüğü 4 cm referans alınarak bakıldığında pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazında belirleyici olduğunu izlerken, 2 cm altı ve üzeri alınarak bakıldığında lenf nodu metastazı açısından belirleyici olmadığını izlemişlerdir. Ytre-Hauge ve ark. (80) 2015 yılında yaptıkları çalışmada preoperatif çekilen manyetik rezonanstaki tümörün anteroposterior çapının >2 cm ve kariokaudal çapının >4 cm olmasının kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Mahdi ve ark. (81) erken evre endometrium kanserli hastalarda tm çapı 2 cm üstünde olduğunda lenf nodu metastazı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur. Ancak tm çapı 5 cm üzerinde olduğunda sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda tm çapı 2 cm altında olanlarla üstünde olanlar arasında sağkalım açısından istatistiksel fark saptanmadı. Anlamsız çıkmasının nedeninin çalışmamızda eşik değer olarak 2 cm almamızdan kaynaklandığını, eşik değeri artırdığımızda anlamlı olacağı kanaatindeyiz. Yapılan çalışmalar ışığında tm çapı bir prognostik faktördür fakat eşik değer olarak alınması gereken tm çapı çalışmamızda tartışmalı olarak bulunmuştur.

Briet ve ark. (82) , 609 endometrial adenokanser vakasını düşük ve yüksek risk gruplarına ayırarak lenfovasküler alan invazyonu ve rekürrens ilişkisi açısından değerlendirmişlerdir. Yapılan çok değişkenli analizde lenfovasküler alan invazyonu varlığında rekürrens gelişme ihtimalinin 2,6 kat arttığı, endometrium kanserinin bütün evrelerinde lenfovasküler alan invazyonu varlığının rekürrensi öngörmede ve nodal metastaz riskini belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Cheewakriangkrai ve ark. (83) 190 vaka üzerinde yaptıkları multivaryant analizde histolojik grade ve lenfovasküler invazyonun rekürrens gelişimini öngörmede bağımsız prognostik faktörler olduğu sonucuna varmışlardır. Bir başka araştırmada Evre 1 endometrioid adenokanser vakalarında lenfovasküler invazyon ile rekürrens arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (84). Yine 303 vaka içeren bir çalışmada lenfovasküler alan invazyonu olan ile olmayan grup arasında sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır (85). Lenfovasküler invazyonun özellikle lenf nodu tutulumunu öngörmede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (86). 2016 yılında yayınlanan bir başka çalışmada da lenfovasküler invazyonun evre, grade ve myometrial invazyona göre daha zayıf bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (87). Çalışmamızda lenfovasküler tutulumu olmayan gruba göre lenfovasküler tutulumu olan olguların ortalama 5 yıllık GS ve 5

yıllık HS oranları anlamlı olarak daha düşüktü. Başka bir ifade ile lenfovasküler tutulumu olmayanların prognozunun daha iyi olduğu görüldü.

Pozitif peritoneal sitoloji 1988'de FIGO evreleme sistemi içerisinde yer alırken, 2009 yılında evreleme sisteminden çıkarılmıştır. Pozitif peritoneal sitoloji lenf nodu metastazı, derin myometrial invazyon, yüksek tm grade'i ve adneks metastazı ile ilişkilidir (73). Mariani ve ark. (88) endometrium kanserinde lenf nodu yayılımı için; peritoneal sitolojide malign hücre görülmesinin belirleyici olduğunu göstermişlerdir. Takeshima ve ark. (89) 534 hastada peritoneal yıkama ile prognoz ilişkisini değerlendirmiş ve diğer kötü prognostik faktörlerin olmadığı durumlarda periton sitolojisinin nüks ve genel sağ kalımı tek başına etkilemeyeceğini belirtmişlerdir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada pozitif periton sitolojisinin lenf nodu metastazının bağımsız belirleyicisi olduğu bulunmuştur (90). Lee ve ark. (32) 2016 yılında yayınladıkları çalışmada malign sitolojiye sahip hastalarda 5 yıllık GS'nin azaldığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda malign peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunda hem 5 yıllık GS hemde 5 yıllık HS oranları istatistiki olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bulgularımız pozitif peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunun klinik gidişinin daha kötü olduğunu düşündürmektedir; ancak bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını açıklayamamaktadır.

Myometrium invazyonu % 50'den az olanlarda sağkalım %65 iken % 50'den fazla invazyon olanlarda %54.8 olarak hesaplanmıştır (27). Diğer taraftan pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazları, tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik derecesi ile doğru orantılı olduğu ileri sürülmüştür (91). Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanan 834 hastada yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı açısından tümör grade ve myometrial invazyon derinliğinin belirleyici olduğu gösterilmiştir (92). Başka araştırmacılar myometrial invazyonunun lenf nodu metastazı açısından yüksek prediktif değere sahip olduğunu ve sağkalımı anlamlı bir şekilde azalttığını saptamışlardır (44). 2014 yılında yapılan histolojik grup açısından çeşitliliğin fazla olduğu çalışmada paraaortik lenf nodu metastazının myometrial invazyon derinliği ile ilişkili olduğu izlenmiştir (53). Yine myometrial invazyon derinliğinin lenf nodu metastazıyla doğru orantılı olduğu başka yazarlarca desteklenmiştir (93). Çalışmamızda %50'den fazla myometrial invazyonun hem 5 yıllık GS hemde 5 yıllık HS oranlarını anlamlı bir şekilde azalttığı saptanmıştır.

Alt uterin segment tutulumunun prognoz ve rekürrens ile olan ilişkisini inceleyen 481 vakalık bir seride alt uterin segment tutulumu saptanan 223 vakada HS ve toplam sağkalım oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (94). Multivaryant analizde ise alt uterin segment tutulumu varlığında rekürrens ve mortalite oranlarında anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir. Gerner ve ark. (95) 769 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada servikal tutulum olanlarda daha

yüksek oranda rekürrens ve düşük sağkalım saptamışlardır. Bizim çalışmamızda servikal tutulumu olanlarda anlamlı bir şekilde hem 5 yıllık GS hemde 5 yıllık HS oranları düşük saptandı.

Geniş bir seride yüksek histolojik grade olan olgularda rekürrens oranının daha fazla olduğu ve bu hastalarda hem GS hem de HS oranlarının anlamlı bir şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır (96). Gayar ve ark. (97) 2014 yılında yaptığı 949 erken evre endometrial kanserli hastada, FIGO grade 3 histolojiye sahip olanların yüksek rekürrens ve düşük sağkalımla birlikteliğini göstermişlerdir. Grade 3 endometrial kanserli hastalarda nüks gelişme riski, grade 1 ve 2' den 5 kat daha fazladır. 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grade 1'de %92, grade 2'de %86 iken, grade 3'de %64'tür (98). Bizim çalışmamızda 5 yıllık HS sonuçları grade 1 için %89,2, grade 2 için %87,5, grade 3 için %67,9 çıkmıştır. 5 yıllık HS analizinde gradeler arası istatistiki fark saptanmış olup, daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu farktan sorumlu grubun Grade 3 olduğu belirlenmiştir.

Endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden birisidir (99). Lenf nodu pozitifliği olan hastalarda 5 yıllık GS oranları %60-84, 5 yıllık HS oranları %34-81 arasına bulunmuştur (100, 101). Medel ve ark. (102) aynı risk faktörüne sahip olan hastaları lenf nodu tutulumu olup olmadığına göre ayırmış ve lenf nodu tutulumu olanlarda 5 yıllık sağkalımın daha az olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda sağkalım oranları 5 yıllık GS için metastaz olmayanlarda %91,7, pelvik metastazda %77,8, paraaortik metastaz ise %58,3 olarak bulundu. Hem 5 yıllık GS analizinde hem de 5 yıllık HS analizinde pelvik ve paraaortik metastaz bölgeleri arası anlamlı fark saptanmış olup daha sonra yapılan analizde metastaz olmayan hasta grubun sağkalım sürelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, 320 endometrial kanserli hastanın alındığı prognostik faktörlerin incelendiği retrospektif çalışmamızda yaş, evre, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, servikal tutulum, periton sitolojisi ve CA 125 düzeyi bazı histolojik tiplerde genel ve hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı etkiler göstermiştir. Çalışmamızın retrospektif oluşu, dosya verilerinin kullanılmış olması, hastaların bazı verilerine ulaşılamamış olması zayıf yönlerini oluşturmakla beraber tek merkezin sonuçlarını yansıtması, geniş bir serinin incelenmiş olması da güçlü yönleridir. Endometrium kanserinde prognostik faktörlerin incelendiği birçok araştırma olmasına rağmen bizim çalışmamızın ülkemizin verilerinin ortaya konmasına katkı sağladığı düşüncesindeyiz. Çalışmamızda incelenen parametrelerin birçoğu literatürdeki benzer çalışmalarla paralel bulgular ortaya koymasına karşın CA 125 ve tümör çapı gibi bazı değişkenler mevcut kaynaklardan farklılık arz etmiştir.

SONUÇLAR

Ocak 2005 – Aralık 2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Bölümünde endometrium kanseri nedeniyle opere olmuş hastalardaki prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladığımız retrospektif çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaştık:

1. Endometrial kanser yüksek oranda (%90) vajinal kanama semptomuyla erken evrede (%76,2 Evre 1) tanı almıştır.
2. Uterin kanserler içerisinde Tip 1 endometrial kanser (%87,5) en yüksek oranda görüldü.
3. Tip 1 endometrial kanserlerin prognozunun diğer tiplere oranla daha iyi prognoza sahip olduğu izlendi.
4. Endometrial kanserin obezite, hipertansiyon ve diyabetle yüksek birliktelik gösterdiği görüldü.
5. Evrenin sağkalımı etkileyen mutlak prognostik faktör olduğu görüldü.
6. Myometrial invazyon, periton sitolojisi, lenfovasküler invazyon, servikal tutulum, lenf nodu metastazının ve histolojik tipin sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu saptandı.
7. Tip 1 endometrial kanserlerde bakılan grade derecesinin prognostik faktör olduğu özellikle grade 3'ün sağkalımı etkilediği bulundu.
8. 60 yaş üstü hastalarda grade 3 tümörler anlamlı olarak daha fazla izlendi
9. CA 125 değerinin 35 IU/ml'den fazla olmasının hem ileri evreyle birlikte olduğu hemde sağkalım oranlarını anlamlı olarak azalttığı görüldü.

10. Hasta yaşının sağkalımı etkileyen prognostik bir faktör olduğu saptandı. Fakat 60 yaş üstü hastalarda grade'in daha yüksek olması ve daha agresif seyirli Tip 2 endometrial kanser ve sarkomların daha fazla görülmesinden dolayı bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı tartışmalı bulundu
11. 60 yaş altı hastalarda tip 1 endometrial kanser anlamlı olarak daha fazla izlendi.
12. Tümör çapı 2 cm altı ve üstü olarak değerlendirdiğimiz hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Prognostik faktör olarak kabul gören tümör çapında alınması gereken tümör çapı eşik değeri tartışmalı olarak bulundu.
13. En fazla peroperatif komplikasyon damar yaralanması, postoperatif komplikasyon ise insizyonel herni olarak saptandı.

ÖZET

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Artan obezite ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Önemi her geçen gün artan bu malignite için yaptığımız çalışmada Ocak 2005 – Aralık 2014 tarihleri arası Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekoloji Bölümü'nde tanı, tedavi ve takipleri yapılan endometrium kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Endometrium kanserinde adjuvan tedavinin ve operasyon şeklinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin önemi tartışmalıdır. Bizde bu çalışmada prognostik faktörleri ve bazı risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Toplam 320 hasta çalışmaya dahil edildi. Anormal vajinal kanamaya artan duyarlılıkla birlikte hastaların çoğunun erken evrede tanı aldığı izlendi. Hipertansiyon ve diyabetin endometrial kanserle birlikteliği görüldü. Hastaların çoğunun obez olduğu ve karşılanmamış östrojenle birlikte görülen Tip 1 histolojide olduğu saptandı. Tip 2 endometrial kanser ve sarkomların sağkalımının daha az olduğu izlendi.

Prognostik faktörler üzerine yaptığımız sağkalım analizlerinde; evre, myometrial invazyon, peritoneal sitoloji, servikal tutulum, lenf nodu metastazı, histolojik tip ve lenfovasküler invazyonun sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu saptandı. Yaşın prognostik bir faktör olduğu saptandı fakat bağımsız bir prognostik faktör olduğu tartışmalı bulundu. Yüksek CA 125 değerlerinin kötü prognoz ve ileri evreyle ilişkili olduğu görüldü. Tümör çapının 2 cm altı ve üstü olarak değerlendirildiği çalışmamızda anlamlı sonuçlar elde edilmedi. Çalışmamızda tümör çapında alınması gereken eşik değer tartışmalı olarak bulundu. Tip 2 endometrial kanserli hastalarda CA 125'in anlamsız çıkması nispeten hasta sayısının az olmasıyla açıklandı.

Sonuç olarak; değerlendirmeye alınan prognostik faktörlerin (yaş, evre, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, pelvik-paraaortik metastaz, histolojik tip, peritoneal sitoloji, tm çapı, serviks tutulumu, CA 125) sağkalımı önemli ölçüde etkilediği bizim çalışmamızda ve birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürü destekler şekilde sonuçlara ulaşılmış olmasına karşın Trakya Bölgesi'nde yapılan alışmamızda tümör çapının ve Tip 2 endometrial kanserlerde CA 125 değerinin prognostik önemi anlamlı izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri, prognostik faktör, CA125, lenf nodu metastazı, tümör apı



EVALUATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN ENDOMETRIAL CANCER

SUMMARY

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancies. Increasing obesity predisposes to increases the incidence of endometrial cancers. Cases of endometrial cancers, which importance of this malignancy increases day by day, at Trakya University School of Medicine at the department of gynecology, between January 2005-December 2014, reviewed retrospectively.

Prognostic factors are the one of the most important factors that helps determining the adjuvant therapy and surgical options. On this study, aim was reviewing some of this prognostic factors and risk factors.

Totally 320 patients were included to this study. Increasing sensitivity to vaginal bleeding helped for early diagnosis of endometrial cancers. Hypertension and diabetes were the common comorbidities for endometrial cancers. Most of the patients were obese, and were diagnosed as Type 1 histomorphology that is together with unfulfilled estrogen. Mortality of type 2 endometrial cancers and sarcomas were higher than type 1 cancers.

Survival analyses upon prognostic factors showed staging, myometrial invasion, peritoneal cytology, cervix involvement, lymph node metastasis, histomorphology and lymphovascular invasion were the prognostic factors which effect survival. Age of the patients were determined as survival effecting prognostic factor but there were controvesies if it is independent prognostic factor. High CA 125 levels were related to the late stages and assessed

as bad prognosis for endometrial malignancies. Tumor measures of 2 cm which taken as threshold whether it is bigger than 2 cm or not, were not statistically significant. Tumor measurement was controversial for our study. CA 125 levels was statistically insignificant for type 2 endometrial cancers but it is explained by there are not many patients classified in this group.

As a result; assessed prognostic factors which are: age, staging, grade, myometrial invasion, lymphovascular invasion, pelvic-paraortic metastasis, hystopathology, peritoneal cytology, tumor measurements, cervix involvement, CA-125 levels, were significantly affecting survival in our study as shown before on other studies. Our results were similar as literature but in our study that is done in the northwest part of Turkey, didn't show statistically significance on CA 125 levels of type 2 endometrial malignancies and tumor measurements .

Keywords: Endometrial cancers, prognostic factors, CA-125, lymph node metastasis, tumor measurement

KAYNAKLAR

1. 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):359-86.
2. Cronin K., Ries L., Edwards B. The Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER)Program of the National Cancer Institute. *Cancer* 2014;120(2):3755-7.
3. Lurain JR R.B., Rademaker AW. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium *Obstet Gynecol* 1991;78(1):63-9.
4. T.S. Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Erişim adresi: <http://kanser.gov.tr/index.php/dairefaaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html> Erişim Tarihi. 2013.
5. Siegel R.L., Miller K.D., and Jemal A., Cancer statistics, 2015. *Cancer j Clin* 2015;65(1):5-29.
6. Philippe Morice A.L. Carien Creutzberg, Nadeem Abu-Rustum, Emile Darai, Endometrial cancer. *Lancet* 2016. 387; 1094-108.
7. Pike M.C., Peters R.K., Cozen W., Probst-Hensch N.M., Wan P.C., Mack T.M., et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Nat Cancer Inst* 1997;89(15):1110-6.
8. Group E.B.C.T.C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
9. Soliman P.T., Wu D., Tortolero-Luna G., Schmeler K.M., Slomovitz B.M., Bray M.S., et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106(11):2376-81.

10. 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.
11. Zhou B., Yang L., Sun Q., Cong R., Gu H., Tang N., et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121(6):501-8.
12. Crosbie E.J., Zwahlen M., Kitchener H.C., Egger M., Renehan A.G. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark & Prevention* 2010 19(12);3119-3130.
13. Chen L., Berek J., Goff B., and Falk S., Endometrial cancer: epidemiology, risk factors, clinical features, diagnosis, and screening. 2011, UpToDate.
14. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K., Hyde C., Song F., and Khan K.S. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288(13);1610-21.
15. Fleischer A.C., Wheeler J.E., Lindsay I., Hendrix S.L., Grabill S., Kravitz B., et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obst Gynecol* 2001;184(2);70-4.
16. Epstein E., Ramirez A., Skoog L., Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obst Gynecol Scand* 2001;80(12):1131-6.
17. Stovall T.G., Ling F.W., Morgan P.L. A prospective, randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obst Gynecol* 1991;165(5):1287-90.
18. Zhou X.-P., Kuismanen S., Nystrom-Lahti M., Peltomaki P., Eng C. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Human Mol Gen* 2002;11(4):445-50.
19. Sague S. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:83-9.
20. Ülker V., Dursun P., Ayhan A. Endometrium Kanserinin Dünü, Bugünü, Yarını. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecol Obst Special Topics* 2014;7(3):1-12.
21. Berek j. Berek novak gynecology, Nobel Tıp Kitabevi. 2012. p. 1286-1293.
22. Loubeyre P., Undurraga M., Bodmer A., Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol* 2011;20(2):102-8.
23. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB. Tumor size ,depth of invasion and histologic grade as prognostic factors of lumph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):216-20.

24. Canlorbe G., Bendifallah S., Laas E., Raimond E., Graesslin O., Hudry D., et al. Tumor size, an additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: Results of a French multicenter study. *Annals of Surg Oncol* 2016;23(1):171-7.
25. Creasman WT M.C., Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB, Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 2007;60(3):2035-41.
26. Maneschi F., Ceccacci I., Perugini A., Pane C., Simeone A., Manicone A. Endometrial cancer: prognostic significance of risk classification based on pre-intraoperative findings. *Arch Gynecol Obst* 2012;285(2):521-7.
27. Choi E K.J., Kim O, Byun S, Park S, Kwon S, Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiation Oncol* 2012;30(3):108-16.
28. Jinekoloji B.J.S.B.N. Nobel Tıp Kitap Evi. 2011. p.1343-401.
29. Ayeni TA, AlHilli MM, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL et al. Distribution and volume of extrauterine disease in uterine serous carcinoma: is minimally invasive surgery a suitable approach? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1):87-91.
30. Lewin SN HT, Barrena Medel NI. Comparative performance of the 2009 international federation of gynecology and obstetrics staging system of uterin corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141-2.
31. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103-4.
32. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim Y.B. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Japanese J Clin Oncol* 2016;46(8):711-7.
33. Vargas R, Rauh-Hain J.A, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):216-20.
34. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):55-65.
35. Zaino RJ K.R., Diana KL, Morrow CP., Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the 84 distinction between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2007;77:1115-21.
36. Schink JC RA, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-94.
37. Yanazume ST. Eto T. Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor. *Am J Obstet Gynecol* 2013;204(531):1-7.

38. Winer I, Ahmed Q.F, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah AR, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(1):47-56.
39. Ayhan A D.P., Gültekin M, Taşkıran Ç ; *Jinekolojik onkoloji*. Güneş Tıp Kitapevi. 2013. p. 67-192//399-435//417-423//839-844.
40. Kukura V, Zovko G, Ciglar S, Markulin-Grgić L, Santek F, Podgajski M. Serum CA-125 tumor marker in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24(2):151-3.
41. Li M, Zhao L, Shen D, Li X, Wang J, Wei L. Clinical implications and prognostic value of single and combined biomarkers in endometrial carcinoma. *Chinese Med J* 2013;127(8):1459-63.
42. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE, Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31(1):65-77.
43. İyibozkurt AC, Baştu E, Sözen H, Vatanserver D, Topuz S, Berkman S. Efficacy of endocervical curettage and CA-125 measurement in endometrial serous carcinoma: A case series and literature review. *Turk J Obstet Gynecol* 2015;12:164-7.
44. Todo KH, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
45. Keys HM RJ, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: Gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;744-51.
46. Cragun JM HL, Calingaert B, Synan I, Secord SJ, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3668-75.
47. Trimble KC, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):340-3.
48. Chan JK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107(8):1823-30.
49. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G. et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Nat Cancer Inst* 2008;100(23):1707-16.
50. Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M, Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125-36.

51. Abu-Rustum NR GJ, Alektiar KM, Soslo HM, Leitao MM Jr. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gyneco Oncol* 2009;115(2):236-8.
52. Mariani DS, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gyneco Oncol* 2008;109(1):11-8.
53. 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.
54. Eggemann H, Ignatov T, Kaiser K, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:1051-60.
55. Barlin JN K.-C.F, Kim CH, Leitao MM Jr, Chi SY. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):531-5.
56. Plaxe S., Endometrial carcinoma: pretreatment evaluation, staging, and surgical treatment. *UpToDate*. February, 2014;11.
57. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2013;24(6):33-8.
58. Network N.C.C., Uterine neoplasms. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2012;3.
59. Rauh-Hain JA, Connor SC, Clemmer JT, Foley OW, Clark RM, Hall TR. et al. Trends in treatment of uterine serous cancer in the medicare population. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):1023-30.
60. Lachance JA E.E., Greer B, Mandel L, Swisher and E T.H., Goff B, The effect of age on clinical/pathological features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer. *Gyneco Oncol* 2006;101:470-5.
61. Taner T , Gökhan A, Sezin E, Burcu G, Nejat Ö, Nurettin B. The comparison of surgical pathologic factors according to metastatic lymph node region in endometrial cancer. *Euro J Obst&Gynecol Rep Biol* 2011;159:274-9.
62. Parazzini F., Pelucchi C., Talamini R., Montella M., and La Vecchia C., Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Euro J Cancer Pre* 2010;19(6):428-30.
63. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, et al., Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004;108(4):613-9.
64. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, and Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2014;37(2):131-4.

65. Arora V, Quinn MA, Endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2012;26(3):311-24.
66. Karaday N, Turan C. Endometriyal Kanser Operasyon Sonuçlarının ve Bazı Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkol Derg* 2010;13(2):36-42.
67. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(5):448-53.
68. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Gyneco Oncol* 2012;120(2):393-7.
69. Citron JR S.H., Yamada SD, Mehta N, Mundt AJ. Pathologic stage 1-2 endometrial carcinoma in the elderly: radiotherapy indications and outcome. *Int J Radiat Oncol* 2006;59(2):1432-8.
70. Farley JH NL, Birrer MJ. Age specific survival of women with endometrial adenocarcinoma of the uterus. *Gyneco Oncol* 2000;79(86-9):21-8.
71. Zusterzeel P, Bekkers R, Hendriks J, Neesham D, Rome R, Quinn M. Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obst Gynecol Scand* 2008;87(2):240-6.
72. Berek JS. Uterine cancer. *Gyneco Oncol* 2010;56(3):396-442.
73. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J* 2002;43(6):769-78.
74. Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115(1):142-53.
75. Ginath MJ, Fintsi Y, Glezerman M. Tissue and serum CA 125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:372-5.
76. Yildiz YH, Kasap B. Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;164:191-5.
77. Hsieh CC, Lin H. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gyneco Oncol* 2002;86(1):28-33.
78. Shah JE, Everett E. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:564-70.
79. Doll KM, Tseng SA, Denslow AN, Fader PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132(1):44-9.
80. Ytre-Hauge S, Husby JA, Magnussen IJ, Werner H, Salvesen O, Bjørge N, et al. Preoperative tumor size at MRI predicts deep myometrial invasion, lymph node metastases, and patient outcome in endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):459-66.

81. Mahdi H M. Adjuvant vaginal brachytherapy decreases the risk of vaginal recurrence in patients with stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multi-institutional study. *Arch Gynecol Obstet* 2015;136(3):529-33.
82. Briet HH, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, Pras E, et al. Lymphovascular space involvement: An independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):799-804.
83. Cheewakriangkrai C, Panggid K, Siriaungkul S, Khunamornpong S, Suprasert P, Srisomboon J. Lymphovascular space invasion as a prognostic determinant in uterine cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2007;8(3):363.
84. Alexander-Sefre F SN, Ayhan A, Thomas JM, Jacobs IJ. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular invasion in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):653-9.
85. Hachisuga KT, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, Iwasaka T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer* 1999;86(10):2090-7.
86. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker P.H, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):31-5.
87. Neal SA, Graybill WS, Garrett-Mayer E, McDowell ML, McLean VE, Watson CH, et al. Lymphovascular space invasion in uterine corpus cancer: What is its prognostic significance in the absence of lymph node metastases? *Gynecol Oncol* 2016;142(2):278-82.
88. Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ., Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):833-8.
89. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-3.
90. Garg G., Gao F., Wright J.D., Hagemann A.R., Zigelboim I., Mutch D.G., et al., The Risk of Lymph-Node Metastasis with Positive Peritoneal Cytology in Endometrial Cancer. *International J Gynecol Cancer* 2013;23(1):90.
91. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Euro Radiol* 2010;20(3):754-62.
92. Lee KB, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Annals of Surg Oncol* 2009;16(10):2882-7.
93. Koplay M, Dogan NU, Erdogan H, Sivri M, Erol C, Nayman A et al. Diagnostic efficacy of diffusion-weighted MRI for pre-operative assessment of myometrial and cervical invasion and pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Med Rad Oncol* 2014;58(5):538-46.

94. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell M.A., Goodfellow PJ et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Annals of Surg Oncol* 2011;18(5):1419-24.
95. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Arie .B, Schneider D. et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: Results of a multicenter study. *EJSO* 2009;35(8):865-69.
96. Esselen KM, Boruta DM, Carmen M, Schorge JO, Goodman A, Growdon WB. Defining prognostic variables in recurrent endometrioid endometrial cancer: a 15-year single-institution review. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(6):1078-83.
97. Gayar OH, Patel S, Schultz D, Mahan M, Rasool N, Elshaikh MA, The impact of tumor grade on survival end points and patterns of recurrence of 949 patients with early-stage endometrioid carcinoma: a single institution study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(1):97-101.
98. Karamursel B, Guven S, Tulunay G, Kucukali T, Ayhan A. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(1):127-31.
99. Narayan K, Khaw P, Bernshaw D, Mileskin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Prognostic significance of lymphovascular space invasion and nodal involvement in intermediate-and high-risk endometrial cancer patients treated with curative intent using surgery and adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(2):260-6.
100. Rajasooriyar C, Bernshaw D, Kondalsamy-Chennakesavan S, Mileskin L, Narayan K. The survival outcome and patterns of failure in node positive endometrial cancer patients treated with surgery and adjuvant radiotherapy with curative intent. *Journal of Gynecol Oncol* 2014;25(4):313-9.
101. Lee LJ, Viswanathan AN. Combined chemotherapy and radiation improves survival for node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):32-7.
102. Medel NIB, Herzog TJ, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Lewin SN, et al. Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am J Obst Gynecol* 2011;204(3):248.

EKLER



Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2015/189	
	PROTOKOL ADI	Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Cenk SAYIN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 20/21		Tarih: 11.11.2015
	Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Cenk SAYIN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Alper FELEKOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi			

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Üfret VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd