



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİ TESTLERİNİN
ENDOMETRİUM KANSERİ KLİNİKOPATOLOJİK
FAKTÖRLERİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Ayşe Sümeyye Gökçe

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK

HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA

MERKEZİ KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİ TESTLERİNİN
ENDOMETRİUM KANSERİ KLİNİKOPATOLOJİK
FAKTÖRLERİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Ayşe Sümeyye Gökçe

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak'a,

Asistanlığım sürecinde eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bana yol arkadaşlığı yapan eş kıdemim Dr. Halide Gül Aydın'a ve tezimde bana yardımcı olan Dr. Serkan Akış'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane çalışanlarımıza,

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Osman Gökçe'ye, hayatımın her anında bana her türlü fedakarlıkta bulunan, bu günlere gelmemi sağlayan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, varlığıyla güç ve ilham veren kızım Zeynep'e ve oğlum Musa'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Sümeyye Gökçe

İstanbul - 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	v
SUMMARY	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİ TESTLERİ	3
2.1.1. İntraepitelyal Hücre Anormallikleri	5
2.1.1.1. Skuamöz Hücre Anormallikleri	5
2.1.1.2. Glandüler Hücre Anormallikleri	6
2.1.1.2.1. Atipik Glandüler Hücreler	6
2.1.2. Benign Endometrial Hücreler.....	7
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.3.1. Kronik Anovülasyon	9
2.3.2. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi	10
2.3.3. Tamoksifen.....	10
2.3.4. Obezite	10
2.3.5. Östrojen Salgılayan Tümörler	11
2.3.6. Erken Menars ve Geç Menopoz	11
2.3.7. Lynch sendromu	11
2.4. KORUYUCU FAKTÖRLER.....	11
2.4.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı:	11
2.4.2. Emzirme:	12
2.4.3. Sigara içme:.....	12
2.4.4. Fiziksel aktivite ve diyet:	12
2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ	12
2.5.1. Sınıflandırma Sistemleri.....	12
2.5.1.1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması	12

2.5.1.2. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi Sınıflandırması	13
2.5.1.2.1. Benign Endometrial Hiperplazi	13
2.5.1.2.2. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN).....	14
2.5.1.3. EIN ve WHO Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması:..	14
2.5.1.4. Endometrial Hiperplazide Karsinom Riski.....	14
2.6. KLİNİK BULGULAR	15
2.6.1. Anormal Uterin Kanama:	15
2.6.2. Ultrasonografi.....	16
2.6.3. Kan Tetkikleri	16
2.6.4. Diğer Tetkikler	17
2.6.5. Anormal Servikal Sitoloji.....	17
2.7. TANI	17
2.7.1. Endometrial Biyopsi.....	17
2.7.2. Dilatasyon & Küretaj	18
2.7.3. Histeroskopi	18
2.7.4. Salin İnfüzyon Sonografisi.....	19
2.8. TARAMA.....	19
2.9. ENDOMETRİAL KANSERİN SINIFLANDIRILMASI	20
2.9.1. Geleneksel Sınıflandırma:	20
2.9.1.1. Tip 1 Endometrial Kanserler:	20
2.9.1.2. Tip 2 Endometrial Kanserler:	20
2.9.2. Moleküler Sınıflandırma	21
2.9.3. Histolojik Sınıflandırma	22
2.9.3.1. Endometrioid Karsinom.....	22
2.9.3.2. Müsinöz Karsinom.....	24
2.9.3.3. Seröz Karsinom.....	24
2.9.3.4. Berrak Hücreli Karsinom.....	25
2.9.3.5. Mikst Hücreli Adenokarsinom.....	25
2.9.3.6. Uterin Karsinosarkomlar.....	25
2.9.3.7. Andiferansiye /Dediferansiye Karsinomlar	26
2.10. EVRELEME.....	26
2.11. TEDAVİ	30

2.11.1. Erken Evre Tedavisi	31
2.11.2. Evre 3 ve Evre 4 Hastalıkta Cerrahi	32
2.11.3. Adjuvan Tedavi	32
2.12. PROGNOSTİK FAKTÖRLER	35
2.12.1. Evre	35
2.12.2. Yaş	36
2.12.3. Parite	36
2.12.4. Histolojik tip	36
2.12.4. Histolojik grade	36
2.12.5. Myometrial invazyon	36
2.12.6. Lenfovasküler alan invazyonu	36
2.12.7. Alt uterin segment, servikal tutulum	37
2.12.8. Periton Sitolojisi	37
2.12.9. Lenf Düğümü Metastazı	37
2.12.10. Steroid Hormon Reseptörleri	37
2.12.11. DNA Ploidi	38
2.12.12. Onkogenler	38
2.12.13. Hücre Yapışma Molekülleri	38
2.12.14. Anjiyogenez	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. İstatistiksel Yöntem	40
5. BULGULAR	41
6. TARTIŞMA	55
7. SONUÇ	64
8. KAYNAKLAR	65
9. ÖZGEÇMİŞ	84
10. EKLER	85

ÖZET

SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİ TESTLERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı endometrium kanseri tanılı hastalarda preoperatif servikovajinal smear testlerinin, hastalığın klinikopatolojik faktörleri ve prognostik risk grupları ile ilişkisinin araştırılması ve smear sonuçlarının preoperatif ve postoperatif değerlendirmeye olan katkısının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: 2010 ve 2020 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkolojik Cerrahi Kliniği'nde evreleme cerrahisi yapıp, histolojik değerlendirme sonucunda endometrium kanseri tanısı konulmuş ve preoperatif servikovajinal smear sonucu olan 464 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelenerek, hastalığın evresi, histolojisi, grade'i, myometrial invazyon derecesi, tümör boyutu, servikal stromal tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, periton sitoloji pozitifliği, ekstrauterin organ tutulumu ve ESGO/ESTRO/ESP (2020) kılavuzundaki prognostik risk grupları ile servikovajinal smear bulguları karşılaştırıldı. Verilerin analizinde SPSS sürüm 25.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 464 hastanın %12'sinde (n=56) preoperatif anormal servikal sitoloji tespit edildi. Anormal servikovajinal smear sonuçları, yüksek riskli prognostik risk gruplarında ($p=0.025$), yüksek grade tümörlerde ($p<0.001$), nonendometrioid tiplerde ($p<0.001$) ve servikal stromal tutulumun olduğu endometrium kanserlerinde ($p=0.026$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon, uzak organ tutulumu ve evre ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç: Preoperatif servikovajinal smear testleri, nonendometrioid histolojik tip, yüksek grade, servikal stromal tutulum, adneksiyal tutulum ve ESGO/ESTRO/ESP 2020 endometrial kanser kılavuzundaki yüksek prognostik risk grupları ile ilişkilidir. Servikal smear anormallliği preoperatif olarak evreleme gerektiren hastaları ve postoperatif adjuvan tedavi gerektiren hastaları öngörebilir.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri, pap smear, prognostik risk, servikovajinal sitoloji.

SUMMARY

RELATION BETWEEN CERVICOVAGINAL CYTOLOGY TESTS WITH CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS OF ENDOMETRIUM CANCER

Aim: The aims of this study is to investigate the relationship between preoperative cervicovaginal smear tests with clinicopathological factors and prognostic risk groups of endometrial cancer and to investigate the contribution of smear results to preoperative and postoperative evaluation.

Materials and Methods: Between 2010 and 2020, staging surgery was performed at Zeynep Kamil Gynecology and Pediatrics Training and Research Hospital Gynecological Oncological Surgery Clinic, and the medical records of 364 patients who were diagnosed with endometrial cancer as a result of histological evaluation and who had preoperative cervicovaginal smear results were examined retrospectively, disease stage, histology, grade, degree of myometrial invasion, tumor size, cervical stromal involvement, lymphovascular invasion, lymph node involvement, peritoneal cytology positivity, extrauterine organ involvement and prognostic risk groups in ESGO / ESTRO / ESP (2020) guideline and cervicovaginal smears their findings were compared. SPSS version 25.0 program was used in the analysis of the data.

Results: Preoperative abnormal cervical cytology was detected in %12 (n = 56) of 464 patients included in the study. Abnormal cervical cytology was significantly higher in high-risk prognostic risk groups (p = 0.025), high grade tumors (p <0.001), nonendometrioid types (p <0.001) and in endometrial cancers with cervical involvement (p = 0.026). Abnormal cervical cytology was not associated with tumor size, lymphovascular invasion, myometrial invasion, distant organ involvement and stage.

Conclusion: Preoperative cervicovaginal cytology tests are associated with nonendometrioid histological type, high grade, cervical stromal involvement, adnexal involvement and high prognostic risk groups in the ESGO / ESTRO / ESP 2020 Endometrial Cancer Guideline. Cervical smear abnormalities may predict patients requiring preoperative staging and patients requiring postoperative adjuvant treatment.

Keywords: Endometrial cancer, pap smear, prognostic risk, cervicovaginal cytology.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Bethesda 2014 servikal sitoloji için sınıflandırma sistemi	3
Tablo 2: Bethesda 2014 Servikal Sitoloji Epiteyal Hücre Anormallikleri.....	4
Tablo 3: AGC Sitolojisi Olan Hastaların İlişkili Olduğu Histolojik Patoloji Dağılım Oranları	6
Tablo 4: Endometrial kanser risk faktörleri	9
Tablo 5: Endometrial kanserin histopatolojik alt tipleri	22
Tablo 6: Endometrial kanserde histopatolojik alt tiplerin görülme oranı	26
Tablo 7: Endometrial kanserde evreleme.....	27
Tablo 8: Prognostik Risk Grupları	33
Tablo 9: FIGO Evrelerine Göre Sağkalım	35
Tablo 10: Histolojik tümör tipine göre patolojik tanı yüzde dağılımı.....	41
Tablo 11: Servikovajinal sitoloji sonuçlarının yüzde dağılımı.....	42
Tablo 12: Hastaların operasyon sonucuna göre patolojik sonuçları	43
Tablo 13: FIGO 2009 Evrelerine göre hasta dağılımı oranları	44
Tablo 14: ESGO /ESMO/ ESTRO 2020 Prognostik Risk Gruplarına göre hasta dağılımı	44
Tablo 15: Histolojik tip ile smear sonuçlarının karşılaştırması	45
Tablo 16: Histolojik düşük grade ve yüksek grade endometrial tümörlerde smear sonuçlarının karşılaştırılması	46
Tablo 17: ESGO/ESTRO/ESP 2020 Prognostik risk gruplarında servikovajinal smear sonuçlarının karşılaştırılması.....	46
Tablo 18: FIGO Evreleri ile smear anormalliği karşılaştırması.....	47
Tablo 19: Histolojik grade ile smear karşılaştırılması	48
Tablo 20: Nükleer grade ile smear karşılaştırılması	48
Tablo 21: FIGO Grade ile smear karşılaştırılması	49
Tablo 22: İnvazyon derinliği ile smear anormalliği karşılaştırılması	49
Tablo 23: Servikal stromal tutulum ile smear anormalliği karşılaştırması	50
Tablo 24: Lenfovasküler alan invazyonu ile smear karşılaştırılması.....	50
Tablo 25: Lenf nodu pozitifliği ile servikovajinal smear sonuçlarının Karşılaştırması	51

Tablo 26: Tümör çapı ile smear karşılaştırılması.....	52
Tablo 27: Smear anormalliği ile prognostik risk grupları karşılaştırılması	52
Tablo 28: Smear anormalliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren faktörlerin çoklu lojistik regresyon sonuçları	53



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists-Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
AGC	: Atypical Glandular Cells – Atipik Glandüler Hücreler
AGUS	: Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance-Önemi Belirsiz Atipik Glandüler Hücreler
AIS	: Adenokarsinom In Situ
ARID1A	: AT-Rich Interaction Domain 1A-AT (Baz Dizilimi) Bakımından Zengin, Etkileşim Alanı İçeren 1A
ASC-H	: Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion-Atipik skuamöz hücreler, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonu dışlayamaz
ASC-US	: Atypical squamous cells of undetermined significance- Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler
ASCCP	: American Society of Colposcopy and Cervical Pathology Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility-Meme Kanseri Duyarlılık geni
CA125	: Cancer Antigen 125 (Kanser antijen 125)
CIN	: Cervical intraepithelial neoplasia-Servikal intraepitelyal neoplazinin
DNA	: Deoksiribonükleik asid
D&C	: Dilatasyon & küretaj
EH	: Endometrial hiperplazi
EIN	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
HSIL	: High-grade squamous intraepithelial lesion-Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
EBRT	: Eksternal beam radyoterapi
ESGO	: The European Society of Gynaecological Oncology-Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
ESMO	: The European Society for Medical Oncology-Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

ESP	: European Society of Pathology- Avrupa Patoloji Birliği
ESTRO	: The European Society for Radiotherapy and Oncology-Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Birliği
HER2	: Human epidermal growth factor Receptor 2-İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2
HPV	: Human papillomavirus- İnsan papilloma virüsü
HSIL	: Low-grade squamous intraepithelial lesion-Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
K-Ras	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog-Kirsten sıçan sarkoma viral onkojen homologu
L1CAM	: L1 hücre adezyon molekülü
MELF	: Microcystic elongated and fragmented-Mikrokistik uzamış ve fragmente patern
MIS	: Mikrosatellit instabilitesi
MMR	: Mismatch repair-Hatalı Eşleşme onarım
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSH	: MutS homolog
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network-Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
TCGA	: The Cancer Genome Atlas-Kanser Genom Atlası
NOS	: Not otherwise specified-Başka türlü belirtilmemiş
NSMP	: Nonspesifik moleküler profil
PAP	: Papanicolaou
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
PIK3CA	: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha - Fosfatidil inozitol-3-kinaz katalitik alfa
PLND	: Pelvik lenf nodu disseksiyonu
PMK	: Postmenopozal kanama
PPLND	: Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu
POLE	: polimeraz-epsilon geni
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog- Fosfataz ve tensin homolog
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Grubu

HNPCC	: Herediter Non-Poliposis Kolorektal Kanseri
LVSI	: Lenfovasküler alan invazyon
SERM	: Selektif östrojen reseptör modölatörü
SIS	: Salin infüzyon sonografisi
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri dünyada serviks kanserinden sonra en sık görülen jinekolojik kanserdir ve genellikle postmenopozal dönemde ortaya çıkar. Hastalarda sıklıkla anormal uterin kanama semptomu olması sebebiyle erken dönemde tanı konulmaktadır ve olumlu prognozla seyretmektedir. Hastalarda 5 yıllık sağkalım %80-%85 oranında, endometrium kanserine özgü sağkalım ise %90-%95 oranındadır (1).

Endometrium kanseri geleneksel sınıflandırmada Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır (2). Tip I tümörler, Grade 1 ve 2 Endometrioid histolojiden oluşur ve tipik olarak östrojen ile ilişkilidir. En sık görülen gruptur ve genellikle iyi bir prognoz gösterirler. Tip II tümörler ise endometrium kanserlerinin %10-15'lik kısmını oluşturur, yüksek grade tümörlerdir. Grade 3 endometrioid ve nonendometrioid histolojilerdir ve kötü prognoz gösterirler. Tip II tümörler genellikle daha ileri yaşlarda tanı alırlar (3).

Endometrial karsinomları ve öncüllerini teşhis etmek için mevcut stratejiler, semptomatik kadınlardan alınan endometrial örneklemenin patolojik değerlendirmesini içerir. Endometrial kanseri teşhis etmek için standart strateji; ultrasonografi ve artmış endometrial kalınlık durumlarında endometrial pipelle örneklemesinden oluşur ve tanı kesin olmadığına bir histeroskopi önerilir (3).

Endometrium kanserlerinin %90'ında menopoza sonrası kanama görülmektedir. Semptomatik hastalara odaklanan erken teşhis stratejileri, büyük oranda endometrium kanserini erken evrede yakalayabilmektedir (4). Ancak özellikle Tip II endometrium kanserleri atrofik bir zeminden ortaya çıkması ve genellikle hastaların geç dönemde semptom vermesi nedeniyle, bu hastalar daha ileri evrelerde tanı almaktadır ve semptomatik yaklaşımın bu hastalara erken dönemde tanı koymada yeterli olmayacağı düşünülmektedir (5).

Günümüzde endometrium kanseri için standardize edilmiş, etkin bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Servikal patolojileri saptama amacıyla kullanılan Servikovajinal sitoloji testleri hastalarda minimum derecede rahatsızlığa neden olması nedeniyle yaygın kullanılabilen bir tarama testidir. Tüm dünyada smear

tarama testleri yaygın olarak yapılmakta ve özellikle servikal kanserleri erken dönemde yakalama oranlarını arttırmaktadır (6).

Anatomik olarak uterin kavitenin serviks ile devamlılığı, üst genital sistemden dökülen endometrial doku materyallerini, pap smear örneklerinde inceleyebilme fırsatı sunmaktadır.

Pap smear testinde, servikal kanserlerde ve prekanseröz lezyonlarında skuamöz epitel anormallikleri yaygın olarak görülürken, endometrium kanserlerinde glandüler anormallikler (endometrial adenokarsinom hücreleri, atipik glandüler hücreler veya 45 yaş üstünde endometrial hücreler gibi) görülebilmektedir. Servikovajinal sitoloji testleri, Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %45'ini tespit edilebilmektedir (7). Bazı çalışmalarda pap smear testlerinin yeni moleküler analizleri ve diğer minimal invaziv örnekleme yöntemleri ile endometrium kanserinin %80'e varan oranlarda tespit edilmesi umut vericidir (8).

Ayrıca pap smear testlerinde pozitiflik ile tümörün evresinin ve diğer klinikopatolojik faktörlerin; servikal tutulum, myometrial invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, lenfovasküler invazyon ve tümörün histolojik derecesinin önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (7).

Endometrium kanserinin prognozu öncelikle hastalığın evresi ve histolojisi tarafından belirlenir. Tanımlanan diğer prognostik faktörler ise yaş, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, periton sitoloji pozitifliği, servikal ve diğer uzak organ tutulumudur. Anormal servikal sitolojinin, endometrium kanserinde kötü prognostik faktörlerle ilişkili (7,9-12) olması sebebiyle preoperatif hasta seçimine katkıda bulunabileceği ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (9). Anormal servikal sitolojinin endometrium kanserinde nüks ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (12).

Çalışmamızda 2010 ve 2020 yılları arasında evreleme cerrahisi yapılan ve histolojik olarak endometrium kanseri tanısı konulan hastaların smear bulguları ile, hastalığın klinikopatolojik faktörleri arasında ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Endometrial karsinomlu hastaların yönetimi için ESGO / ESTRO / ESP kılavuzlarında moleküler belirteçlerin bilinmediği durumlar için tanımlanan Prognostik Risk Gruplarına (13) göre hastaların risk grupları belirleyerek bu hasta gruplarındaki smear anormallik ilişkisini inceleyerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİ TESTLERİ

Servikovajinal sitoloji taramaları, 1941'de Papanicolaou (Pap) smear'ın piyasaya sürülmesiyle serviks kanseri ve prekanseröz servikal lezyonlar için standart tarama testi olmuştur (14).

Servikovajinal sitoloji sonuçlarının sınıflandırılmasının terminolojisi, 1988'de Bethesda Sistemi tarafından standardize edilmiştir. Bu sistemde Bethesda 1991, Bethesda 2001 ve son olarak Bethesda 2014 olmak üzere birkaç kez güncellenmeler yapılmıştır (15).

Tablo 1: Bethesda 2014 servikal sitoloji için sınıflandırma sistemi

Bethesda Sınıflaması 2014	
Spesmen tipi	Konvansiyonel (pap smear) Likit bazlı (pap test) Diğer
Spemen yeterliliği	Değerlendirme için yeterli Değerlendirme için yetersiz (nedeni belirtilmeli)
Genel kategorizasyon (opsiyonel)	İntraepitelyal lezyon veya malignite negatif Epitelyal hücre anormalliği Diğer (45 yaş sonrasında endometrial hücreler gibi)
Yorum veya sonuç	Intraepitelyal lezyon veya malignite negatif (NILM)
	Neoplastik olmayan bulgular (Skvamöz metaplazi, Atrofi vb.) Reaktif hücresel değişiklikler (inflamasyon vb)
	Organizmalar
	45 yaş üzerinde Endometrial Hücreler
	Epitelyal hücre anormalliği ● Skvamöz hücre anormalliği ● Glandüler hücre anormalliği

Tablo 2: Bethesda 2014 Servikal Sitoloji Epitelyal Hücre Anormallikleri

Skumöz hücre Anormallikleri

- Atipik skumöz hücreler
 - Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
 - Atipik skumöz hücreler ASC-US (Önemi belirsiz hücreler)
 - ASC-H (HSIL dışlanamaz)
- Düşük dereceli skumöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
- Yüksek dereceli skumöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
- Skumöz hücreli karsinom

Glandüler hücre Anormallikleri

- Atipik
 - Endoservikal hücreler, NOS
 - Endometrial hücreler, NOS
 - Glandüler hücreler, NOS
- Atipik
 - Endoservikal hücreler, neoplastik
 - Glandüler hücreler, neoplastik
- Endoservikal adenokarsinoma in situ
- Adenokarsinom
 - Endoservikal
 - Endometrial
 - Ekstrauterin
 - Aksi belirtilmemiştir (NOS)

Servikal sitoloji raporu şunlardan oluşur;

1) Numune türü ve istenen testin açıklaması: Servikal veya vajinal numune, geleneksel pap smear, sıvı bazlı sitoloji ve / veya Human Papilloma Virüsü (HPV) testi.

2) Numune yeterliliğinin bir açıklaması.

3) Genel bir kategorizasyon: Negatif, epitel hücre anormalliği veya diğer bulgular.

4) Yorum / sonuç: Ya örnek intraepitelyal lezyonlar ve malignite için negatiftir veya epitelyal hücresel anormallik mevcuttur. Ek olarak organizmalar reaktif değişiklikler veya 45 yaş üzerinde endometrial hücreler raporda belirtilir.

Değerlendirme için yetersizlik: Yetersiz hücre sayısına veya kan, iltihap gibi örtücü faktörlere bağlıdır. Epitel hücrelerinin %50-%75'inin görülemediği durumlarda "kısmen örtülü", hücrelerin %75'inden fazlasının görülemediği durumlarda numuneler "yetersiz" olarak adlandırılır (16).

Pap smear testi inflamasyon nedeniyle yetersiz değerlendirildiğinde ve spesifik bir enfeksiyon tespit edilmesi durumunda tedavi sonrası test tekrarı gerekmektedir.

Atrofiye bağlı hücresel yetersizlik en sık postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Östrojen tedavisi açısından kontraendikasyon olmayan durumlarda kısa süreli vajinal östrojen tedavisi sonrasında Pap smear testi tekrar edilebilir (17).

2.1.1. İntraepitelyal Hücre Anormallikleri

İnsan papillomavirüs (HPV) enfeksiyonu ve servikal prekanser veya kanser ile ilişkili intraepitelyal anormalliklerdir.

Epitel hücre anormallikleri skuamöz veya glandüler olarak orijini belli olmadığında "Atipik epitel hücreleri" terimi kullanılabilir.

2.1.1.1. Skuamöz Hücre Anormallikleri

Atipik skuamöz hücreler: Atipik skuamöz hücreler (ASC) ya önemi belirlenemeyen (ASC-US) olarak kategorize edilir veya yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun hariç tutulamadığı (ASC-H) olarak rapor edilir.

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)- HPV enfeksiyonu ile tutarlı değişiklikleri ve servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) olası bir histolojik bulgusunu içerir.

Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)- HPV enfeksiyonu ile ilişkili değişiklikleri ve CIN 2 veya CIN 3'ün olası histolojik bulgusunu içerir.

Son olarak Skuamöz hücreli karsinom bu gruptadır.

2.1.1.2. Glandüler Hücre Anormallikleri

2.1.1.2.1. Atipik Glandüler Hücreler

Atipik glandüler hücreler (AGC): Endoservikal, endometrial veya başka türlü belirtilmemiş (NOS) olarak belirtilir.

AGC-NOS; daha önceden tanımlanan "önemi belirsiz atipik glandüler hücreler (AGUS)" teriminin yerini almıştır.

Atipik glandüler hücreler, neoplastik lehine; adenokarsinomu düşündüren ancak bunun için yeterli olmayan özellikler gösteren örnekler için kullanılan terimdir.

Atipik Glandüler Hücreler bulgusu olan hastaların yaklaşık %30'unda premalign veya malign hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (18).

Histolojik olarak değerlendirilen bu hastaların çoğu glandülerden daha çok skuamöz anormallikleri içermektedir (19).

Tablo 3: AGC Sitolojisi Olan Hastaların İlişkili Olduğu Histolojik Patoloji Dağılım Oranları (20)

Skuamöz servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)	%20-%28
Skuamöz servikal karsinom	%0,3-%1,0
Servikal adenokarsinom in situ (AIS)	%3- %4
Servikal adenokarsinom	%1-%2
Endometrial hiperplazi	%1
Endometrial adenokarsinom	%2-%3

AGC alt kategorileri gelen hastalarda yapılan histolojik değerlendirmeler sonrasında; AGC, NOS sonuçlarının %10,2'sinde endometrial adenokarsinom;

AGC-endoservikal sonuçlarının %5,9'unda invaziv servikal adenokarsinom, %2,4'ünde AIS ve %5,3'ünde CIN 2,3; AGC-endometrial sonuçlarının %27,8'inde endometrial adenokarsinom ve %22,2'sinde atipik kompleks endometrial hiperplazi tespit edilmiştir (21).

AGC sitolojisi görülen kadınlarda 50 yaş ve üzerinde en sık endometrial malignite görülürken, 40 yaşın altında servikal malignite daha sık görülür (22).

Pap smear taramalarında iki veya daha fazla sitoloji sonucu AGC-NOS olan hastalar, özellikle önemli glandüler hastalık açısından yüksek risk altındadır (18).

Pap smear sonucunda AGC-NOS, AGC-endoservikal, AIS, Adenokarsinom gelmesi durumunda:

- Endoservikal kanaldan örnekleme ve kolposkopi yapılmalıdır.
- ≥ 35 yaşındaki hastalardan < 35 yaşında ve endometrial neoplazi açısından risk faktörü veya semptomu bulunan hastalardan endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Pap smear sonucunda AGC-endometrial gelmesi durumunda endometrial örnekleme ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır. Kolposkopi ilk değerlendirme gerekli değildir.

Sitoloji raporunda ayrıca AGC-endometrial ile kombinasyon halinde anormal skuamöz bulgular (atipik skuamöz hücreler veya skuamöz intraepitelyal lezyon) varsa, kolposkopi yapılmalıdır (23).

Pap smear sonucunda glandüler anormallik gelen hastalarda kolposkopi, endometrial biyopsi, konizasyon gibi kapsamlı değerlendirmeye rağmen negatif bulgular olması durumunda tuboovaryan kaynaklı birincil veya metastatik hastalık değerlendirilmelidir. AGC nadiren kolon, meme veya mide gibi nonjinekolojik bir organdan malignitenin bir işareti olabilir (24).

2.1.2. Benign Endometrial Hücreler

Daha önce Bethesda 2001 kılavuzlarında benign endometrial hücrelerin ≥ 40 yaşta bildirilmesi önerilmekteydi. Ancak 40 yaşın endometrial neoplazi için yüksek bir pozitif prediktif değere sahip olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle Bethesda 2014 kılavuzları endometrial incelemenin ≥ 45 yaşta rapor edilmesini önermektedir (25,15).

≥ 45 yaş postmenopozal hastalarda smear değerlendirmesinde endometrial hücreler varlığı durumunda uterin kaviteyi değerlendirmek gereklidir. Premenopozal hasta grubunda endometrium kanseri için risk faktörleri veya semptomları olan hastalarda uterin kavite değerlendirilmelidir (26).

40 yaş üzerindeki kadınlarda servikal sitolojide benign endometrial hücreler sonuçları ile ilgili geniş literatür incelemeleri, bu bulguyla birlikte servikal sitoloji örneklerinin yüzde 7 ila 16'sının ileri değerlendirme üzerine endometrial hiperplazi veya karsinom ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (27).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada, Endometrium Kanseri kadınlarda altıncı en sık görülen kanserdir. Dünyada jinekolojik kanserler içerisinde serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir. Gelişmiş ülkelerde ise en sık jinekolojik kanserdir. Dünya çapında insidansı %2,1 olarak tespit edilmiştir (28). Ülkemizde de jinekolojik kanserlerden en sık görülen kanserdir (29). Son yıllarda endometrium kanserinin mortalitesi ve görülme sıklığı artmaktadır (30). Gelişmiş ülkelerde görülme sıklığındaki artış obezitenin yaygınlığı, azalmış fiziksel aktivite ve uzun yaşam beklentisi ile ilişkilendirilmiştir (31). Menopoz sonrası obez kadınlarda yüksek östrojen seviyeleri endometrium kanserinde olası neden kabul edilmiştir (32). Kombine östrojen ve progesteron preparatlarının kullanımı ve fiziksel aktivite, azalmış risk ile ilişkilendirilmiştir (33,34). Obez kadınlar daha erken yaşta tanı alıp, endometrioid tip ile ilişkili iken, nonendometrioid tiplerde bu ilişki gösterilememiştir. Bunun farklı bir tümorogenez yoluyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (35). En sık görülen yaş aralığı 60 ile 70 yaştır. %2-5 oranında 40 yaştan önce de görülmektedir (36). 50 yaş altındaki hasta grubunda anovulasyon ve obezite ilişkisi dikkat çekmektedir (37). Hastaların %70'ine postmenopozal dönemde, %25'ine premenopozal dönemde tanı konulmaktadır (38). Erken evrede bulgu vermesi sebebiyle genellikle iyi prognozludur. 5 yıllık sağkalım oranları, evre 1'de %73, evre 2'de %11 evre3'te %30 evre 4'te %5'tir (39).

2.3.RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanserinin en sık risk faktörü, uzamış karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Östrojen replasman tedavisi, anovulatuvar sikluslar, obezite, östrojen salgılayan tümör gibi östrojen maruziyetini arttıran faktörler endometrium kanser riskini arttırken; östrojen maruziyetini azaltan faktörler (kok, sigara, fiziksel aktivite) riski azaltır. Progesteron düzeyini azaltan faktörler ise riski arttırmaktadır. Östrojen maruziyetine bağlı risk artışı tip 1 endometrium kanserle ilişkilidir (40,41).

Tablo 4: Endometrial kanser risk faktörleri

Faktör	Rölatif risk
Obezite	
20-50	3.0
>50	10.0
Nulliparite	
1 çocuğa karşı	2.0
2 çocuğa karşı	5.0
Geç Menopoz (>52-40 yaş)	2.4
Diabetes mellitus	2.7
Karşılanmayan östrojen tedavisi	6.0
Tamoksifen	2.0
Kombine oral kontraseptifler	0.5
Cowden sendromu (PTEN mutasyonu)	3 ila 5 kat artmış risk
Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser sendromu	Yaşam boyu %40-60 artmış risk
Aile üyelerinde endometrial kanser varlığı	3.4

2.3.1. Kronik Anovülasyon

Anovülasyona bağlı olarak sürekli üretilen östrojene maruz kalan ve yeterli progesteronla karşılanmayan endometriyumun sürekli proliferasyona uğraması endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine yol açabilir. Menopozal geçiş ve polikistik over sendromu (PCOS), endojen östrojen üretimi ve anovülasyon ile ilişkili

iki yaygın klinik durumdur. Her iki durumda da endometrial hiperplazi ve Endometrium kanseri gelişme riski artar (42,43).

2.3.2. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi

Uterusu olan bir hastada, progestin verilmeksizin herhangi bir yoldan (oral, transdermal yama, vajinal halka) sistemik östrojen tedavisi, endometrium kanseri öncüleri (EIN veya atipik hiperplazi) ve endometrium kanseri geliştirme riskinde belirgin bir artışa neden olur. Bununla birlikte, vulvovajinal atrofi ile ilgili semptomlar için kullanılan düşük doz vajinal östrojen tedavisinin sistemik absorpsiyonu düşüktür ve bu nedenle çoğunun endometrium üzerinde olumsuz etkileri yoktur (44,45).

2.3.3. Tamoksifen

Hedef organa ve dolaşımdaki serum östrojen düzeylerine bağlı olarak hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) Meme dokusunda antagonist etkiye neden olurken, endometrial dokuda, postmenopozal hastalarda (düşük östrojen seviyelerine sahip) östrojen agonisti, menopoza öncesi hastalarda (yüksek östrojen seviyeleri olan) östrojen antagonist olarak görev yapmaktadır (46,47). Bu nedenle Tamoksifen neredeyse tamamen postmenopozal hastalarda endometrium kanser riskinde artış ile ilişkilidir ve bu etki doza ve süreye bağlıdır. Birçok çalışma, Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda endometrium kanseri oranının genel popülasyonun iki ila üç katı olduğunu ortaya koymuştur (48,49).

2.3.4. Obezite

Obez hastalarda adipoz dokuda androstendionun konversiyonundan estron ve estradiolun androjenden aromatisasyonuna bağlı endojen östrojen seviyeleri yüksek seyretmektedir (50). Ayrıca obez hastalarda düşük seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri, insülin benzeri büyüme faktörü ve bunun bağlayıcı proteinlerinin konsantrasyonunda değişiklikler ve insülin direncine neden olur. Bunların tümü, bu hastalarda endometrium kanseri risk artışına katkıda bulunmaktadır (50,51).

2.3.5. Östrojen Salgılayan Tümörler

Özellikle overin granüloza hücreli tümörleri, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri ile ilişkilidir. Bu tümörlerde olan hastalarda endometrial hiperplazi %25 ila %50 saptanırken, endometrium kanseri %5 ila %10 oranında saptanır. Endometrium kanserleri genellikle erken evrededir ve iyi diferansiyedir (52,53).

2.3.6. Erken Menars ve Geç Menopoz

Uzun süreli östrojen maruziyetine bağlı erken menarş ve geç menopoz endometrium kanseri için bir risk faktörüdür. Geç menopozda artmış risk erken menarşa göre endometrium kanseri ile daha az ilişkilidir (41,54).

2.3.7. Lynch sendromu

Lynch sendromu (non-polipozis kolorektal kanser), birkaç DNA geninde meydana gelen mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Genel popülasyonda %2,7'ye karşın Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrium kanseri geliştirme riski yüzde 71'e kadar çıkmaktadır ve tüm endometrium kanserli hastaların yüzde 2 ila 5'ini oluşturmaktadır. Lynch sendromlu hastalarda ortalama endometrium kanseri tanı yaşı, diğer hastalardaki ortalama 61 yaş ile karşılaştırıldığında 46-54'tür. Lynch sendromuyla ilişkili endometrium kanserinin çoğunluğu endometrioid histolojidir ve sporadik endometrium kanserine benzer şekilde erken bir aşamada ortaya çıkar (55).

2.4. KORUYUCU FAKTÖRLER

2.4.1. Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı:

Östrojen-progestin oral kontraseptiflerin (OK'ler) kullanılması, büyük epidemiyolojik çalışmalarda endometrium kanseri riskini yüzde 30 ila 40 oranında azalttığı ve risk azalmasının, tedavinin kesilmesinden yıllar sonra da devam ettiği gösterilmiştir (56).

Sadece progestin içeren kontraseptifler (örn. Depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin salgılayan intrauterin cihazlar) endometrium kanserinin gelişmesine karşı daha da fazla koruma sağladığı görünmektedir (57).

Daha büyük yaşta çocuk doğurma, parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak, 8000'den fazla endometrium kanseri vakasını içeren 17 çalışmadan elde edilen bireysel verilerin bir meta-analizinde düşük endometrium kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (58).

2.4.2. Emzirme:

Çeşitli ülkelerden endometrium kanserli yaklaşık 9000 hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde, anne sütü ile beslemeyen hastalara karşı, sürekli emzirme, endometrium kanserinde yüzde 11'lik bir azalma (OR 0,89, %95 CI 0,81-0,98) ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.4.3. Sigara içme:

Sigara içimi, menopoiz sonrası hastalarda endometrium kanseri gelişme riskinde azalma ile ilişkilidir. Ancak menopoiz öncesi hastalarda ilişkili değildir (60).

2.4.4. Fiziksel aktivite ve diyet:

Meta-analizler, artan fiziksel aktivite ile azalmış bir endometrium kanseri riski gözlemlemiştir (61).

2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrial hiperplazi, normal proliferatif endometrial bezlerin şekil ve boyut değiştirerek basit endometrial hiperplaziden, atipik kompleks hiperplaziye kadar değişim göstermesidir.

Proliferatif endometriyum ile karşılaştırıldığında, endometrial bez-stroma oranında artış vardır. Endometrial hiperplazi, çoğunlukla progesteron ile karşılanmayan kronik östrojen maruziyetinden kaynaklanmaktadır (62).

2.5.1. Sınıflandırma Sistemleri

İki sınıflama sistemi kullanılmaktadır.

2.5.1.1. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması:

1994'te endometrial hiperplazi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 4

kategoriye ayrıldı. 2014'te WHO tarafından, nükleer atipi varlığına ve yokluğuna göre 2 kategoriye ayrılarak sınıflandırıldı: (63).

1994'te Tanımlanan WHO sınıflandırması:

- 1) Basit atipisiz hiperplazi
- 2) Kompleks atipisiz hiperplazi
- 3) Basit atipili hiperplazi
- 4) Kompleks atipili hiperplazi

2014'te Tanımlanan WHO sınıflandırması:

- 1) Atipisiz hiperplazi (neoplastik olmayan)
- 2) Atipik hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazma)

Nükleer atipi, genişlemiş hücre çekirdeği ile karakterizedir. Kromatin yapısı sitoplazmada homojen dağılmış veya kümelenmiş olabilir. Nükleus / sitoplazma oranı artmıştır.

2.5.1.2. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi Sınıflandırması:

Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) sınıflandırma sistemi, uluslararası bir jinekolojik patologlar grubu tarafından 2000 yılında önerilmiştir. EIN sistemi, büyük olasılıkla maliyet ve / veya bilgisayarlı D-puanlama bileşeniyle ilgili deneyim eksikliğinden dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır (64).

D puanı, EIN sınıflandırmasının ayrılmaz bir parçasıdır. Toplam doku hacminin (stroma + epitel + bez lümeni) oranı olarak stromal hacmin bir ölçüsüdür. Bu yöntem kullanılarak örnekler benign ($D > 1$), belirsiz ($0 < D < 1$) veya EIN ($D < 0$) olarak sınıflandırılır. D puanı, bilgisayarlı morfolometri ile değerlendirmeye dayalı olarak atanır (65).

EIN iki kategoride tanımlanmıştır: Benign endometrial hiperplazi ve epitelyal neoplazi.

2.5.1.2.1. Benign endometrial hiperplazi:

Uzun süreli östrojen maruziyetine bağlı endometriumdaki kalıcı değişiklikleri tanımlar. Benign Endometrial hiperplazinin morfolojisi, birkaç kistli proliferatif

endometriyumdan, "kistik glandüler hiperplazi", "hafif hiperplazi" veya "basit hiperplazi" olarak adlandırılan birçok büyümüş ve bükülmüş bez içeren daha hacimli endometriuma kadar değişir.

2.5.1.2.2. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN):

Epitelyal bezlerin kompleks hale geldiği proliferatif endometriumda, stromal hacmin toplam doku hacminin yaklaşık yarısından daha az olduğu ve bu dokunun normal endometriumdan farklılaşması ile ayırt edilir.

2.5.1.3. EIN ve WHO Sınıflandırma Sistemlerinin Karşılaştırılması:

EIN sınıflandırma kategorileri, WHO sistemindeki belirli kategorilere doğrudan karşılık gelmemekle birlikte, bir miktar tutarlılık vardır. Çoğu basit ve tipik olmayan kompleks hiperplaziler, benign endometrial hiperplazi kategorisine girer. Atipi olmayan bazı kompleks hiperplaziler ve tüm atipili hiperplaziler EIN kategorisine girer.

ACOG (Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji) ve Jinekolojik Onkologlar Derneği, farklı yönetim gerektiren klinikopatolojik varlıkları birbirinden ayıran kriterleri ve terminolojiyi kullanan bir patolojik tanı sisteminin kullanılmasını önermektedir. EIN sistemi bu hedefleri daha iyi yerine getirebilir, ancak yeterli karşılaştırmalı çalışmalar eksiktir. WHO sınıflandırması genellikle daha yaygın kullanılmaktadır (66,67).

2.5.1.4. Endometrial Hiperplazide Karsinom Riski

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, endometrial hiperplazide nükleer atipi varlığı, karsinoma progresyon riskinin en önemli göstergesidir. En yüksek risk altındaki kadınlar; atipik endometrial hiperplazisi veya endometrial intraepitelyal neoplazisi (EIN) olanlar veya endometrial karsinom için önemli risk faktörlerine sahip kompleks hiperplazisi olanlardır (68).

Nükleer atipinin olması, endometrial hiperplazide endometrial karsinom riskinin en önemli göstergesidir. Atipili hiperplaziyi endometrial karsinomdan ayırt etmek bazen zor olabilir. Atipili hiperplazili kadınların yaklaşık yüzde 17 ila 48'inin

bir histerektomi yapıldığında eş zamanlı endometrial karsinomaya sahip olduğu bulunmuştur (69).

Endometrial hiperplazi en sık vajinal kanama ile semptom verir. En çok menopoz sonrası kadınlarda ve menopoz öncesi kadınlarda artan yaşla birlikte görülür. Nadiren, anormal uterin kanaması olmayan kadınlarda sadece servikal sitolojide anormal bulgular görülür.

Tanı endometrial örnekleme alınarak patolojik değerlendirme ile konulmaktadır. Pipelle örnekleme veya dilatasyon & küretaj yapılabilir.

2.6. KLİNİK BULGULAR

2.6.1. Anormal Uterin Kanama:

Endometrium kanserinde en sık semptom anormal uterin kanamadır ve hastaların %75-%90'ında görülür (3,70). En sık menopoz sonrası dönemde görülür. Postmenapozal dönemdeki kanamalar miktarı ve süresine bakılmaksızın araştırılmalıdır. Yaşın artması ile risk daha da artmaktadır. Postmenapozal kanaması olan hastalarda endometrium kanseri tespit edilme durumu yaklaşık %12'dir (71).

Endometrial kanserleri hastaların %19'u 45-54 yaş arasında ve %6'sı 35-44 yaş arasında olması sebebiyle 45 yaş neoplazi düşünülmesi açısından eşik değer kabul edilmiştir (72,73).

Postmenapozal dönemdeki hastalarda 6 ay ve daha fazla karşılanmamış östrojen maruziyetinde endometrial hiperplazi gelişmesi referans alınarak, 45 yaş altındaki hastalarda 6 aydan uzun süren anormal uterin kanama durumlarında neoplazi açısından inceleme yapılmalıdır (74).

Anormal uterin kanaması olan obez hastalarda yaşlarından bağımsız olarak, endojen östrojen maruziyeti göz önünde tutularak bu hastalarda endometrial karsinom araştırılmalıdır (75).

Daha az görülen belirtiler lekelenme tarzında vajinal kanama, pürülan ya da sulu vajinal akıntı, pelvik başı hissi, stenoza bağlı ağrı, hematometra, piyometra, abdominal distansiyondur (76).

Fizik muayenede spekulum muayenesi erken evrelerde genellikle olağandır. İleri evrelerde bulgu saptanabilir. Bimanuel muayenede uterus hacmi ve mobilitesi, adneksiyal kitleler, parametrial endurasyon, cul de sac nodülaritesi incelenmelidir.

2.6.2. Ultrasonografi

Postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial kalınlığın 20 mm'ye yaklaşması, artmış endometrium kanseri ile ilişkili iken 4 mm'den az olan ölçümlerde bu risk düşüktür (77).

ACOG (Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği) ve SRU (Society of Radiologists in Ultrasound-Radyolojide Ultrason Derneği) dernekleri transvajinal ultrasonografiyi ve endometrial örneklemeyi ilk basamak değerlendirmede tanımlamışlardır. ACOG'a göre postmenapozal kanaması olan hastalarda ≤ 4 mm endometrial kalınlıkta endometrial neoplazi görme olasılığı düşüktür.

Endometrial kalınlık ölçümünde 4 mm eşik olarak alındığında endometrial kanser tespiti için duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %53'tur. 5 mm eşik olarak alındığında duyarlılık %96 ve özgüllük %61'dir (78).

Ultrasonografik olarak ≤ 5 mm endometrial kalınlık endometrial neoplaziyi genellikle dışlamaktadır ancak tek başına endometrial kalınlığın ölçümü kanseri güvenilir şekilde dışlamak için yeterli değildir (79).

İnce endometrial kalınlığı olan semptomatik hastalarda Ultrasonografik olarak değerlendirme ile endometrial kanserlerin yüzde 4'ü gözden kaçabileceği için, ince bir endometrial kalınlığa sahip tüm semptomatik hastalarda ilave invaziv tanısal testler yapılmalıdır (80).

Endometrial kanserli hastalar postmenapozal dönemde genellikle anormal uterin kanamayla semptomatik olurken yaklaşık yüzde 5 ila 20'sinde kanama yoktur. Kanaması olmayan postmenapozal hasta grubunda >11 mm endometrial kalınlık durumunda endometrial örnekleme yapılmalıdır (4). Premenopozal dönemde ultrasonografide endometrial kalınlık artışının endometrium kanseri tespitinde faydası yetersizdir (81). Bu hasta grubunda artmış endometrial kalınlık genellikle benign bir patoloji ile ilişkilidir ve endometrial biyopsiyi gerektirmez (82).

2.6.3. Kan Tetkikleri

Böbrek ve karaciğer fonksiyonunu gösteren biyokimya testleri ve kan sayımı rutin yapılması gereken testlerdir. Ca125 özellikle ileri evre hastalıkta takip için anlamlı kabul edilmektedir.

2.6.4. Diğer Tetkikler

Akciğer grafiği metastazların araştırılması açısından önerilir. Yüksek riskli hastalarda göğüs, batin, pelvik BT veya PET-CT cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde önerilir (83).

MR, myometrial invazyon, servikal tutulum ve lenf nodu metastazlarını saptama açısından BT ve ultrasonografiye üstündür.

Ameliyatın tolere edilememesi veya doğurganlığın korunması istendiği için ameliyat edilemeyen hastalarda klinik evreleme için kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir (84).

MRI taraması ve intraoperatif frozen kesit hem myometrial invazyon derinliğini hem de servikal tutulumu değerlendirmenin en doğru yoludur (85,86,87). CT ve MRG nodal metastazların değerlendirilmesi açısından eşdeğer olmasına rağmen, histolojik doğrulama sağlayan cerrahi lenf nodu değerlendirmesinin yerini almaya uygun değildir (88). PET-CT, lenf nodunu ve uzak metastazları değerlendirmek için en iyi görüntüleme yöntemidir. Özellikle yüksek riskli veya ileri evre hastalıkta düşünülebilir.

2.6.5. Anormal Servikal Sitoloji

Endometrial kanserli hastalar, servikal kanser taramasında anormal sitolojik bulgularla gelebilir. Bu bulgular, endometrial hücreler (45 yaş üzerinde bildirilen), atipik glandüler hücreler veya adenokarsinom (endoservikal veya endometrial olabilir) olabilir. Geleneksel Pap smear'in endometrial karsinom için duyarlılığı yüzde 40 ila 55'tir (7).

2.7. TANI

Endometrium kanseri tanısı histopatolojik olarak endometrial biyopsi, küretaj veya histerektomi örneğinin değerlendirilmesiyle konulur.

2.7.1. Endometrial Biyopsi

Endometrial biyopsi alınması genellikle ilk basamak tanıda tercih edilmektedir. Uterin kavitenin en az %50'sinin etkilendiği durumlarda güvenilirdir (89).

Pipelle ile endometrial örnekleme endometrium kanser tanısı koyma duyarlılığı postmenapozal hastalarda %99,6, premenopozal hastalarda %91'dir (92).

Ancak özellikle kolorektal kanser öyküsü, endometrial polipler ve morbid obezitede tane koymada yeterli olmayabilir (90).

Biyopsi sonucu benign bulgular gelen ancak anormal terin kanaması devam eden ya da ultrasonografi olarak endometrial neoplazi şüphesi olan hastalarda ek endometrial örnekleme; D&C veya histeroskopi yapılmalıdır (91).

Endometrial biyopsi, ameliyathane ortamı gerektirmemesi, anestezi ihtiyacının olmaması, servikal dilatasyon hazırlığına ihtiyaç duyulmaması, perforasyon riskinin daha az olması ve daha ucuz olması açısından D&C ve histeroskopiye üstündür.

2.7.2. Dilatasyon & Küretaj

Endometrial biopside alınan dokunun yetersiz olması durumunda, servikal stenoz nedeniyle örnekleme yapılamaması durumlarında, görüntüleme bulgularıyla tutarsız biyopsi sonuçlarında, biyopsi sonucu benign olmasına rağmen devam eden anormal uterin kanamada ve postmenopozal kanamada, biyopsi sonucunda endometrial hiperplazi gelen hastalarda endometrial kanserin dışlanması tercih edilen yöntemdir.

Bu işlemin komplikasyonları; uterin perforasyon, servikal yaralanma, enfeksiyon, kanama, intrauterin adezyon oluşumudur (92).

2.7.3. Histeroskopi

Diagnostik olarak yapılan histeroskopi endometrial kavitenin görüntülenmesini sağlar. İşlem esnasında tespit edilen lezyonlardan biyopsi veya eksizyon yapılabilmesi bu işlemin avantajıdır. Ancak daha maliyetli ve invaziv bir işlem olması, anestezi ihtiyacı gerekliliği, deneyim ve beceri gerekliliği dezavantajlarıdır (93).

Sadece D&C ile örnekleme yapılan hastalarda fokal lezyonları tespit etmede yetersizliği nedeniyle histeroskopinin bu lezyonları tanımada faydası olacağı gösterilmiştir (94). Ancak tek başına histeroskopi yapılan hastalarda %34 oranında

endometrium tanısı koymada yetersiz olması sebebiyle D&C ye üstün kabul edilmemiştir (95).

2.7.4. Salin İnfüzyon Sonografisi

Endometrial boşluğa salin verilerek kalitede yer kaplayan lezyonların ultrasonografi olarak tespit edildiği yöntemdir. Tek başına transvajinal ultrasona göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olduğu saptanmıştır (96).

Histeroskopi ve salin infüzyon sonografisi (SIS) işlemlerinde endometrial kaviteden fallop tüpleri yoluyla malign hücrelerin peritona yayılımı şüphesi tartışmalı bir konudur (97).

Diagnostik histeroskopi yapılan endometrial kanserli olguları değerlendiren bir çalışmada peritoneal sitoloji pozitifliğinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (98).

2.8. TARAMA

Endometrium kanserinde mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, maliyet-etkin bulunan bir tarama yöntemi olmaması sebebiyle endometrium kanser taraması yapılmamaktadır (99).

Endometrium kanserli hastaların yüzde 75 ila 90'ında anormal uterin kanama görülmesi sebebiyle hastalar genellikle malignite uterusu sınırlı iken başvurmaktadır. Bu durumda uygun ve etkin bir tanı testi uygulanması, sıklıkla erken tanı, zamanında tedavi ile tarama olmaksızın yüksek sağkalım oranları ile sonuçlanmaktadır (100).

Transvajinal ultrasonografi olası bir tarama testi olarak kabul edilebilir. Ancak özgüllüğünün düşük olması sebebiyle daha çok hastada endometrial örnekleme yapılmasına sebep olacaktır. Tarama yalnızca profilaktik histerektomi öncesinde doğurganlığın korunması istenen, endometrium kanseri açısından yüksek riskli olan Lynch tip 2 sendromlu hastalar için önerilir (101).

Bu durumlarda endometrial izleme, 35 yaşından başlayarak (yılda bir kez histerektomiye kadar) aspirasyon biyopsisi ve transvajinal ultrasonografi ile yapılır (101, 102).

Progesteron tedavisi olmaksızın östrojen tedavisi alan hastalarda tarama yapılabilir. Tam tersine Tamoksifen kullanan kadınlarda transvajinal ultrasonografi ya da endometrial biyopsi ile taramanın faydası gösterilememiştir (103).

Endometrial kanserinde servikojenital sitoloji testlerinden Pap smear'in duyarlılığı %40-55 olması sebebiyle bir tarama yöntemi olarak kabul edilmemiştir. Ancak özellikle ileri evrelerde daha yüksek pozitifliği vardır (104).

2.9. ENDOMETRİAL KANSERİN SINIFLANDIRILMASI

2.9.1. Geleneksel Sınıflandırma:

1983'te Bokhman tarafından endokrin ve metabolik etkiler, epidemiyoloji, patolojik özellikler ve prognoz göz önünde bulundurularak 2 alt tip tanımlandı (105).

2.9.1.1. Tip 1 Endometrial Kanserler:

Endometrioid karsinom grade 1 ve 2 olanları içerir. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %75 ini oluşturur. Çoğunlukla östrojenik etki ön planlıdır. Hiperöstrojenik ortama bağlı olarak atipili endometrial hiperplazi (Endometrial intraepitelyal neoplazi) genellikle prekürsör lezyon olarak izlenmektedir. Hastalar daha genç yaş grubundadır. Genellikle erken evrede tespit edilir ve daha iyi prognoza sahiptir. Rekürrens oranları daha düşüktür (3,106).

Tip 1 tümörlerde PTEN supressor gen mutasyonu, K-ras onkojeni ve mikrosatellit instabilite en sık görülen genetik bozukluklardır. β -katenin ve PTEN mutasyonları, DNA mismatch repair genlerindeki defektler (özellikle MSH-6) hem endometrial hiperplazi hem de endometrioid karsinomlarda görülen genetik anormalliklerdir. Ayrıca bu neoplazmlarda ARID1A, PIK3CA gibi birçok farklı genetik değişiklikler de tanımlanmıştır (107).

2.9.1.2. Tip 2 Endometrial Kanserler:

Endometrioid karsinom grade 3 olanlar ve endometrioid olmayan karsinomları (seröz hücreli, berrak hücreli karsinomları, mikst hücreli karsinomlar, indifferansiyel / andifferansiyel karsinomlar, karsinosarkomlar) içermektedir (2,108).

Daha seyrek görülürler. Östrojene duyarlı değildirler. Genellikle zeminde atrofik bir endometrium bulunmaktadır. Hasta grubu daha yaşlıdır. Daha ileri

evrelerde tanı konulmaktadır. Tanı esnasında ekstrauterin hastalık görülebilir. Uzak metastaz ve nüks nedeniyle kötü prognoz ile seyretmektedir. Kötü diferansiye ve andiferansiye hücreler görülmektedir (3,109).

Tip 2 endometrium kanserli hastalarda obezite, hipertansiyon ve diyabet daha az görülmekle beraber hastalar genellikle multipardır (109).

Genellikle prekürsör lezyon endometrial intraepitelyal karsinomdur. Yüksek oranda Ki67 proliferasyonu ve p53 mutasyonu, non-diploid karyotip ve HER-2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/c-erbB-2) artmış ekspresyonu ile ilişkilidir (109,110).

2.9.2. Moleküler Sınıflandırma

Geleneksel sınıflandırma yöntemleri endometrium kanserinin karmaşıklığını yeterince yakalayamamaktadır. Prognostik bilgi sağlamak ve objektif değerlendirmeler yapılabilmesi için moleküler özellikleri içeren yeni sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.

2013 yılında, Kanser Genom Atlası (TCGA) prognostik sonuçları ve klinikopatolojik özellikleri farklı olan endometrial kanser hücrelerinin genomik olarak mutasyon yüküne, mikrosatellit instabilitesine ve kopya sayısına dayanan dört moleküler alt tipini tanımladı. Bu dört moleküler alt tip, henüz rutine tam olarak entegre edilmemiştir (111).

Bunlardan ilki; ultra mutasyonlu, POLEmute alt grubudur. Bu grup hücrelerde DNA polimeraz-epsilon geninin (POLE) eksonükleaz bölgesinde tekrarlayan mutasyonlar vardır. İyi prognoz ile ilişkilidir.

İkincisi: hiper mutasyonlu-mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan alt gruptur. MSI, mismatch onarım proteinleri (MMR-Mismatch repair), (MLH-1, MSH-2, PMS 2) fonksiyonunda bozulmaya dayanır. Lynch sendromunda MLH-1 geni mutanttır (112).

Üçüncüsü: Kopya sayısı düşük-mikrosatellit stabil alt grup (NSMP, nonspesifik moleküler profil). Bu hücreler genellikle östrojen ve progesterona duyarlıdır.

Dördüncüsü; kopya sayısı yüksek-seröz benzeri tümörlerdir. Çoğunlukla p53 mutasyonu görülen yüksek somatik kopya sayısı değişiklikleri ile karakterizedir. Kötü prognoz ile ilişkilidir (111, 113).

2.9.3. Histolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Jinekolojik Patoloji Derneğinin histolojik olarak Endometrium Kanserlerinin sınıflandırması 2020 yılında güncellenmiştir. Buna göre endometrium kanseri tipleri; Endometrioid karsinom, Seröz karsinom, Berrak hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, Mikst karsinom, Nöroendokrin tümörler ve karsinosarkomlardır (114).

Tablo 5: Endometrial kanserin histopatolojik alt tipleri (114)

Endometrioid adenokarsinom • Skuamöz diferansiyasyon gösteren • Villoglandüler • Sekretuar
Müsinöz karsinom
Seröz karsinom
Berrak hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Mikst hücreli adenokarsinom
Andiferansiye karsinom
Karsinosarkom

2.9.3.1. Endometrioid Karsinom

Endometrium kanserleri arasında %75-80 oranında görülür ve en sık görülen tiptir (115).

Derecelendirmesinde genellikle yapısal paterni ve nükleer grade değerlendirilerek yapılan FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sınıflandırılması kullanılır:

- a) Grade 1: %5'ten az solid büyüme paternine sahiptir ve iyi diferansiyedir.
- b) Grade 2: %6-50 arasında solid büyüme paternine sahiptir ve kısmen diferansiyedir.
- c) Grade 3: %50'den fazla solid büyüme paternine sahiptir ve az diferansiye veya diferansiye olmamıştır.

Nükleer atipi (pleomorfizm ve belirgin nükleol) varlığında yapısal grade 1 derece yükseltilir.

Seröz papiller adenokarsinom ve berrak hücreli karsinom genellikle yüksek grade kabul görür.

Skumöz diferansiyasyonlu adenokarsinom ise glandüler komponentin nükleer grade'ine göre derecelendirilir (116).

Endometrioid karsinomların çoğu düşük derecelidir (grade 1 veya 2), erken aşamada teşhis edilir ve iyi bir prognoza sahiptir. Birçok 3. derece endometrioid karsinom, seröz karsinoma benzer bir genomik profile sahiptir ve 3. derece endometrioid karsinomlar, endometrium karsinomlarının özellikle çeşitli bir alt kümesini temsil eder ve diğer moleküler alt tiplerinden daha kötü prognoza sahiptir (117).

Endometrioid karsinomlar genellikle endometrial bezlere benzer yapılardan oluşması sebebiyle atipili endometrial hiperplaziye benzerler. Fokal veya diffüz olarak ekzofitik büyüme paternine sahiptirler. Histolojik olarak 3 varyantı tanımlanmıştır:

Skumöz Diferansiyasyon Gösteren Tip: Endometrioid karsinomların %15-25'lik kısmını oluşturur. Tümörün davranışı glandüler komponentindeki nükleer grade ile ilişkilidir (118).

Villoglandüler Tip: Endometrioid karsinomların %2'lik kısmını oluşturur. İyi diferansiyedirler ve seröz papiller karsinoma benzerler (119).

Sekretuar Tip: Endometrioid karsinomların %1 kadarında nadir olarak görülür. Genellikle postmenapozal dönemde erken evrede saptanan ve iyi prognoza sahip tümörlerdir. Berrak hücreli tümörlerden ayırt edilmelidir. Tek tip glandüler yapı, tek tip sitoloji ve düşük nükleer grade sahip olmasıyla berrak hücrelilerden ayırt edilirler (120).

Miyometrial invazyon varlığını gösteren bulgular; reaktif stromal fibroz ve enflamatuar hücrelerle karakterize desmoplastik stroma, aradda stroma olmadan sırt sırta vermiş bezlerin varlığı, papiller yapının yaygınlığı, skuamöz epitelyal diferansiyasyondur (121).

Grade 1 Endometrioid karsinomlarda, mikrokistik uzamış ve fragmente patern (MELF- Microcystic elongated and fragmented), lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazlarıyla ilişkilidir (122).

2.9.3.2. Müsinöz Karsinom

Endometrial karsinomların yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur. %50'den fazla müsinöz içeren hücrelerden oluşur. İyi diferansiye glandüler yapıda ve endometrioid karsinomaya benzer davranış göstererek iyi prognoza sahiptirler (115,123).

Endoservikal adenokarsinomadan, endometrial doku varlığı, köpüksü endometrial stromal hücre varlığı, skuamöz metaplazi varlığı gibi histolojik bulgularla ve vimentin pozitif olması ile ayırt edilmelidir (124).

2.9.3.3. Seröz Karsinom

Endometrial kanserlerden 2. en yaygın tiptir. Endometrium kanserli hastaların %10'u bu tiptedir (115).

Tümör hücreleri kümeler halinde tabaka oluşturarak atipik hücrelerle döşenmiş fibrovasküler çıkıntılarla düzensiz bir görünüme sahiptir. Çoğunlukla glandüler içeriğe sahiptir. Tümör hücrelerinde nükleolar belirgin ve nükleer atipi görülür. Bu, tümör sınıflandırmasında yol göstericidir. Psammoma cisimcikleri görülebilir.

Seröz karsinomlar grade 3 kabul edilirler. Genellikle diffüz şekilde myometrium invazyonu yaparlar. Lenfovasküler alan tutulumu ve peritoneal yayılımı over karsinomlarına benzerler (125).

Tanı esnasında ekstrauterin malignite tespit edilebilir. Seröz karsinomlar kötü prognoza sahiptir (126).

Seröz endometrial karsinomların büyük çoğunluğu, p53abn moleküler alt tipindendir (111).

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu)'nin aşırı ekspresyonu veya mutasyonu bu tümörlerin küçük bir kısmında mevcuttur ve tedavide hedeflenebilir (127).

2.9.3.4. Berrak Hücreli Karsinom

Endometrial kanserlerde <%5 ten az görülmektedir. Genellikle hastalar ileri yaşadılar. Yüksek grade olarak kabul edilmektedir. Kötü prognozludur (128).

TCGA tarafından tanımlanan 4 alt molekül türünde de görülebilmektedir. POLE mut gösteren tipleri iyi prognoz ile ilişkiliyle p53 abn gösteren tipler kötü prognoz ile ilişkilidir (129).

MMR (Mismatch repair) eksikliği olanlar genelde endometrioid tip ile mikst şekilde görülür (130).

Berrak hücreli endometrial karsinom histolojik olarak nükleusta atipi, bol miktarda eozinofilik veya berrak sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Papiller, glandüler, tubulokistik ve diffüz tiplerde görülebilir. Büyük nükleuslar, kabarcık (hobnail) görünümünde olabilir. Berrak hücreli karsinomdaki papillaların stroması karakteristik hyalinize camı bir görünüme sahiptir (131).

2.9.3.5. Mikst Hücreli Adenokarsinom

İki farklı histolojik bileşene sahip tümörlerdir. Genellikle endometrioid ve nonendometrioid (Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom) komponentlerinden oluşur. Bir komponentin tümörün en az %5-10'unu oluşturması gerekir (132).

2.9.3.6. Uterin Karsinosarkomlar

Malign epitelyal ve malign stromal unsurlar içeren Endometrial adenokarsinomların alt tipidir, %5'ten az olarak nadir görülür. Epitelyal-mezenkimal transizyondaki bir bozulmadan kaynaklanır (133).

Endometrial adenokarsinomun yüksek riskli bir varyantı olarak kabul edilirler. Çünkü karsinosarkomlar, epidemiyoloji, risk faktörleri ve klinik davranışlarda uterus sarkomlarının aksine endometrial karsinom ile daha yakın benzerlikler paylaşırlar. Genellikle ileri yaş, yüksek grade ve kötü prognoz ile ilişkilidir (134).

Karsinosarkomların büyük çoğunluğu TGCA da tanımlanan p53abn moleküler alt tipindedir ancak bunlar aynı zamanda diğer üç moleküler alt tipte de olabilir (135).

2.9.3.7. Andiferansiye /Dediferansiye Karsinomlar

Bu tümörlerde glandüler veya skuamöz farklılaşma yoktur. FIGO grade 1 ve 2 endometrioid karsinomlardan oluşur. Genellikle MMR eksikliği vardır. Prognozu kötüdür (136). Lynch sendromu ile ilişkilendirilmiştir (137).

Tablo 6: Endometrial kanserde histopatolojik alt tiplerin görülme oranı

Histolojik tip	Görülme oranı (%)
Endometrioid	77
Mikst hücreli	8
Seröz	7
Karsinosarkom	3
Berrak hücreli	2
Müsinöz	1

2.10. EVRELEME

Endometrium Kanseri evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. 1988'de FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından endometrial kanser evrelemesi 1971 FIGO sisteminde tanımlanan klinik evrelemeden cerrahi evrelemeye değiştirilmiştir.

Endometrial karsinom, 2017 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırma sistemine göre evrelendirilmektedir (138).

Tablo 7: Endometrial kanserde evreleme

FIGO EVRELEME (2009)	
EVRE 1	Tümör corpus uteride sınırlı
1A	Myometrial invazyon yok ya da ½ den az
1B	Myometrial invazyon ½ ye eşit ya da daha fazla
EVRE 2	Tümör servikal stromayı invaze etmiş ancak uterusu aşmamış ^b
EVRE 3	Lokal ve/veya rejyonel yayılım
3A	Tümör serozayı ve/veya adneksi invaze etmiş ^c
3B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum ^c
3C	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı ^c
3C1	Pozitif pelvik lenf nodu
3C2	Pozitif para-aortik lenf nodu (pelvik lenf nodu tutulumu ile birlikte veya olmaksızın)
EVRE 4	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ve/veya uzak metastaz
4A	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
4B	Uzak metastaz (intra-abdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazı)

Grade 2 ve >2cm tümör olanlar, berrak hücreli ve seröz karsinom olanlar, Myometrium invazyon>%50 olanlar, servikal tutulumu olanlar ve ekstrauterin metastazı olanlar hastalarda cerrahi evreleme yapılması önerilmektedir.

Genel olarak önerilen cerrahi yaklaşım, karnın dikey bir orta hat insizyonu ile açılmasıdır. Ardından batın yıkama sıvısı peritoneal sitoloji değerlendirilmesi açısından alınmalıdır. Omentum, karaciğer, periton ve adneksler metastaz varlığı açısından gözlemlenmeli ve palpe edilmelidir. Pelvik ve paraaortik lenf nodları da aynı şekilde incelenmelidir. Bununla birlikte, laparoskopik cerrahiler özellikle erken evre hastalık için tercih edilmektedir (139, 140).

Total Laparoskopik histerektomi hastanede yatış süresinin az olması, daha az ağrı ve daha hızlı iyileşme gibi avantajları açısından tercih edilmektedir. Major komplikasyonlar açısından total abdominal histerektomi ile aralarında anlamlı fark yoktur. Büyük uterusu olmayan hastalarda tercih edilebilir (141).

Onkolojik cerrahide laparoskopi yüksek riskli hastalar dahil olmak üzere güvenli kabul edilmiştir ve bu yolla lenf nodu diseksiyonu yapılabilmektedir (140).

Robotik cerrahi özellikle morbid obez hastalarda deneyimli cerrahlar açısından daha güvenilirdir ve daha az komplikasyonla ilişkilidir (142).

Laparoskopi ve robotik cerrahi karşılaştırıldığında onkolojik cerrahi açısından sonuçlar benzer bulunmuştur (143). Önerilen standart cerrahi prosedür, bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomidir (144).

Mikrometastaz olasılığı açısından tuba ve overlerin normal görünse bile çıkarılması önerilir. Düşük gradeli erken evre hastalığı olan premenopozal kadınlarda overlerin korunması düşünülebilir (145).

Vajinal kafın çıkarılması tavsiye edilmez ve parametrial dokunun eksize edilmesinin herhangi bir faydası yoktur. Preoperatif olarak bariz servikal stromal tutulum gösterildiğinde, geçmişte modifiye edilmiş bir radikal histerektomi uygulanmaktaydı. Ancak günümüzde histerektomi ile birlikte pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılmasının yeterli olacağı konusunda fikir birliği vardır. (ESMO - ESGO - ESTRO) ESMO (The European Society for Medical Oncology-Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği) ve ESGO (The European Society of Gynaecological Oncology-Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği) ve ESTRO (The European Society for Radiotherapy and Oncology-Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Birliği) (13).

Evrelemede tümörden serozaya kadar olan mesafe, myometrial invazyon derecesini göstermesi açısından önemlidir. Preoperatif olarak değerlendirme sonrasında opere edilen hastalarda, ameliyat esnasında frozen değerlendirmesi yapılabilmektedir. Bu değerlendirme esas olarak myometrial invazyon derecesini içerir (87).

Adneksiyal tutulum, yaygın pelvik lenf nodu tutulumu, tam kat myometrial tutulum ve şüpheli aortik veya kommon iliak nodların tutulumunda paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Berrak hücreli, papiller seröz veya karsinosarkom histolojik alt tiplerinde de paraaortik/aortik lenf nodu örneklemesi yapılabilir.

Myometrial invazyonu %50'den az, iyi diferansiye tümörler olarak tanımlanan düşük riskli tümörlerin %5'inden daha azında pozitif lenf nodu izlendiğinden tam cerrahi evreleme gerekli değildir (146).

Lenfovasküler alan invazyon (LVSI) varlığı patolojik olarak tanımlanmalıdır. LVSI olan tümörlerde prognoz daha kötüdür (147). Evre 1 endometrial hastalarda LVSI varlığında sağkalımı öngörme, myometrial invazyon derecesine göre sağkalım ayrımı yapılmasından daha anlamlıdır (148).

Peritoneal sitoloji FIGO 2019 evelemesinden çıkarılmıştır. Prognostik risk faktörü olarak değerlendirilmesini öneren çalışmalar olduğu gibi (149) bazı çalışmalarda prognoz ile ilişkisinin olmadığını tespit eden çalışmalar da mevcuttur (150). Mikroskobik omental metastaz nadir olması sebebiyle omentum biyopsisi rutinde önerilmez (151). Ancak nonendometrioid tiplerde %5 oranında mikroskobik omental metastaz görülebilir (152).

Lenf nodu metastazı olan hastalarda tümör grade'i ve miyometrial invazyon derinliği artmış olarak bulunması sebebiyle lenf nodlarının diseksiyonu evreleme, prognostik bilgi ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılmıştır (153). Lenfadenektominin terapötik olarak faydalı olabileceği tespit edilmiştir (154).

Özellikle grade 3 endometrium kanserli hastalarda total lenfadenektominin sağkalımı artırdığını ileri sürülmüştür (155). Günümüzde adjuvan tedavi protokollerinde, tedavi seçimini belirlemede, lenfadenektomiye dayalı karar verilmemektedir. Lenfadenektomi öncelikle evreleme için kullanılmaktadır ve yüksek risk faktörleri olanlarda düşünülmelidir.

Endometrium kanserli çoğu hastada metastaz olmaması sebebiyle lenf nodu diseksiyonunun terapotik bir değeri olması tartışma konusudur. Rutin pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ile şüpheli lenf nodu diseksiyonunun karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda hayatta kalma açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmalar, hasta grubunun genellikle erken evre olması sebebiyle eleştiri almıştır (156,157). Retrospektif bir çalışmada, para-aortik lenfadenektomi, tek başına pelvik lenfadenektomiye kıyasla orta ve yüksek riskli hastalarda daha iyi bir sonuçla sonuçlara sahiptir (158).

Aortik lenf nodu örnekleme kararında çeşitli parametreler vardır. Bunlar, şüpheli aortik veya yaygın iliak düğümleri, büyük ölçüde pozitif adneksleri, büyük ölçüde pozitif pelvik düğümleri ve tam kalınlıkta miyometriyal invazyon gösteren yüksek dereceli tümörleri içerir. Berrak hücreli, papiller seröz veya karsinosarkom histolojik alt tipleri olan hastalar ayrıca aortik düğüm örnekleme için adaydır.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda %5-38 oranında lenfödem görülebilmektedir (159,160). Daha az invaziv olan lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu SLND teknikleri tanımlanmıştır. SLND tekniği SLND Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) ve Jinekolojik Onkoloji Derneği (SGO) gibi kuruluşlar tarafından desteklenmektedir ve düşük yanlış negatiflik oranlarına sahiptirler (161).

Çalışmalar sentinel lenf düğümü haritalamasının, endometrial kanserin evrelendirilmesinde güvenli bir şekilde lenfadenektominin yerini alabileceğini önermektedir (162). Sentinal lenf nodu örneklemeinde indosiyanin yeşilinin enjeksiyonu sonrası floresan görüntüleme ile tespit edilir. Metilen mavisine göre İndosiyanin yeşilin daha hassas olduğu tespit edilmiştir (163). Sentinal lenf nodu bilateral negatif ise lenf adenektomi yapılmasına gerek yoktur. Sentinal lenf nodu tespit edilmez ise o taraf lenfadenektomi yapılmalıdır.

2.11. TEDAVİ

Tümör endometriuma sınırlı veya MI <%50 ise, çapı <2cm ise, endometrioid histoloji, G1 veya G2 tümör ve LVSI negatif ise cerrahi evreleme ve lenfadenektomi yapılmaz (164). Seröz veya berrak hücreli, G3 lezyonlarda, tümör çapının >2cm olduğu olgularda, derin MI (>%50) ve serviks uzanan lezyonlarda cerrahi evreleme ve lenfadenektomi mutlaka yapılmalıdır (165). Düşük riskli endometrium kanseri

olgularında paraaortik lenfadenektomi yapmak planlanıyorsa pelvik lenf nodu durumu değerlendirilmelidir (166). Pelvik lenf nodu tutulumu yoksa paraaortik lenfadenektomi yapmaya gerek yoktur. Orta ve yüksek riskli hastalarda ise lenfadenektomi pelvik + paraaortik şeklinde olmalıdır (167).

2.11.1. Erken Evre Tedavisi

Evre 1-2 endometrium kanserinde standart cerrahi tedavi Total histerektomi+ salpingo-ooferektomidir. Vajinal kaf rezeksiyonu önerilmez (168).

Omentektomi evre I seröz endometrial karsinom, karsinosarkom ve farklılaşmamış karsinomda yapılmalıdır (169). Evre 1 berrak hücreli ve endometrioid karsinomda omentektomi ihmal edilebilir (151).

Sentinel lenf nodu biyopsisi, düşük riskli / orta riskli hastalığı olan hastalarda evreleme amacıyla düşünülebilir. Miyometriyal invazyonun olmadığı durumlarda ihmal edilebilir. Bu grupta sistematik lenfadenektomi önerilmez (170). Yüksek-orta riskli / yüksek riskli hastalığı olan hastalarda cerrahi lenf nodu evrelemesi yapılmalıdır (171). Sentinel lenf nodu biyopsisi, evre I / II'de lenf nodu evrelemesi için sistematik lenfadenektomiye kabul edilebilir bir alternatiftir (172).

İki büyük randomize çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, lenf nodu evrelemesinin terapötik bir değeri olmadığı ancak hastalığın derecesini değerlendirmek ve adjuvan tedavi kararları için bilgi sağlamak için yapıldığına dikkat edilmelidir (173,156).

Erken evre endometrium kanseri olan hastalarda overlerin korunduğu cerrahi ile bilateral salpingo-ooferektomi uygulanan hastalar arasında genel sağkalımda anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (174). Overlerin korunması, miyometriyal invazyon 1/2'den az, düşük gradeli endometrioid endometrial karsinomlu ve belirgin over hastalığı veya diğer ekstra uterin hastalığı olmayan 45 yaşından küçük premenopozal hastalarda düşünülebilir (175). Ailede kanser öyküsü (BRCA mutasyonu, Lynch sendromu) olan hastalarda ooferektomi yapılmalıdır (176).

Fertilite koruyucu tedavi, miyometriyal invazyon ve genetik risk faktörleri olmaksızın sadece AH / EIN Atipik hiperplazi / endometrioid intraepitelyal neoplazi (AH / EIN) veya grade 1 endometrioid endometrial karsinomlu hastalarda düşünülebilir (177).

Düşük dereceli endometrioid karsinom nedeniyle aynı anda endometriyum ve yumurtalık tutulumu olan hastaların olumlu bir sonuca sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, bunların metastatik bölgelerden ziyade senkronize primer tümörler oldukları düşünülmektedir. Düşük dereceli endometrium kanseri ile over karsinomları ile aralarındaki klonal ilişkiden dolayı endometriumda ortaya çıkıp ikincil olarak overlere uzandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (178). WHO'nun 2020'deki yayınında, belirlenen 4 kriterin; (1) düşük dereceli endometrioid morfolojisi, (2) yüzeysel miyometriyal invazyondan fazla değil, (3) LVSI yokluğu ve (4) ek metastaz yokluğu olması durumunda klonal ilişkili olduğu düşünülen düşük dereceli endometrioid karsinomlu hastaların adjuvan tedavi olmaksızın, sanki iki bağımsız primermiş gibi tedavi edilmesi gerektiği önerilmiştir (114).

2.11.2. Evre 3 ve Evre 4 Hastalıkta Cerrahi

Evre III ve IV endometrial kanserli hastalarda tam rezeksiyonun kabul edilebilir morbidite oluşturması durumunda sitoredüksiyon düşünülür. Ameliyat öncesinde kurul değerlendirmesi yapıp cerrahi planlanmalıdır. Cerrahinin yapılamayacağı düşünülen hastalarda öncelikli sistemik tedavi sonrasında, tedaviye yanıt alınması durumunda cerrahi planlanabilir (179).

2.11.3. Adjuvan Tedavi

Kanser Genom Atlası Araştırma Ağının (TCGA) genomik özelliklere göre tanımladığı dört grup, düşük ve yüksek riskli endometrial karsinomları ayırt edilerek bu gruplara göre prognoz ve adjuvan tedavi seçimine yol gösterici kabul edilmiştir (111).

TCGA sınıflandırmasının daha uygulanabilir varyantlarını geliştirmek için birçok immünohistokimyasal belirteç ve DNA sıralama teknikleri incelenmiştir (180). Genomik karakterizasyon ve biyobelirteçleri birleştiren çeşitli yaklaşımlar, adjuvan tedavi düzenlenmesinde umut verici sonuçlar sağlamıştır (181).

L1CAM (L1 hücre yapışma molekülü) kötü sonuçları olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilen bir biyobelirteçtir (182). P53 yolağının markörleri, (183) hormon reseptör ekspresyonu (184) ve mikrosatellit instabilite (185)

endometrial kanserin prognozunu tahmin etmede kullanılan diğer biyobelirteçlerden birkaçıdır.

2014 yılında yapılan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) ve Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) dernekleri tarafından endometrial kanserli hastaların tanı ve tedavilerinin değerlendirildiği konsensüs toplantısından sonra, 2020 yılında ESGO, ESTRO ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP) dernekleri güncel bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre endometrial kanser yönetiminde moleküler sınıflandırmanın bilindiği ve bilinmediği durumlar için prognostik risk grupları tanımlanmıştır ve bu gruplara göre adjuvan kararı verilmektedir (102).

Tablo 8: Prognostik Risk Grupları

Risk grubu	Moleküler sınıflandırma bilinmiyor	Bilinen moleküler sınıflandırma
Düşük	Evre IA endometrioid + düşük grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal	- Evre I – II POLE mut endometrial karsinom, rezidüel hastalık yok - Evre IA MMRd / NSMP endometrioid karsinom + düşük grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal
Orta düzey	- Evre IB endometrioid + düşük grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal - Evre IA endometrioid + yüksek grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal - Miyometriyal invazyon olmaksızın Evre IA non endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye, mikst karsinom, karsinosarkom,)	- Evre IB MMRd / NSMP endometrioid karsinom + düşük grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal - Evre IA MMRd / NSMP endometrioid karsinom + yüksek grade $\ddagger$ + LVSI negatif veya fokal Miyometriyal invazyon olmaksızın Evre IA p53abn ve / veya non endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye, mikst karsinom, karsinosarkom,)

Yüksek -orta	• Evre I endometrioid + invazyon derecesine ve derinliğine bakılmaksızın önemli LVSI • LVSI'dan bağımsız olarak Evre IB endometrioid yüksek-grade ‡ • Aşama II	• Evre I MMRd / NSMP endometrioid karsinom + invazyon derecesine ve derinliğine bakılmaksızın önemli LVSI • Evre IB MMRd / NSMP LVSI' dan bağımsız yüksek grade ‡ endometrioid karsinom • Evre II MMRd / NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	• Rezidüel hastalığı olmayan Evre III-IVA • Evre I-IVA non endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye, mikst karsinom, karsinosarkom) miyometriyal invazyonlu ve rezidüel hastalığı olmayan	• Rezidüel hastalığı olmayan Evre III – IVA MMRd / NSMP endometrioid karsinom • Evre I – IVA p53abn endometrial karsinom, miyometriyal invazyonlu, rezidüel hastalığı olmayan • Evre I – IVA NSMP / MMRd seröz, farklılaşmamış karsinom, miyometriyal invazyonlu karsinosarkom, rezidüel hastalığı olmayan
İleri Metastatik	• Rezidüel hastalığı olan Evre III-IVA • Evre IVB	• Herhangi bir moleküler tipte rezidüel hastalığı olan Evre III-IVA • Her moleküler tipte Evre IVB

‡ İkili FIGO grade'e göre, grade 1 ve grade 2 karsinomlar düşük grade, grade 3 karsinomlar ise yüksek grade olarak kabul edilir.

Düşük riskli hasta grubunda adjuvan tedavi önerilmez (186). Moleküler sınıflandırma biliniyorsa evre I – II olan hastalar için, patojenik POLE mutasyonu varlığında adjuvan tedavi verilmeyebilir (187).

Orta risk: Vajinal brakiterapinin sağkalıma ve prognoza olan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. EBRT ile benzer oranda nüksü önleme ve sağ kalım sonuçları nedeniyle bu hasta grubunda vajinal brakiterapi önerilmektedir (188).

Yüksek-orta risk: Evre 1a endometrioid karsinomlarda önemli lvsı olması, Evre 1b düşük grade endometrioidler, lvsı'dan bağımsız yüksek grade endometrioidler ve evre 2'yi içeren bu grupta, lenf nodlarında pozitiflik olmasa bile yüksek nüks oranları görülmesi sebebiyle adjuvan brakiterapi önerilmektedir (189).

LVSI olması ve evre 2 olan hastalarda EBRT önerilmektedir. LVSI olan ve high grade endometrium kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmektedir (190).

Yüksek riskli: Rezidüel hastalığı olmayan Evre III – IVA endometrioid karsinomlar ve myometriumda invazyonu olan nonendometrioid evre I – IVA karsinomlar yüksek riskli gruba girmektedir. Bu hastalarda adjuvan kemoterapi ve EBRT aynı zamanda veya sıralı olarak kemoterapi ve radyoterapi önerilir (191).

2.12. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.12.1. Evre

Evre en önemli prognostik faktördür. Genel olarak, evre I için 5 yıllık sağkalım yaklaşık %80-90, evre II için yüzde %70-80 ve evre III ve IV için yüzde %20-60'tır (192,193).

Tablo 9: FIGO Evrelerine Göre Sağkalım

FIGO EVRELEME	5 YILLIK SAĞKALIM
1A	90.3
1B	80.8
2	80.5
3A	68.5
3B	53.1
3C1	58.3
3C2	51.2
4A	22.0
4B	21.1

2.12.2. Yaş

Genç hastaların prognozları daha iyi olup, genellikle ovaryan disfonksiyon, kronik anovulasyon, infertilite, obezite ve polikistik over sendromu gibi östrojen veya hormona bağlı bozukluklar ile ilişkilidir. Buna bağlı olarak Tip 1 Endometrial Kanser daha sık izlenmektedir (194). Yaşlı hastalarda ise rekürrens riski, grade 3 tümör sıklığı ve kötü histolojik tip sıklığı artmaktadır. Ayrıca yaş rekürrens riski için bağımsız bir prognostik faktördür (195).

2.12.3. Parite

Multipar hastalar, nulliparlara göre daha yüksek riske sahiptir (196).

2.12.4. Histolojik tip

Tip 1 tümörler erken evre ile kendini gösteren iyi diferansiye tümörlerdir. Evre 1 de tanı konulması durumunda 5 yıllık sağkalım oranı %86'dır (197). Ancak, ikinci grup tümörler daha agresif olup myometrial ve lenfovasküler alanı daha erken invaze etmektedir. Daha çok ileri evrede tanı alırlar ve yüksek bir mortalite oranına sahiptirler (198).

2.12.4. Histolojik grade

Histolojik grade'in myometrial invazyon, evre ve lenf nodu metastazı ile güçlü bir ilişkisi vardır. Örneğin evre 1 grade 3 hastaların, evre 2 grade 1 ve 2 hastalara göre prognozları daha kötüdür. Grade arttıkça rekürrens riski artar ve sağkalım azalır. Grade, tedaviye ilişkin klinik kararlarda kullanılan prognostik faktörlerden biridir (199).

2.12.5. Myometrial invazyon

Myometriumun dış 1/2'sinin tulumumu lenfatik sisteme geçişe yol açmaktadır. Myometrial invazyonun sağ kalıma etkisinin en hassas belirteci invazyonun serozaya uzaklığıdır. Serozaya uzaklık >5mm ise prognoz iyidir (200).

2.12.6. Lenfovasküler alan invazyonu

Endometrial Kanserli hastalarda lenfovasküler alan invazyonunun (LVSI)

varlığı, lenf nodu metastazı ve hastalığın nüksü için bağımsız bir risk faktörüdür (201).

2.12.7. Alt uterin segment, servikal tutulum

Uterin istmik bölge ve servikal tutulum; ekstrauterin yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir ve bu hastalarda rekürrens riski artmaktadır (202). Alt uterin segmentin endometrial karsinomu, uterin korpus karsinomu ile karşılaştırıldığında, daha yüksek histolojik derece ve daha derin myometrial invazyon ile ilişkili bulunmuştur (203).

2.12.8. Periton Sitolojisi

Cerrahi evreleme uygulanan hastalarda periton sitolojisinde pozitiflik oranı yaklaşık %11'dir ve en sık ileri evrelerde görülmektedir. 9 FIGO 2009 evreleme sisteminde periton sitolojisi yer almamaktadır ve bunun ayrı bir bilgi olarak not edilmesi önerilmektedir (204). Ekstrauterin yayılımın olmadığı endometrial kanserli hastalarda izole periton sitoloji pozitifliğinin prognostik önemi tartışmalıdır (205).

2.12.9. Lenf Düğümü Metastazı

Lenf düğümü metastazı, endometrial kanserde ekstrauterin yayılmanın en yaygın göstergesidir. FIGO 44 evre I ve II hastalığı olan hastalar için 5 yıllık sağkalımın %80-%91 arasında değiştiğini ve lenf nodu metastazı olan hastaların sağkalım süresinin yalnızca %44-52 olduğunu göstermektedir.

Mutlak pozitif lenf düğümü sayısı ve lenf nodu oranı, sağkalım için önemli bir bağımsız prognostik faktördür (206).

2.12.10. Steroid Hormon Reseptörleri

Steroid hormonlar, özellikle östrojen, endometrial kanserin patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Steroid hormon reseptör varlığı ve miktarı, çeşitli çalışmalarda, evre, histolojik grade ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Birçok yazar, reseptör durumunun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmiştir (207).

2.12.11. DNA Ploidi

En önemli bağımsız moleküler prognostik faktörlerden birisi DNA anöploidisidir (208).

2.12.12. Onkogenler

C-erb-B2 (HER2 / neu) onkojeninin aşırı ekspresyonu; ileri evre, daha yüksek derece ve daha kötü genel sağkalım dahil olmak üzere diğer olumsuz prognostik faktörlerle ilişkilendirilmiştir (209).

P53 tümör supresör genin aşırı ekspresyonu, özellikle ileri evre gibi diğer prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve seröz karsinomlarda daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (210).

Tümör supressor gen *PTEN* (fosfataz ve tensin homoloğu) mutasyonu iyi bir prognostik göstergedir (211).

2.12.13. Hücre Yapışma Molekülleri

E-kaderin azalmış ekspresyonu, evre I-III endometrial kanserlerde ileri evre hastalık ve mortalite ile ilgili bağımsız bir prognostik faktördür (212).

2.12.14. Anjiyogenez

Anjiyogenez, kötü huylu kanserlerin büyümesi ve yayılması için önemli bir faktördür. Bazı çalışmalar, endometrial kanserde yüksek tümör içi mikrodamar yoğunluğunun ileri evre, artmış rekürrens hastalık riski ve kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (213).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2010-2020 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkolojik Cerrahi Kliniği'ne başvuran ve endometrium kanser tanısı konularak ve cerrahi tedavisi yapılmış olan 733 hastanın medikal kayıtları Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 20.01.2021 tarihli 2021/17 numaralı etik kurulu onayını takiben retrospektif olarak incelendi. Pap smear test sonuçları bilinen 464 hasta çalışmaya dahil edildi. Pap smear test sonucu yetersiz olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Endometriuma başka bir primer maligniteden metastaz olarak değerlendirilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Histolojik değerlendirmede servikte CIN lezyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Endometrial epitelyal kaynaklı tümörler; Endometrioid Karsinom, Seröz Karsinom, Berrak Hücreli Karsinom, Müsinöz Karsinom, Mikst Hücreli Karsinom, Andiferansiye Karsinom ve Karsinosarkom histolojik tipleri çalışmaya dahil edildi.

Servikal numuneler endoservikal fırça ile alınmış ve ThinPrep Processor (Cytec, Baxborough, MA, ABD) ile hazırlanmış ve Papanicolaou yöntemi ile boyanarak patoloji laboratuvarında çalışılmıştır. Bethesda 2001 ve Bethesda 2014 sistemi temelinde sitolojik değerlendirmesi yapılmış olan servikovajinal yayma sonuçları çalışmanın temelini oluşturdu. Sitolojik değerlendirmeler Bethesda 2014 sistemine göre tekrar gözden geçirilerek sınıflandırıldı. Smear sonuçlarında; malignite negatif, inflamasyon, enfeksiyon ve atrofi bulguları, “negatif sitoloji” grubunda kabul edildi. Skuamöz hücre anormallikleri; “ASC-US”, “ASC-H”, “LSIL”, “HSIL”, “Skuamöz hücreli karsinom” olarak belirlendi. Glandüler hücre anormallikleri; “AGC, endometrial, NOS”, “AGC, endoservikal, NOS”, “AGC, glandüler, NOS”, “AGC, endoservikal, neoplastik”, “Atipik Epitelyal Hücreler”, “AGC, glandüler, neoplastik” olarak belirlendi. Pap smear sonucu; Endometrial malign hücreler, “Adenokarsinom” ve diğer malign hücreler olarak raporlanan sonuçlar, malign sitoloji grubu olarak belirlendi. “45 yaş üstünde endometrial hücreler” tek bir grup olarak belirlendi. Negatif sitoloji, haricindeki sitoloji sonuçları “pozitif sitoloji” grubu olarak kabul edildi. Bu gruplar ile belirlenen klinikopatolojik faktörlerin istatistiksel analizi yapıldı.

HIS (Health Information System) arşiv modülün ve hasta dosyaları incelenerek, hastaların medikal kayıtlarına ulaşıldı. Hastaların yaşları, endometrium kanserinin histolojik alt tipi, tümörün histolojik, nükleer ve FIGO “grade”i, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu, peritoneal sitolojisi, adneksiyal tutulumu, parametrial tutulumu, uzak metastaz, FIGO 2009’a göre evrelemesi, operasyon sonrası rezidü hastalık durumu değerlendirildi. ESGO/ESTRO/ESP (2020) kılavuzlarında endometrial kanserli hastalar için tanımlanan Prognostik Risk Gruplarına göre hastalar Düşük Risk Grubu, Orta Risk Grubu, Yüksek-Orta Risk Grubu, Yüksek Risk Grubu, İleri Metastatik gruplarına göre hastaların dahil oldukları grup bilgileri kaydedildi. Grade 3 Endometrioid Karsinom, Seröz Karsinom, Berrak Hücreli Karsinom, Andiferansiye Karsinom, Mikst Hücreli Karsinom ve Karsinosarkom “yüksek grade” endometrium kanserleri kabul edildi. Grade 1-2 Endometrioid Karsinomlar ve Müsinöz Karsinom “düşük grade” endometrium kanserleri olarak kabul edildi. Bu bulgular ile smear bulguları arasındaki ilişki incelendi.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tablolarda sürekli değişkenler Ort±SD olarak sunulmuş, Kategorik değişkenler ise sayı (N) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Chi-Square test yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar, sürekli değişkenler için Independent Samples Test kullanılarak yapılmıştır p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Smear pozitifliği ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bulunan değişkenlerin tahmin analizinde lojistik regresyon kullanıldı.

5. BULGULAR

Çalışmamızda, toplam 464 Endometrium Kanseri tanısı ve Pap smear sonucu mevcut olan hastaların verileri analiz edildi. Smear pozitifliği %12.1 (n=56) hastada , smear negatifliği % 87.9 (n=408) hastada bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56.42 ± 9.31 (en düşük 29 - en yüksek 82) yaş idi. Smear’i negatif saptanan grupta (n=408) yaş ortalaması 56.23 ± 9.12 iken, smear pozitifliği saptanan grupta (n=56) yaş ortalaması 57.80 ± 10.57 olarak tespit edildi. Smear pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.293).

Hastaların histolojik tiplerine göre patolojik sonuçları dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Histolojik tümör tipine göre patolojik tanı yüzde dağılımı

	Toplam (n=464)	%
Endometrioid Karsinom	386	83.4
Seröz Karsinom	27	5.8
Karsinosarkom	16	3.5
Berrak Hücreli Karsinom	12	2.6
Mikst Hücreli Karsinom	11	2.4
Andiferansiye Karsinom	6	1.3
Müsinöz Karsinom	5	1.1

Hastaların %83.4’ü (n=386) endometrioid endometrial karsinom tanısı almıştır, bu tanıyı sırasıyla %5.8 (n=27) Seröz Karsinom, %3.5 (n=16) Karsinosarkom, %2.4 (n=12) Berrak Hücreli Karsinom, %2.4 (n=11) Mikst Hücreli Karsinom, %1.3 (n=6) Andiferansiye Karsinom ve %1.1 (n=5) Müsinöz Karsinom takip etmektedir.

Hastaların Servikovajinal Sitoloji Sonuçlarının yüzde dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Servikovajinal sitoloji sonuçlarının yüzde dağılımı

	Toplam (n=464)	%
Negatif	351	75.6
İnflamasyon	22	4.7
Enfeksiyon	35	7.5
ASCUS	19	4.1
ASCH	5	1.1
HSIL	3	0.6
AGC, Neoplastik	15	3.2
AGC, NOS	1	0.2
Atipik Epitelyal Hücre	6	1.3
Endometrial Hücre	4	0.9
Malign Hücre	3	0.6

Smear sonuçlarının, %87,9 ‘u (n=408) “negatif “, %12.1’i (n=56) “pozitif” sitoloji olarak sınıflandırıldı. Pozitif olarak sınıflandırılan grupta 27 hastada (%48.2) skuamöz hücre anormalliği, 22 hastada (%39.2) glandüler hücre anormalliği, 3 hastada (%5.4) malign hücre ve 4 hastada (%7.1) smear sonucunda endometrial hücre saptandı.

ASCUS sonucu olan 5 hastada ve ASC-H sonucu olan 1 hastada endometrial kanserin servikal tutulumu görülürken, diğer skuamöz anormallik sonuçlarına sahip hastalarda servikste patolojik bulgu izlenmedi.

98 (%21.1) hastaya sadece Histerektomi ve Salfingooferektomi yapılırken, 366 (%78.9) hastada ek olarak lenf nodu diseksiyonu ile beraber evreleme cerrahisi yapılmıştır.

Ortalama tümör çapı 36.69 ± 27.10 (min. 1 mm- maks. 150 mm) olarak tespit edilmiştir. Hastaların operasyon sonuçlarına göre temel özellikleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların operasyon sonucuna göre patolojik sonuçları

		n	%
Histolojik grade	1	266	57.3
	2	95	20.5
	3	103	22.2
Nükleer grade	1	196	42.2
	2	152	32.8
	3	116	25.0
FIGO grade	1	264	56.9
	2	95	20.5
	3	105	22.6
İnvazyon Derinliği	İnvazyon yok	86	18.5
	%50'den Az	248	53.4
	%50 ve Fazla	130	32.1
Servikal Tutulum	Yok	407	87.7
	Var	57	12.3
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	330	71.1
	Var	134	28.9
Yapılan Cerrahi	Histerektomi+BSO	98	21.1
	Histerektomi+BSO+LND	366	78.9
Pelvik LN pozitifliği (n=366)	Yok	329	89.9
	Var	37	10.1
Paraaortik LN pozitifliği (n=366)	Yok	314	94
	Var	22	6
Peritoneal Sitoloji	Negatif	438	94,4
	Pozitif	26	5,6
Adneksiyal Tutulum	Yok	433	93,3
	Var	31	6,7

Tablo 13: FIGO 2009 Evrelerine göre hasta dağılımı oranları

FIGO Evre	N=464	%
IA	299	64,4
IB	66	14,2
II	33	7,1
IIIA	11	2,4
IIIB	3	0,6
IIIC1	14	3,0
IIIC2	18	3,9
IVA	3	0,6
IVB	17	3,8

FIGO Evrelemesine göre %64.4 (n=299) hasta Evre IA, %14.2 (n=66) hasta Evre IB, %7.1 (n=33) hasta Evre II, %2.4 (n=11) hasta Evre IIIA, %0.6 (n=3) hasta Evre IIIB, %3 (n=14) hasta Evre IIIC1, %3.9 (n=18) hasta Evre IIIC2, %0.6 (n=3) hasta Evre IVA, %3.8 (n=17) hasta Evre IVB olarak sınıflandırılmıştır.

464 hastanın FIGO evrelemesine göre %78.7'si (n=365) Evre 1, %7.1'i (n=33) Evre 2, %9.9'u (n=46) Evre 3 ve %4.3'ü (n=20) Evre 4 olarak değerlendirildi.

Tablo 14: ESGO /ESMO/ ESTRO 2020 Prognostik Risk Gruplarına göre hasta dağılımı

Prognostik Risk Grubu	n=464	%
Düşük risk	233	50.2
Orta risk	46	9.9
Orta-Yüksek risk	87	18.8
Yüksek risk	80	17.2
İleri-metastatik risk	18	3.9

Endometrial karsinomlu hastaların yönetimi için ESGO / ESTRO / ESP 2020 kılavuzunda moleküler belirteçlerin bilinmediği durumlar için tanımlanan Prognostik Risk Gruplarına göre hastaların risk grupları belirlendi. Buna göre %50.2 (n=233) hasta Düşük Riskli, %9.9 (n=46) hasta Orta Riskli, %18.8 (n=87) hasta Orta-Yüksek Riskli, %17.2 (n=80) hasta Yüksek Riskli, %3.9 (n=18) hasta İleri Metastatik Hastalık Riskinde tespit edilmiştir.

Tablo 15: Histolojik tip ile smear sonuçlarının karşılaştırması

Histolojik tip	Smear		P
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
Endometrioid Karsinom	349 (90.4)	37 (9.6)	0.001*
Seröz Karsinom	16 (59.3)	11 (40.7)	
Berrak Hücreli Karsinom	9 (75.0)	3 (25.0)	
Mikst Hücreli Karsinom	9 (81.8)	2 (18.2)	
Andiferansiye Karsinom	5 (83.3)	1 (16.7)	
Müsinöz Karsinom	5 (100.0)	0 (0.0)	
Karsinosarkom	14 (87.5)	2 (12.5)	

**: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı*

Endometrium kanseri histolojik tiplerine göre smearde anormal sonuç varlığı değerlendirildiğinde, istatistiksel açıdan belirgin anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). Tablo 15'te histolojik tiplere göre endometrium kanserinde smear anormalliği dağılımı gösterilmiştir. Endometrioid endometrial karsinom olan hastaların %90.4'ünün (n=349) smear negatif olduğu, seröz karsinom olan hastaların ise %40.7'sinin (n=11) smear pozitif olduğu saptanmıştır.

Tablo 16: Histolojik Düşük Grade ve Yüksek Grade Endometrial Tümörlerde Smear Sonuçlarının Karşılaştırılması

Histolojik Grade	Smear		p
	Normal (n=408)	Anormal (n=56)	
Düşük Grade	325 (93.1)	24 (6.9)	<0.001*
Yüksek Grade	83 (72.2)	32 (27.8)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Histolojik olarak Endometrioid karsinom Grade 1 ve Grade 2 olanlar ve Müsinöz Karsinom Grade 1 tümörler Düşük Grade tümör; Endometrioid Karsinom Grade 3 tümörler ve diğer Nonendometrioid tümörler Yüksek Grade tümör olarak iki gruba ayrıldı. 349 (%75.2) hasta Düşük Grade tümör, 115 (%24.8) hasta Yüksek Grade tümör grubundaydı. . Smear anormallğine göre bu iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Yüksek Grade grubundaki hastalarda %27.8 (n=32) oranında pozitif servikal sitoloji tespit edildi. Düşük Grade grubundaki hastalarda %93.1 (n=325) oranında negatif servikal sitoloji saptandı.

Tablo 17: ESGO/ESTRO/ESP 2020 Prognostik risk gruplarında servikovajinal smear sonuçlarının karşılaştırılması

Prognostik Risk Grupları	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
Düşük Risk	215 (92.3)	18 (7.7)	0.025*
Orta Risk	38 (82.6)	8 (17.4)	
Orta-Yüksek Risk	73 (83.9)	14 (16.1)	
Yüksek Riskk	69 (86.3)	11 (13.8)	
İleri-Metastatik Risk	13 (72.2)	5 (27.8)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Düşük risk grubundaki hastalarda %7.7 oranında smear pozitifliği tespit edilirken, ileri metastatik hastalık grubundaki hastalarda %27.8 oranında smear pozitifliği tespit edilmiştir. Tablo 17’de görüldüğü üzere, prognostik risk grupları ile smear anormalliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.025).

Tablo 18: FIGO Evreleri ile smear anormalliği karşılaştırması

FIGO EVRE	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
1a	270 (90.3)	29 (29.7)	0.173 ^{&}
1b	57 (86.4)	9 (14.6)	
2	26 (78.8)	7 (21.2)	
3a	9 (81.8)	2 (18.2)	
3b	3 (100.0)	0 (0.0)	
3c1	13 (92.9)	1 (7.1)	
3c2	15 (83.3)	3 (16.7)	
4a	3 (100.0)	0 (0.0)	
4b	12 (70.6)	5 (29.4)	

&: Pearson Chi-square test p<0.05 istatistiksel anlamlı

Tablo 18’de görüldüğü üzere, FIGO evre sınıflandırması ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmamıştır (p=0.192).

Tümörlerin Histolojik, Nükleer ve FIGO Grade değerleri tablolarda listelenmiştir.

Tablo 19: Histolojik grade ile smear karşılaştırılması

Histolojik Grade	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
1	248 (93.2)	18 (6.8)	<0.001*
2	83 (87.4)	12 (12.6)	
3	77 (74.8)	26 (25.2)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Histolojik grade değerlendirmesine göre 266 (%57.3) hasta Grade 1 olarak, 95 (%20.5) hasta Grade 2 ve 103 (%22.2) hasta Grade 3 olarak tespit edildi.

Histolojik Grade sınıflamasına göre Grade 1 olan hastaların %93.2'sinde smear'de anormallik saptanmazken, Grade 3 hastalarda %25.2 oranında smear anormalliği görülmektedir.

Tablo 19'da görüldüğü üzere, histolojik grade ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 20: Nükleer grade ile smear karşılaştırılması

Nükleer Grade	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
1	180 (91.8)	16 (8.2)	0.001*
2	137 (90.1)	15 (9.9)	
3	91 (78.4)	25 (21.6)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Nükleer Grade değerlendirmesine göre 196 (%42.2) hasta Grade 1 olarak, 152 (%32.8) hasta Grade 2 ve 116 (%25) hasta Grade 3 olarak tespit edildi. Nükleer Grade sınıflandırmasına göre Grade 1 olan hastaların %91.8'inde smear negatifliği görülmektedir. Grade 3 hastaların ise %21.6'sında smear anormalliği saptanmış olup,

Grade 1 olan hastalarda smear anormalliği %8.2'dir.

Tablo 20'de görüldüğü üzere, nükleer grade ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$).

Tablo 21: FIGO Grade ile smear karşılaştırılması

FIGO Grade	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
1	244 (92.4)	20 (7.6)	<0.001*
2	85 (89.5)	10 (10.5)	
3	79 (75.2)	26 (24.8)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

FIGO Grade sistemine göre 264 (%56,9) hasta Grade 1 olarak, 95 (%20,5) hasta Grade 2 ve 105 (%22,6) hasta Grade 3 olarak tespit edildi.

FIGO Grade Sınıflandırmasına göre Grade 1 olan hastalarda %92.4 smear negatifliği görülmektedir. Grade 3 hastalarda ise %24.8 oranında smear pozitifliği görülmektedir.

Tablo 21'de görüldüğü üzere, FIGO grade ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 22: İnvazyon derinliği ile smear anormalliği karşılaştırılması

İnvazyon Derinliği	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
%50'den az	299 (89.6)	35 (10.4)	0.091*
%50 ve fazlası	109 (83.8)	21 (16.2)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Hastaların %71.9'unda (n=334) myometrial invazyon myometriumun ½'sinden az izlenirken, %28.1'inde (n=130) myometriumun ½'sinde ve ½'sinden fazla invazyon izlenmiştir. Myometrial invazyon derinliği ile smear anormalliği

karşılaştırmasında, ½'den az invazyonu olan hastalarda smear pozitifliği %10.4 (n=35) saptanırken, ½ ve ½'den fazla invazyonu olan hastalarda smear pozitifliği %16.2 (n=21) olarak bulunmuştur. Tablo 22'de görüldüğü üzere, invazyon derinliği ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmamıştır (p=0.091).

Çalışmamızda Endometrial Kanserli olguların %18.1'inde (n=84) myometriumda invazyon izlenmemiş olup, ½'den az invazyonu olanların oranı %53.9 (n=250) iken myometriumda ½'den fazla invazyonu olanların oranı %28 (n=130) bulunmuştur. Bu gruplar ile smear anormalliği ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. (p=0.224).

407 (%87.7) hastada Servikal stromada tutulum görülmezken, 57 (%12.3) hastada Servikal stromal invazyon tespit edildi.

Tablo 23: Servikal stromal tutulum ile smear anormalliği karşılaştırması

Servikal Stromal Tutulum	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
Yok (n=407)	363 (89.2)	44 (10.8)	0.026*
Var (n=57)	45 (78.9)	12 (21.1)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Servikal Stromal Tutulumu olmayan hastalarda %10.8 oranında smear pozitifliği görülürken, Servikal Stromal Tutulumu olan hastalarda %21.1 oranında smear pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 23'te görüldüğü üzere, servikal tutulum ile smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmıştır (p=0.026).

Tablo 24: Lenfovasküler alan invazyonu ile smear karşılaştırılması

Lenfovasküler İnvazyon	Smear		p
	Negatif (n=408)	Pozitif (n=56)	
Yok (n=330)	296 (89.7)	34 (10.3)	0.067*
Var (n=134)	112 (83.6)	22 (16.4)	

&: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Lenfovasküler alan invazyonu açısından invazyon gösteren hasta sayısı 134 (%28.9) iken, invazyon görülmeyen hasta sayısı 330 (%71.1) olarak tespit edildi.

Tablo 24’te görüldüğü üzere, Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile Smear arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.067$).

98 (%21.1) hastaya sadece Histerektomi ve Salfingooferektomi yapılırken, 366 (%78.9) hastada ek olarak lenf nodu diseksiyonu ile beraber evreleme cerrahisi yapılmıştır. Evreleme cerrahisi yapılan hastalarda %10.1 ($n=37$) oranında pelvik lenf nodu tutulumu, %6 ($n=22$) hastada paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut iken pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu %10.7 ($n=39$) hastada mevcuttu.

Tablo 25: Lenf nodu pozitifliği ile Servikovajinal Smear sonuçlarının karşılaştırması

Lenf Nodu Pozitifliği	Servikovajinal Smear		p
	Negatif ($n=319$)	Pozitif ($n=47$)	
Yok ($n=327$)	286 (87.5)	41 (12.5)	0.615*
Var ($n=39$)	33 (84.6)	6 (15.4)	

*: Pearson Chi-square test $p<0.05$ istatistiksel anlamlı

Lenf nodu tutulum ile smear pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. ($p>0.05$).

Adneksiyel tutulumu olan hastaların ($n=31$), %29’unda ($n=9$) smear pozitifliği saptanmıştır. Adneksiyal tutulumu olmayan hastaların ($n=433$), %89.1’inde ($n=386$) smear pozitifliği bulunmamaktadır. Analiz sonucunda adneksiyel tutulum ile servikal sitoloji pozitifliği arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.007$).

Periton Sitolojisinde pozitiflik olan ($n=26$) hastaların, %23.1’inde ($n=6$) smear anormalliği saptanmış olup, periton sitolojisi negatif olan hastaların ($n=438$), %88.5 ‘inde ($n=388$) smear bulguları negatiftir. Periton sitolojisi pozitifliği ile smear anormalliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0.111$)

Tablo 26: Tümör çapı ile smear karşılaştırılması

		Smear		p
		Normal Ort±SD	Anormal Ort±SD	
Tümör Çapı	Endometrioid	32.02±23.96	31.72±21.26	0.943
	Nonendometrioid	50.32±30.75	49.62±34.33	0.920
	Endometrioid ve Nonendometrioid	36.19±26.75	40.35±29.47	0.320

Independent Samples Test

Tümör çapları, histolojisi Endometrioid olanlarda ortalama 33.3 mm, Nonendometrioid olanlarda ortalama 50.4 mm bulundu. Tüm histolojik tiplerde ortalama tümör çapı 36.7 mm bulundu.

Tablo 26'da görüldüğü üzere Endometrioid tip tümörlerde, tümör çapı ile smear pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.943). Nonendometrioid tip tümörlerde, tümör çapı ile smear pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.920).

Tüm tipler birlikte değerlendirildiğinde tümör çapı ile smear anormalliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.320).

Tablo 27: Smear anormalliği ile prognostik risk grupları karşılaştırılması

Smear Anormalliği	Prognostik Risk Grubu					p
	Düşük Risk (n=233)	Orta Risk (n=46)	Orta-Yüksek Risk (n=87)	Yüksek Risk (n=80)	İleri-metastatik (n=18)	
Negatif	215 (52.7)	37 (9.3)	73 (17.9)	69 (16.9)	13 (3.2)	0.022*
Skumöz anormallik	10 (3.7)	4 (14.8)	9 (33.3)	3 (11.1)	1 (3.7)	
Glandüler anormallik	6 (27.3)	4 (18.2)	4 (18.2)	5 (22.7)	3 (13.6)	
Endometrial Hücreler	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	
Malign hücreler	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	

&: Pearson Chi-square test $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı

Prognostik Risk Gruplarında smear anormalliği dağılımı incelenmiştir. Buna göre düşük riskli grupta olan hastalarda smear anormalliği daha az görülürken, prognostik risk arttıkça smear anormalliği daha sık saptanmakta ve bu gruplarda malign hücreler daha sık görülmektedir. ($p=0.022$).

Endometrioid ve Nonendometrioid tümör tipleri ile Smear anormalliği açısından yapılan analizde, malign hücreler %66 oranında Nonendometrioid tip tümörlerde tespit edilmiş olup, Smear negatifliği %85 oranında Endometrioid tip tümörlerde tespit edilmiştir. Smear anormalliği ile histolojik tümör tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p=0.001$)

Tablo 28: Smear anormalliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren faktörlerin çoklu lojistik regresyon sonuçları

	Smear Pozitifliği	
	OR (95%CI)	p
Histolojik tip	0.38 (0.12-1.19)	0.100
Prognostik risk		
Orta Risk	0.85 (0.28-2.57)	0.780
Orta-Yüksek Risk	0.83 (0.33-2.10)	0.702
Yüksek Risk	5.05 (1.16-21.85)	0.030
İleri-metastatik	3.10 (0.48-19.80)	0.230
Histolojik Grade 3	0.24 (0.01-4.09)	0.330
Nükleer Grade 3	2.84 (0.33-23.98)	0.337
FIGO Grade 3	0.38 (0.01-11.38)	0.582
Servikal Stromal Tutulum	0.52 (0.21-1.28)	0.157
Adneksiyel Tutulum	0.36 (0.11-1.17)	0.093

$p<0.05$ istatistikçe anlamlı etki; $R^2=0.14$, -2 Log likelihood=306.322

Tablo 28’de çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde, regresyon eşitliği ve değişkenlerin anlamlılık düzeyleri görülmektedir.

Modelde kullanılan değişkenlerden smear pozitif olma ile sadece prognostik yüksek risk grubu (OR=5.05, p=0.030) değişkeni anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Modeldeki değişkenlerden prognostik yüksek risk grubunda olma, smear pozitif olmayı belirleyen faktörlerden yaklaşık olarak %14’ünü açıkladığı belirlenmiştir ($R^2=0.14$, -2 loglikelihood = 306,22).



6. TARTIŞMA

Endometrium kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserdir ve son yıllarda insidansında artış görülmektedir (30). Atrofik zeminden kaynaklanan, erken dönemde bulgu vermeyen ve kötü prognoz ile ilişkili non-endometrioid tip endometrium kanserlerinin aksine sıklıkla semptomatik olan endometrioid tip endometrium kanserleri; genellikle erken dönemde tanı almakta ve oldukça iyi prognoz göstermektedir (214).

Per-operatif yaklaşım batin yıkama sıvısı alındıktan sonra histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanmasıdır. Morbiditeyi arttırması sebebiyle lenf nodu tutulumu riski yüksek olan hastalarda pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonunu içeren cerrahi evreleme, uzak metastaz gösteren hastalarda ise debulking prosedürü uygulanmaktadır (214). Histopatolojik tanı sonrası pre-operatif dönemde, deneyimli hekim tarafından uygulanan ultrasonografik muayene çoğunlukla hastalığın yaygınlığını değerlendirmede yeterli olmaktadır (3). Yüksek grade tümörlerde ve myometrium invazyonunun ½'den fazla olduğu hastalarda lenfadenektomi önerilmektedir (102). Ancak cerrahi yönetim; tümör histolojine, hastalığın evresine ve görüntüleme sonuçlarına da oldukça bağımlıdır. Özellikle yüksek grade tümörlerde pre-operatif ve post-operatif bulguların uyumu yüksek değildir (215). Bu nedenle hasta seçimi ve prognostik faktörler birçok çalışmada araştırma konusu olmuştur. Servikal sitolojinin pre-operatif değerlendirmeye katkıda bulunabileceği ve cerrahi yaklaşıma fikir verebileceği düşünülmektedir (216,217).

Endometrium kanserli hastalarda servikal sitoloji anormalliği %30-%50 oranında görüldüğü bildirilmektedir. İleri evre, yüksek grade, ekstrauterin hastalık, periton sitolojisi pozitifliği, servikal tutulum, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve non-endometrioid histoloji anormal servikal sitoloji ile ilişkili bulunmuştur (7). Bu nedenle servikal sitolojinin prognostik bir faktör olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (9,10). Berrak hücreli karsinom, papiller seröz karsinom, derin myometrial invazyon, yüksek grade tümör, pozitif peritoneal sitoloji ve nodal yayılım; nüks ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (12,218). Uyumlu olarak nüks riski yüksek bu hasta gruplarında daha yüksek oranda servikal sitoloji anormalliği saptanmıştır (9,12).

Kanser Genom Atlası Araştırma Ağı (TCGA)'nın genomik özelliklere göre prognoz ve adjuvan tedavi seçiminde belirleyici olan 4 grup tanımı, kliniklere henüz tam entegre edilememiştir (111). ESGO / ESTRO / ESP kuruluşları tarafından temel patolojik değerlendirmeleri içeren faktörler kullanılarak, moleküler belirteçlerin bilindiği ve bilinmediği durumlar için Prognostik Risk Grupları kılavuzu yayınlanmıştır (13). Prognoz ve adjuvan tedavi seçiminde dayanak oluşturması sebebiyle çalışmamızdaki hastaların prognostik risk gruplarını belirledik.

Çalışmamızda endometrium kanserli hastaların preoperatif servikal sitoloji pozitifliği ile endometrium kanserinin klinikopatolojik faktörleri arasında ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Prognostik risk grupları ile servikal sitoloji anormalliğinin ilişkisini inceleyerek smear değerlendirmesinin preoperatif ve postoperatif değerlendirmeye olan katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda Prognostik risk gruplarıyla anormal servikal sitoloji arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik. Yüksek prognostik riskli grupta olan hastalarda daha yüksek oranda anormal sitoloji oranı mevcutken, düşük risk grubunda anormal sitoloji oranını daha düşük tespit ettik. Yüksek grade tümörler ve non-endometrioid tümörlerde anormal servikal sitoloji oranı daha yüksek bulundu. Anormal sitolojinin kötü prognoz göstergesi olabileceği düşünüldü.

6000 hastanın değerlendirmesini kapsayan bir meta analizde servikovajinal sitolojinin endometrium kanseri klinikopatolojik faktörleri ile ilişkisi araştırılmış ve preoperatif servikal sitolojide anormallik tespit etme oranı %45 olarak bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda bu oran %12 olması sebebiyle literatürden farklı tespit edilmiştir. Bu meta analiz çalışmasında servikal sitoloji duyarlılığı nonendometrioid histolojilerde, endometrioid histolojilere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Benzer şekilde prognozu belirleyen diğer klinikopatolojik değişkenler; evre, servikal tutulum, myometrial invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, lenfovasküler invazyon ve tümör grade'i önemli ölçüde daha yüksek bir duyarlılıkla ilişkiliydi. Bizim çalışmamızda servikal sitoloji pozitifliği evre ile ilişkili bulunmazken; nonendometrioid histoloji, yüksek grade, servikal tutulum ve adneksiyal tutulum ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle daha kötü prognoz gösteren seröz karsinomda, pre-operatif servikal sitoloji pozitifliğinin diğer histopatolojik tiplere kıyasla daha yüksek

oranda bulunması, smear pozitifliğinin preoperatif değerlendirmede prognostik katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Amkreutz ve arkadaşları (9) tip 1 ve tip 2 endometrium kanseri olan 554 hastanın servikal sitolojisini değerlendirdikleri çalışmada, yüksek grade endometrium kanserli hastaların preoperatif tanımlanmasındaki katkısını araştırmayı amaçlamışlardı. Endometrial kanserli hastalarda %45 oranında anormal servikal sitoloji tespit etmişlerdi. Ayrıca sadece yüksek grade'leri değerlendirdiklerinde ise bu oran %60,7 olduğu bildirilmişti. Endometrioid tiplerde servikal tutulumun olduğu hasta grubunda ve Seröz karsinomlu ileri evredeki hasta grubunda daha yüksek servikal sitoloji pozitifliği tespit ettiler. Yine aynı çalışmada preoperatif histolojik olarak tümör grade'i belirlenen hastalar ile servikal sitoloji anormallliği arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Preoperatif düşük grade endometrial kanser tanısı konulan ve normal servikal sitolojiye sahip hastalarda nihai patolojide daha az sıklıkla yüksek grade endometrium kanseri tanısı konulurken, preoperatif yüksek grade veya bilinmeyen grade histolojik tanıli hastalarda, anormal servikal sitoloji varlığında nihai patolojide daha sık yüksek grade endometrial kanser tanısı konulmuştur. Bu sebeple anormal servikal sitolojinin, preoperatif yüksek grade endometrial kanser tespit edilen hastalarda lenfadenektomi gibi cerrahi kararda katkısı olabileceğini ve hasta bilgilendirmesinde faydalı olacağını bildirdiler. Ayrıca bu çalışmada anormal ve normal servikal sitolojili hastalarda nüks oranı sırasıyla %16,8 ve %9,9 oranında bildirilmiştir. Bu sonuçlar yüksek dereceli tümörlerden ve non-endometrioid histolojiden bağımsız olarak, anormal servikal sitolojinin daha kötü bir prediktör olduğunu göstermiştir. Bu bulgular servikal sitolojinin prognostik belirteç olarak düşünülebileceğini belirten diğer çalışmalar ile uyumlu idi (216,217). Bizim çalışmamızda da düşük grade tümörlerdeki servikal sitoloji pozitifliği oranı ile yüksek grade tümörlerdeki servikal sitoloji pozitifliği oranı karşılaştırıldığında yüksek grade tümörlerde daha fazla servikal sitolojide pozitiflik saptanması sebebiyle servikal sitolojinin prognostik gösterge ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Yüksek grade olan hastalarda servikal tutulum, daha ileri evre ve nüks daha fazla görülebilmektedir. Bu sebeple preoperatif servikal sitoloji adjuvan tedavi gereksinimini öngörmede yardımcı olabilir.

Abu-Zaid ve arkadaşları (10) endometrioid endometrium kanserli 116 hastayı değerlendirdikleri çalışmada %39 oranında preoperatif servikal sitolojide anormallik tespit etmişlerdir. Servikal sitolojinin klinikopatolojik prognostik faktörler, nüks ve sağkalım ile ilişkisini araştırdıkları bu çalışmada, anormal sitolojinin yüksek grade tümörler ve servikal tutulum ile ilişkisini saptamıştır ancak sitolojinin sağkalım ve nüksü öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olmadığını ve preoperatif değerlendirme aracı olarak kullanılamayacağı tespit etmişlerdir. Preoperatif servikal sitoloji anormalliğinin evre, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma küçük bir örneklem büyüklüğüne (n=116) sahiptir ve çalışmaya sadece endometrioid karsinom tipleri dahil edilmiştir. Hastaların çoğunun (%91,4) erken evre olması, myometrial invazyon derinliğinin ve lenfovasküler alan invazyonu olan hasta oranının az olması sebebiyle bu hasta grubunda zaten daha iyi prognoz beklenmektedir. Amkreutz ve arkadaşlarının daha fazla sayıda hasta ve nonendometrioid tip kanserli hastaları da çalışmaya dahil etmiş olmaları bu çalışmadan farklılıklarıdır. Bizim çalışmamızda da evre ile smear anormalliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

DuBeshter ve arkadaşları (219) endometrial karsinomlu 86 hastayı incelediler ve malign servikal sitolojisi olan hastalarda, normal servikal sitolojili hastalara göre daha fazla evreleme gerektirdiğini gözlemlediler. Normal servikal sitolojisi ve düşük grade tümörleri olan hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektominin ihmal edilebileceğini iddia ettiler. Ayrıca DuBeshter ve arkadaşları daha sonraki çalışmalarında servikal sitoloji ve tümör grade'ini, nodal yayılmanın bağımsız prediktörleri olarak bulmuştur (220). Larson ve arkadaşları endometrial kanserli 164 olguyu inceledikleri çalışmalarında preoperatif malign servikal sitolojili hastaların, normal servikal sitolojiye kıyasla 3,5 kat daha fazla pelvik lenf nodu metastazı ve 5 kat daha fazla paraaortik lenf nodu metastazı bildirdiler (221). Anormal servikal sitolojisi olan hastaların cerrahi evreleme açısından değerlendirilmesini önerdiler. Ancak anormal servikal sitolojili hastaların çoğunda lenf nodu metastazı tespit etmediler ve anormal servikal smearlerin pozitif prediktif değerini %20'den az olarak bildirdiler.

Fukuda ve arkadaşları 95 hastanın Endometrioid karsinom tipinde olduğu 99 olguyu içeren çalışmada preoperatif anormal servikal sitolojiye sahip olan hastaların, %31 oranında olduğunu ve kötü prognostik faktörlere sahip olma riskinin daha yüksek olduğunu ancak tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmemesi sebebiyle endometrial kanser tedavi kararlarını etkileyemeyeceğini bildirmişlerdir (222). Anormal preoperatif servikal sitolojinin pozitif prediktif değerinin %50'nin altında olması sebebiyle, lenf nodu metastazı olasılığını tahmin etmede güçlü bir araç olarak görünmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada servikal sitoloji anormalliği ileri evre, yüksek grade, servikal tutulum, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, adneksiyal tutulum ile ilişkili iken, peritoneal sitoloji ile ilişkili bulunmamıştır.

Brown ve arkadaşları 412 endometrium kanserli hastanın preoperatif servikal sitoloji sonuçları ile nüks arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada anormal servikal sitoloji sonucu olan hastalarda %12 oranında nüks saptanırken, normal sitolojili hastalarda %4 oranında nüks tespit etmişler ve endometrium kanserinde preoperatif servikal sitolojinin nüks ile ilişkisini anlamlı bulmuşlardır (12). Endometrioid adenokarsinomda %61 anormal servikal sitoloji saptanmış ve nüks riski %7 olarak tespit edilirken, yüksek riskli histolojilerde %84 anormal servikal sitoloji ve nüks %19 oranında tespit edilmiştir ($P < 0.05$). Evre 1 olan kanserli hastalarda anormal servikal sitoloji nüks ile ilişkili saptanmamıştır. Endometrioid tiplerde evre ile beraber anormal servikal sitoloji oranı artarken, nonendometrioid tiplerde evre 1 ve 2 ile anormal servikal sitoloji ilişkili saptanmıştır. Nonendometrioid tip tümörler ve yüksek grade tümörlerin anormal smear ile ve daha fazla nüks oranları ile ilişkisi olması, anormal smear sonuçları olan hastaların daha fazla nüks oranları olacağını düşündürmektedir.

Mehta ve arkadaşları Pap smear testlerinin endometrium kanseri tespitindeki rolünü incelediği çalışmada 380 hastada %49 oranında preoperatif smear anormalliği tespit etti (223). Pap smear testinde düşük grade endometrial kanser hücrelerinin daha zor değerlendirildiği, ince granüler kromatin, nadir göze çarpan nükleoller ve minimal nükleer genişlemeye sahip olmaları sebebiyle iyi huylu hücrelerden ayrımının zor olması sebebiyle daha az saptandığını bildirdi. Serdy ve arkadaşları Tip 2 endometrial kanserli hücrelerin daha yüksek hücresellliği nedeniyle daha pap smear

testlerinde daha fazla tespit edilebildiğini bildirdi (224). Mehta ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre preoperatif pap smear testleri servikal tutulumun olduğu, ½'den fazla myometrial invazyonun izlendiği ve ileri evre endometrial kanserle daha fazla ilişkili bulunmuştur. Anormal servikal sitolojilerin %3,7'si skuamöz anormalliklerden oluşmaktaydı ve bunun endometrial kanserli hücrelerdeki skuamod farklılaşmayla ilişkili olduğunu bildirdi. Preoperatif servikal sitolojinin endometrial kanserli hastalarda %50 oranında negatif olması sebebiyle hastalığın tespitinde hassas bir yöntem olmadığı bildirildi. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre 56 pozitif servikal sitolojili hastanın 19'unda ASCUS, 5'inde ASC-H, 3'ünde HSIL olmak üzere anormal sitolojilerin %48'i skuamöz anormallikten oluşmaktaydı. ASCUS sonucu olan 5 hastada ve ASC-H sonucu olan 1 hastada endometrial kanserin servikal tutulumu görülürken, diğer skuamöz anormallik sonuçlarına sahip hastalarda servikste patolojik bulgu izlenmedi.

Serdy ve arkadaşları histolojik olarak tanı konulmuş 554 endometrial kanserli hastanın preoperatif servikal sitolojilerini değerlendirdiği çalışmada %41 sitoloji anormalliği tespit etmiştir (224). Bu çalışmada glandüler anormallikleri, skuamöz anormallikleri, 40 yaş üstünde endometrial hücreleri anormal sitolojiye dahil etmişlerdir. Cerrahisi yapılmış 385 hastanın preoperatif servikal sitoloji sonucunda glandüler anormalliği olan hastalarda smear sonucu ile tümör boyutu, tümör tipi, invazyon derinliği, evre, servikal tutulum ve lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmuştur.

Nadaf ve arkadaşlarının endometrioid ve nonendometrioid tip endometrial kanserli 32 hastadan oluşan çalışmasında preoperatif servikal sitolojide anormalliğin daha yüksek nükleer derece ile ilişkili, bununla birlikte myometrial invazyon ve cerrahi evre ile ilişkisi anlamlı değildi (225). Ancak bu çalışma küçük bir örneklem grubuna sahipti. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde preoperatif servikal sitoloji anormalliği myometrial invazyon ve evre ile ilişkili bulunmamıştır.

Gu M ve arkadaşları endometrial kanserli 76 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında anormal preoperatif servikal sitoloji Evre II – IV endometrium kanseri ile ilişkili iken (evre I'de %48, evre II – IV'te %86 smear anormalliği), hastaların yaşı, myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili bulunmamıştır (226). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de hastaların yaşı,

myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler alan invazyonu ile smear anormalliği ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda benzer şekilde Evre 1’de %10,4, evre II – IV’te %18,1 olmak üzere evre 1 tümörlerde daha az smear anormalliği tespit ettik ancak bu istatiksel olarak anlamlı değildi.

Khumthong ve arkadaşları, endometrium kanserinde servikal stromal tutulumun prognoz belirleyici faktörlerden olması sebebiyle 238 endometrial kanserli hastada preoperatif servikal sitoloji ile servikal stromal invazyon ilişkisini incelediği çalışmada, hastaların %21’inde preoperatif servikal sitoloji anormalliği bulunmaktaydı. Preoperatif servikal sitoloji pozitifliğinin servikal stromal invazyon için bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit ettiler (227). Hastaların %30’u tip 2 endometrium kanserleri olarak tespit edilmiş ve hastaların %25’inde servikal stromal invazyon izlenmiştir. Servikal stromal tutulum tip2 tümörlerde daha fazla izlenmiştir. Anormal Pap smearleri olan endometrial kanserli hastalarda servikal stromal invazyon olasılığı yaklaşık üç kat daha fazla bulunmuştur. Biz de buna benzer şekilde servikal tutulumu olan hastalarda anormal preoperatif servikal sitoloji oranını (%21,1) servikal tutulumu olmayan anormal servikal sitolojili hastalardan (%10,8) anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p=0.026$). Çalışmamızda evre ile servikal sitoloji anormalliği ilişkisi anlamlı çıkmazken evre 2 olan hastalarda %21,1 oranında sitolojide anormallik görölmektedir. Evre 1’de %10,4, Evre 3’te %13, Evre 4’te %25 oranında anormal servikal sitoloji saptanmıştır ve bu servikal stromal tutulumun preoperatif servikal sitoloji pozitifliğine katkısını göstermektedir.

Shin ve arkadaşları 108 endometrial kanserli hastanın pap smear sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada %38 oranında anormal smear sonucu tespit etmişlerdir ve anormal smear sonuçlarının, daha yüksek grade, ileri evre, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, servikal tutulum, polipoid büyüme paterni ve nonendometrioid histoloji ile ilişkili olduğunu bununla beraber tümör boyutu, serozal tutulum, peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olmadiğını bildirmişlerdir (228). Anormal preoperatif servikal sitolojinin kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu ancak endometrial karsinomda servikal sitolojinin tedavi kararını etkilemediğini ve kötü prognozu öngörmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da anormal servikal sitolojinin tümör boyutu, peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmaması bu çalışmayla benzer sonuçlarımızdır. Tümör

boyutu ve peritoneal sitoloji, FIGO evrelemesi ve prognostik risk gruplarının belirlenmesinde bir belirteç olarak yer almamaktadır.

Seröz endometrioid karsinomda %55-%87 hastada tanı anında uterus dışında mikroskopik veya makroskopik metastazlar vardır (229). Seröz karsinomu olan hastalarda yüksek oranda preoperatif servikal sitolojide anormallik tespit edilmektedir (230). Bunun tümörün papiller yapısı ve pul pul dökülme eğiliminde olması nedeniyle daha yüksek oranda malign endometrial hücrenin servikal kanala dökülmesi ve tespit edilebilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (104). Seröz karsinomu olan hastalarda adjuvan tedaviye rehberlik etmesi ve sağkalımı iyileştirmesi açısından cerrahilerinde lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi dahil edilmelidir. Bu hastaların preoperatif cerrahi kararına katkısını inceleme amacıyla Roelofsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seröz karsinomu olan hastalarda %87,5 oranında preoperatif anormal servikal sitoloji saptamışlar ve sitoloji pozitifliği olan hastalarda ekstrauterin hastalık bulunma sıklığını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (216). Aynı zamanda servikal sitoloji pozitifliği olan hastalarda seröz karsinomu ve endometrioid karsinomu olan iki grupta da servikal tutulumu daha yüksek oranda bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde seröz karsinom histolojisi olan hastalarda anormal servikal sitoloji bulunması endometrioide göre 4 kat daha fazlaydı. Bu durum preoperatif değerlendirmede ekstrauterin metastazların araştırılması için fikir verici olabilir.

Endometrium kanserinde kabul edilmiş bir tarama yöntemi yoktur. Geleneksel pap smear uygulamalarında endometrial kanserli hastalarda bu testlerde pozitiflik oranı %30-%60 oranında değişmekle beraber son büyük meta analizde %45 oranında bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda ise anormal sitoloji oranı %12 olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada Pap smear testlerinde endometrial kanser tespit edilememesinin sebebinin yeterli endometrial hücre örnekleme yapılamamasının olduğu, Pap smear testlerinin endometrium kanseri taramasındaki duyarlılığının %25 olması sebebiyle taramada kullanmaya uygun bir test olmadığı bildirilmiştir (231). Ancak son yıllarda pap fırça örneklerinde moleküler tekniklerin çalışılması ile %80'e varan oranda endometrium kanserini tespit edilebildiğini bildiren çalışmalar umut vericidir (8). Smear testlerinin değişen oranlarda pozitiflik vermesinin en önemli sebebi tümör yapısına bağlı olarak hücre dökülme miktarıdır.

Yüksek grade nonendometrioid tümörlerde lezyonların yüzeysel ve daha gevrek şekilde olup myometrial invazyon oluşmadan önce daha erken pul pul dökülmesi ile ilişkili olabilirken, endometrioid tiplerde yüksek grade tümörlerde hücre bağlantıları daha az olması sebebiyle daha az yapışkan olup daha çok servikal kanala dökülme eğiliminde olabilirler. Bizim çalışmamızda da yüksek grade tümörlerde preoperatif sitolojide anormallik %27,8 iken, düşük grade tümörlerde sitolojide anormallik oranı %6,9 bulunmuştur.

Çalışmamız patologlar hastaların endometrial kanser tanısına karşı kör olarak gerçekleştirildi. Histolojik olarak bu tanının bilinmesinin smear örneklerindeki tanılara etkisi bir çalışma konusu olarak değerlendirilmelidir. Ameliyat sonrası değerlendirmelerin tek bir merkezde yapılmış olması, heterojen histolojik tip ve grade tümörlerin bu çalışma dahil edilmesi örneklem seçimi açısından bu çalışmanın güçlü yanıdır. 2020 yılında revize edilmiş olan prognostik risk gruplarına göre hastaların sınıflandırılmış olması, smear bulgularının prognozdeki etkisini araştırma açısından çalışmaya güç katmıştır. Ancak bu çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması ve hastaların sağ kalım araştırılmasının yapılmamış olması açısından bu konudaki araştırmalarda bu değerlendirmelerin de dahil edilip çalışmayı güçlendirebileceğini düşündürmektedir.

7. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda nonendometrioid histolojik tip, yüksek grade, servikal stromal tutulum, adneksiyal tutulum ve ESGO/ESTRO/ESP 2020 endometrial kanser kılavuzundaki yüksek prognostik risk grubu, servikal Pap smear anormalliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. Yapılan lojistik regresyon analizinde yüksek prognostik risk grubunda olma, servikal Pap smear anormalliği ile istatistiksel anlamlılığını devam ettirmiştir. Bu bulgularla servikal smear anormalliği preoperatif olarak evreleme gerektiren hastaları ve postoperatif adjuvan tedavi gerektiren hastaları öngörebilir. Smear bulgularının preoperatif hasta seçimi ve postoperatif hasta yönetimindeki katkısını araştırmak için daha büyük örneklem büyüklüğü ile gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765- 781.
2. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143 Suppl 2:37-50. doi: 10.1002/ijgo.12612.
3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387 (10023):1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736 (15)00130-0. Epub 2015 Sep 6.
4. Clarke MA, Long BJ, ADM M, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:1210–22
5. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558–65
6. Bosch FX, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:119-132. doi:10.1038/nrclinonc.2015.146
7. Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibanez R, Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020 doi: 10.1002/ency.22266.
8. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2019;145:3194-3206. doi:10.1002/ijc.32514
9. Amkreutz LCM, Pijnenborg JMA, Joosten DWL, Mertens HJMM, Van Kuijk SMJ, Engelen MJA, Bergmans M, Nolting WE, Kruitwagen RFPM. Contribution of cervical cytology in the diagnostic work-up of patients with endometrial cancer. *Cytopathology*. 2018 Feb;29 (1):63-70. doi: 10.1111/cyt.12511.
10. Abu-Zaid A, Alsabban M, Alomar O, Abuzaid M, Jamjoom MZ, Salem H, Al-Badawi IA. Preoperative cervical cytology as a prognostic factor in endometrioid-type endometrial cancer: A single-center experience from Saudi Arabia. *Avicenna J Med*. 2020 Jul 3;10 (3):111-117. doi: 10.4103/ajm.ajm_147_19.
11. Shin, D. H., Choi, K. U., Suh, D. S., Yoon, M. S., Kim, J. Y., & Kang, H. J. (2009). Implication of preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma. *Basic and Applied Pathology*, 2 (1), 30–34. doi:10.1111/j.1755-9294.2009.01037.x
12. Brown AK, Gillis S, Deuel C, Angel C, Glantz C, Dubeshter B. Abnormal cervical cytology: a risk factor for endometrial cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 May-Jun;15 (3):517-22. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.15318.x.
13. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;31:12-39
14. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Mar;121 (3):211-24.

15. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123 (5):271-81. doi: 10.1002/cncy.21521.
16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002 Apr 24;287 (16):2114-9. doi: 10.1001/jama.287.16.2114.
17. Bateson DJ, Weisberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause.* 2009 Jul-Aug;16 (4):765-9. doi: 10.1097/gme.0b013e318193e7cd.
18. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105 (3):494-500. doi: 10.1097/01.AOG.0000152350.10875.02.
19. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;184 (2):64-9. doi: 10.1067/mob.2001.108995.
20. Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 2006 Mar;107 (3):701-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000202401.29145.68.
21. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol.* 2009 Mar-Apr;53 (2):153-9. doi: 10.1159/000325117.
22. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114 (3):383-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.05.019.
23. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24 (2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
24. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ibrahimov A, Onder S, Akman O, Ozgul N, Yuce K. Histological Follow-Up in Patients with Atypical Glandular Cells on Pap Smears. *J Cytol.* 2017 Oct-Dec;34 (4):203-207. doi: 10.4103/JOC.JOC_209_16.
25. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Jul;19 (3):175-84. doi: 10.1097/LGT.0000000000000115.

26. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17 (5 Suppl 1):S1-S27. doi: 10.1097/LGT.0b013e318287d329.
27. Canfell K, Kang YJ, Clements M, Moa AM, Beral V. Normal endometrial cells in cervical cytology: systematic review of prevalence and relation to significant endometrial pathology. *J Med Screen.* 2008;15 (4):188-98. doi: 10.1258/jms.2008.008069.
28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
29. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dunder S, Boztas G, Turan SH, Hacikamiloglu E, Keskinilic B. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1525-1533.
30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30
31. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:374–377.
32. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569–578.
33. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer.* 2010;46:2593–2604.
34. Cust AE. Physical activity and gynecologic cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:159–185.
35. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124 (2 Pt 1):300–306.
36. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/> (Accessed on October 10, 2019)
37. Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov;99 (2):388-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.06.029.
38. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Jun;26 (3):311–24.
39. Sud S, Holmes J, Eblan M, Chen R, Jones E. Clinical characteristics associated with racial disparities in endometrial cancer outcomes: A surveillance, epidemiology and end results analysis. *Gynecol Oncol.* 2018 Feb;147 (2):349– 56.
40. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Cancer Causes Control. 2010 Nov;21 (11):1851-6.

41. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Nov;167 (5):1317-25. doi: 10.1016/s0002-9377 (11)91709-8.
42. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136 (1):99-103. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.012.
43. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20 (5):748-58. doi: 10.1093/humupd/dmu012
44. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub3.
45. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365 (9470):1543-51. doi: 10.1016/S0140-6736 (05)66455-0.
46. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97 (5 Pt 2):855-66. doi: 10.1016/s0029-7844 (00)01196-0.
47. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;347 (7):618-29. doi: 10.1056/NEJMr022219. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;347 (12):1192.
48. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123 (6):1394-1397. doi: 10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf.
49. Machado F, Rodríguez JR, León JP, Rodríguez JR, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26 (3):257-65.
50. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987 Jan;45 (1 Suppl):277-82. doi: 10.1093/ajcn/45.1.277.
51. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366 (9484):491-505. doi: 10.1016/S0140-6736 (05)67063-8.
52. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 15;21 (6):1180-9. doi: 10.1200/JCO.2003.10.019.
53. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980 Feb;55 (2):231-8.
54. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996 Jun 15;143 (12):1195-202. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008707.

55. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Dorigo O, Eifel PJ, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16 (2):170-199. doi: 10.6004/jncn.2018.0006.
56. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16 (9):1061-1070. doi: 10.1016/S1470-2045 (15)00212-0.
57. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*. 1996 May;41 (5 Suppl):428-33.
58. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, Brinton LA, Cai H, Cerhan JR, Cozen W, Chen C, Doherty J, et al Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 15;176 (4):269-78. doi: 10.1093/aje/kws129.
59. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol*. 2017 Jun;129 (6):1059-1067. doi: 10.1097/AOG.0000000000002057.
60. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008 Jun;121 (6):501-508.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044.
61. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2015 May;30 (5):397-412. doi: 10.1007/s10654-015-0017-6.
62. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23 (2):232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042.
63. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Feb;75 (2):135-136. doi: 10.1055/s-0034-1396256.
64. Kane SE, Hecht JL. Endometrial intraepithelial neoplasia terminology in practice: 4-year experience at a single institution. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Mar;31 (2):160-165. doi: 10.1097/PGP.0b013e318227505a.
65. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. Prospective multicenter evaluation

- of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol*. 2001 Jul;25 (7):930-5. doi: 10.1097/00000478-200107000-00012.
66. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125 (5):1272-1278. doi: 10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20.
 67. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120 (5):1160-75. doi: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
 68. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15;106 (4):812-9. doi: 10.1002/cncr.21650.
 69. Rakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, Chan S, Abu J, Nunns D, Williamson K, McGregor A, Hammond R, Brown L. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov;36 (11):1683-90. doi: 10.1097/PAS.0b013e31825dd4ff.
 70. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005 Aug;106 (2):413-25. doi: 10.1097/00006250-200508000-00050.
 71. Salman MC, Bozdog G, Dogan S, Yuce K. Role of postmenopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013 Oct;53 (5):484-8. doi: 10.1111/ajo.12113.
 72. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;200 (6):678.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.
 73. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Uterine cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016)
 74. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000402.
 75. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215 (5):598.e1-598.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.006.
 76. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current

- management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug;134 (2):385-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018.
77. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 May;172 (5):1488-94. doi: 10.1016/0002-9377 (95)90483-2.
 78. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998 Nov 4;280 (17):1510-7. doi: 10.1001/jama.280.17.1510.
 79. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Sep;81 (9):799-816. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.810902.x.
 80. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2002 Apr;99 (4):663-70. doi: 10.1016/s0029-7844 (01)01771-9.
 81. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996 Mar;87 (3):345-9. doi: 10.1016/0029-7844 (95)00450-5.
 82. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul;104 (1):120-5. doi: 10.1097/01.AOG.0000130065.49187.c8.
 83. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Oct;143 Suppl 2:37-50. doi: 10.1002/ijgo.12612.
 84. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, Crawford R, Sala E. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2012 Feb;262 (2):530-7. doi: 10.1148/radiol.11110984.
 85. Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1180–1184.
 86. Cade TJ, Quinn MA, McNally OM, Neesham D, Pyman J, Dobrotwir A. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: Is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:1166–1169.
 87. Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur MG, Aydin A. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: A ten-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:1415–1419.
 88. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:721–739.

89. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 1995 Aug;40 (8):553-5.
90. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, Dowdy SC, Gostout BS, Mariani A. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120 (5):998-1004. doi: 10.1097/aog.0b013e31826b9fef.
91. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Sep;80 (9):784-93. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.080009784.x.
92. Cooper JM, Erickson ML. Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000 Jun;27 (2):235-44. doi: 10.1016/s0889-8545 (00)80018-2.
93. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, Timmermans A. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb;197:147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008.
94. 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 Obstet Gynecol Scand*. 2001 Dec;80 (12):1131-6. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.801210.x.
95. Deckardt R, Lucken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W, Salfelder A, Dohnke H, Hoffmeister U, Dewitt E, et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002 Aug;9 (3):277-82. doi: 10.1016/s1074-3804 (05)60404-5.
96. De Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2003 Oct;110 (10):938-47. doi: 10.1111/j.1471-0528.2003.02472.x.
97. Dessole S, Rubattu G, Farina M, Capobianco G, Cherchi PL, Tanda F, Gallo O, Ambrosini G. Risks and usefulness of sonohysterography in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194 (2):362-8. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.036.
98. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Hystérocopie diagnostique et risque de contamination péritonéale par les cellules tumorales [Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Apr;33 (4):247-52. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2005.03.004.
99. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: A case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol*. 2011;12:38–48.
100. Seebacher V, Schmid M, Polteraue S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, Reinthaller A, Hefler L. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with

- endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*. 2009 Dec 22;9:460. doi: 10.1186/1471-2407-9-460.
101. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:27–41
 102. Colombo N ,Creutzberg C ,Amant F , et al ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30. doi:10.1097/IGC.0000000000000609
 103. Gerber B, Krause A, Heiner M, et al . Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18 3464-3470
 104. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. 2001 Jul-Aug;45 (4):555-60. doi: 10.1159/000327864.
 105. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15 (1):10-7. doi: 10.1016/0090-8257 (83)90111-7.
 106. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125 (4):1006-1026. doi: 10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de.
 107. Hecht, J. L., & Mutter, G. L. (2006). Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24 (29), 4783–4791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>.
 108. Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall M, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Ed 6. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 109. Murali, R., Soslow, R. A., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet. Oncology*, 15 (7), e268–e278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6).
 110. Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi33–vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>.
 111. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497 (7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113. Erratum in: *Nature*. 2013 Aug 8;500 (7461):242.
 112. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137 (2):306-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.541.

113. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;145:200–207.
114. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours, 5th edition, volume 4, 2020
115. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014
116. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer.* 2004;100:764–772
117. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, Euscher E, Hecht JL, Horn LC, Ioffe O, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan;38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1):S93-S113. doi: 10.1097/PGP.0000000000000524.
118. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, Advani H. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 1991 Nov 15;67 (10):2293-302. doi: 10.1002/1097-0142
119. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4 (4):279-88. doi: 10.1097/00004347-198512000-00001.
120. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4 (4):328-35. doi: 10.1097/00004347-198512000-00005.
121. Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* 1983 Dec;7 (8):819-38.
122. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol.* 2014 Mar;33 (2):127-34. doi: 10.1097/PGP.0b013e318285657b.
123. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1983 Dec;7 (8):715-29.
124. Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. The diagnostic utility of vimentin patterns. *Am J Surg Pathol.* 1986 Aug;10 (8):568-76. doi: 10.1097/00000478-198608000-00007.
125. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jun;24(6):797-806. doi: 10.1097/00000478-200006000-00004.
126. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, Lau HY, Hsu KF, Wu CH, Cheng WF. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese

- Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol.* 2014 May;133 (2):221-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.010.
127. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers SK, Secord AA, Havrilesky L, O'Malley DM, Backes F, Nevadunsky N, Edraki B, Pikaart D, Lowery W, ElSahwi KS, Celano P, Bellone S, Azodi M, Litkouhi B, Ratner E, Silasi DA, Schwartz PE, Santin AD. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 10;36 (20):2044-2051. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5966.
 128. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HW, Khabele D, Gwin K, Liang SX, Mohammed K, Desouki MM, Parkash V, Hecht JL. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res.* 2013;3 (1):70-95.
 129. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zannoni GF, Zullo F. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology.* 2020 Jan;76 (2):336-338. doi: 10.1111/his.13976.
 130. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatus S, Perez Mies B, Soslow RA, Lim RS, Viale A, Huberman KH, Palacios JC, Reis-Filho JS, Matias-Guiu X, Weigelt B. Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Feb 1;107 (6):djv427. doi: 10.1093/jnci/djv427.
 131. Christopherson, W. M., Alberhasky, R. C., & Connelly, P. J. (1982). Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*, 49 (8), 1511–1523. [https://doi.org/10.1002/1097-0142 \(19820415\)49:8<1511::aid-cnrcr2820490802>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142 (19820415)49:8<1511::aid-cnrcr2820490802>3.0.co;2-6).
 132. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of 57 Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 Mar;93 (6):468–74
 133. Somarelli JA, Boss MK, Epstein JI, Armstrong AJ, Garcia-Blanco MA. Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol.* 2015 Jun;30 (6):673-87. doi: 10.14670/HH-30.673.
 134. Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jul;26 (6):1098-104. doi: 10.1097/IGC.0000000000000720.
 135. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, Kato K, Tanaka N, Omatsu K, Takeshima N, Nomura H, Hasegawa K, Fujiwara K, Taki M, Matsumura N, Noda T, Mori S. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun.* 2019 Oct 31;10 (1):4965. doi: 10.1038/s41467-019-12985-x.
 136. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zannoni GF, Zullo F. TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul;26 (3):1411-1416. doi: 10.1007/s12253-019-00784-0.

137. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R, Lu KH. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 1;106 (1):87-94. doi: 10.1002/cncr.21560.
138. Corpus Uteri. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.403.
139. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with Stage I endometrial cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1224–1233.
140. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:695–700.
141. Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: Results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2012;48:1147–1153
142. Bernardini MQ, Gien LT, Tipping H, Murphy J, Rosen BP. Surgical outcome of robotic surgery in morbidly obese patient with endometrial cancer compared to laparotomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:76–81
143. Cardenas-Goicoechea J, Shepherd A, Momeni M, et al. Survival analysis of robotic versus traditional laparoscopic surgical staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:160.e161–160.e111.
144. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Pecorelli S *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105 (2):103. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy. figo@ieo.it PMID 19367689
145. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of conservative managements in young women with Grade 2 or 3 endometrial adenocarcinoma confined to the endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:493–499.
146. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD007585.
147. Winer, I., Ahmed, Q. F., Mert, I., Bandyopadhyay, S., Cote, M., Munkarah, A. R., Hussein, Y., Al-Wahab, Z., Elshaikh, M. A., Alosch, B., Schultz, D. S., Mahdi, H., Nucci, M. R., Van de Vijver, K. K., Morris, R. T., Oliva, E., & Ali-Fehmi, R. (2015). Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence?. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 34 (1), 47–56.
148. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:192–196.

149. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;127 (1):77-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.026.
150. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, McGahan CE, Kwon JS. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017 May;145 (2):262-268. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.011.
151. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, Seong SJ, Ku J, Park H, Jung SG, Choi MC, Lee C. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22 (11):3695-700. doi: 10.1245/s10434-015-4443-1
152. Freij MA, Burbos N, Mukhopadhyay R, et al. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging *Gynecol Surg.* 2009;6 (3):251
153. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, Garcia-Sayre J, Yessaian AA, Roman LD. Prognosis of women with apparent stage I endometrial cancer who had supracervical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2017 Apr;145 (1):41-49. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.004.
154. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998;91:355–359.
155. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3668–3675.
156. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Dec 3;100 (23):1707-16. doi: 10.1093/jnci/djn397.
157. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009 Jan 10;373 (9658):125-36. doi: 10.1016/S0140-6736 (08)61766-3. Epub 2008 Dec 16. Erratum in: *Lancet.* 2009 May 23;373 (9677):1764.
158. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010 Apr 3;375 (9721):1165-72. doi: 10.1016/S0140-6736 (09)62002-X. Epub 2010 Feb 24. Erratum in: *Lancet.* 2010 Aug 21;376 (9741):594.
159. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol.* 2006 Nov;103 (2):714-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.03.055.
160. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2010 Oct;119 (1):60-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.06.018.

161. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, Rossi EC, Tanner EJ, Wolsky RJ. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146 (2):405–415. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027.
162. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;17 (3):384-392. doi: 10.1016/S1470-2045 (17)30068-2.
163. Rozenholc A ,Samouelian V ,Warkus T , et al . Green versus blue: randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;153:500–4. doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.103
164. Kobel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40 (2):166–8
165. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Oct;127 (1):5– 10.
166. Cahan B, Kim JH, Schultheiss TE, Wong JYC, Chen Y-J. Stage I and II Endometrial Adenocarcinoma: Analysis of 2009 FIGO Staging Revision and Impact on Survival by Adjuvant Therapy. *Am J Clin Oncol*. 2018 Mar;41 (3):302–6.
167. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, et al. Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of 250 Cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jan;27 (1):161–7.
168. Signorelli M , Lissoni AA , Cormio G , et al . Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3431–41. doi:10.1245/s10434-009-0736-6
169. Kaban A , Topuz S , Erdem B , et al . Is omentectomy necessary for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:482–6.doi:10.1159/000480237
170. Kim CH , Khoury-Collado F , Barber EL , et al . Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131:714
171. Cusimano MC , Vicus D , Pulman K , et al . Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging. *JAMA Surg* 2020. doi:doi:10.1001/jamasurg.2020.5060.
172. Bogani G , Murgia F , Ditto A , et al . Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153:676–83.doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.254

173. Kitchener H , Swart AMC , et al., ASTEC Study Group . Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.doi:10.1016/S0140-6736 (08)61766-3
174. Gu H , Li J , Gu Y , et al . Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:77–84.doi:10.1097/IGC.0000000000000857
175. Lyu T , Guo L , Chen X , et al . Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study. *J Int Med Res* 2019;47:2492–8.doi:10.1177/0300060518822432
176. Peccatori FA , Mangili G , Bergamini A , et al . Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod* 2018;33:181–7.doi:10.1093/humrep/dex356
177. Chae SH , Shim S-H , Lee SJ , et al . Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:77–85.doi:10.1136/ijgc-2018-000036
178. Anglesio MS , Wang YK , Maassen M , et al . Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv428. doi:10.1093/jnci/djv428
179. Vitale SG ,Valenti G ,Gulino FA , et al Surgical treatment of high stage endometrial cancer: current perspectives. *Updates Surg* 2016;68:149–54. doi:10.1007/s13304-015-0340-1
180. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123:802–813.\
181. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol*. 2015;28:836–844.
182. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016;115:716–724.
183. Edmondson RJ, Crosbie EJ, Nickkho-Amiry M, et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A TransPORTEC initiative. *Gynecol Oncol*. 2017;146:327–333.
184. Trovik J, Wik E, Werner HM, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer*. 2013;49:3431–3441.
185. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol*. 2007;25:2042–2048.
186. Blake P , Swart AM , et al., ASTEC/EN.5 Study Group . Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–46.doi:10.1016/S0140-6736 (08)61767-5

187. Church DN , Stelloo E , Nout RA , et al . Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.doi:10.1093/jnci/dju402
188. Wortman BG ,Creutzberg CL ,Putter H , et al Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74. doi:10.1038/s41416-018-0310-8
189. Randall ME ,Filiaci V ,McMeekin DS , et al Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer. *JCO* 2019;37:1810–8. doi:10.1200/JCO.18.01575
190. de Boer SM , Powell ME , Mileskin L , et al . Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295–309.doi:10.1016/S1470-2045 (18)30079-2
191. Matei D ,Filiaci V ,Randall ME , et al Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med Overseas Ed* 2019;380:2317–26. doi:10.1056/NEJMoa1813181
- 192.Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Wright JD. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116 (5):1141-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f39849.
193. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43. doi: 10.1016/S0020-7292 (06)60031-3.
194. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 657–662.
195. Yamazawa K, Seki K, Matsui H, Kihara M, Sekiya S. Prognostic factors in young women with endometrial carcinoma: A report of 20 cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 212–222.
196. Salvesen HB, Akslen LA, Albrektsen G, Iversen OE. Poorer survival of nulliparous women with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1328–1333.
197. Gates EJ, Hirschfield L, Matthews RP, Yap OWS. Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1814–1822.
198. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct;34 (5):776-83. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x.
199. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24 (9):1201-8. doi: 10.1097/00000478-200009000-00002.

200. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
201. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol*. 2009 Oct;115 (1):18-25. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.019.
202. Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, Disilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107 (1):75-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.05.026.
203. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Carcinoma of the lower uterine segment. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8: 26–53.
204. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105 (2):103-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.012. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Feb;107 (2):176.
205. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;127 (1):77-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.026.
206. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 605–611.
207. Jeon YT, Park IA, Kim YB et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett* 2006; 239: 198–204.
208. Wimberger P, Hillemanns P, Kapsner T, Hepp H, Kimmig R. Evaluation of prognostic factors following flow-cytometric DNA analysis after cytokeratin labelling: II. Cervical and endometrial cancer. *Anal Cell Pathol* 2002; 24: 147–158.
209. Reinartz JJ, George E, Lindgren BR et al. Expression of p53, transforming growth factor receptor, and c-erb B2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol* 1994; 25: 1075–1083.
210. Coronado PJ, Vidart JA, López-Asenjo JA et al. p53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 103–108.
211. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: A prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 697–704.
212. Mell LK, Meyer JJ, Tretiakova M et al. Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I-III endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5546–5553.
213. Kirschner CV, Alanis-Amezcu JM, Martin VG et al. Angiogenesis factor in endometrial carcinoma: A new prognostic indicator? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1879–1882.
214. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer–revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2007;104:222–231

215. Francis JA, Weir MM, Ettler HC, Qiu F, Kwon JS. Should preoperative pathology be used to select patients for surgical staging in endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:380-384
216. Roelofsen T, Geels YP, Pijnenborg JMA, et al. Cervical cytology in serous and endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:390-398.
217. Skaznik-Wikiel ME, Ueda SM, Frasure HE, et al. Abnormal cervical cytology in the diagnosis of uterine papillary serous carcinoma: earlier detection of a poor prognostic cancer subtype? *Acta Cytol*. 2011;55:255-260
218. Ludwig H Prognostic factors in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:S1–7.
219. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C, Dvoretzky PM, Lin JY, Raubertas RF. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 1991; 77:458-462.
220. DuBeshter B, Deuel C, Gillis S, Glantz C, Angel C, Guzick D. Endometrial cancer: the potential role of cervical cytology in current surgical staging. *Obstet Gynec* 2003; 101:445–50.
221. Larson DM, Johnson KK, Reyes CN Jr, Broste SK. Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1994; 84:399-403.
222. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, et al. Preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. *Gynecol Oncol*. 1999; 72:273-277.
223. Mehta SP, Patel TS, Jana T, Samanta ST, et al. How useful are cervical Pap smears in detecting endometrial carcinomas? A tertiary cancer center experience. *Diagn Cytopathol*. 2021 Jan;49 (1):127-131. doi: 10.1002/dc.24609.
224. Serdy K, Yildiz-Aktas I, Li Z, Zhao C. The value of Papanicolaou tests in the diagnosis of endometrial carcinoma: a large study cohort from an academic medical center. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145:350-354.
225. Nadaf A, Rani H, S S P, Rao R, Shastri D. Pap Smears in Endometrial Adenocarcinoma: Does It Have a Role? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Apr 1;17 (4):1145-1150. doi: 10.22034/APJCP.2017; 18.4.1145.
226. Gu M, Shi WJ, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. 2001; 45:555-560. doi:10.1159/000327864
227. Khumthong K, Aue-Aungkul A, Kleeckaow P, et al. Association of Abnormal Pap Smear with Occult Cervical Stromal Invasion in Patients with Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Sep 1;20 (9):2847-2850. doi:10.31557/APJCP.2019; 20.9.2847.
228. Shin, D. H., Choi, K. U., Suh, D. S., Yoon, M. S., Kim, J. Y., & Kang, H. J. (2009). Implication of preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma. *Basic and Applied Pathology*, 2 (1), 30–34. doi:10.1111/j.1755-9294.2009.01037.x
229. Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, et al. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma? *Gynecol Oncol* 1999; 74:465–7.
230. Park JY, Kim HS, Hong SR, et al. Cytologic findings of cervicovaginal smears in women with uterine papillary serous carcinoma. *J Korean Med Sci* 2005; 20:93–7.

231. Milčić V, Matić TS, Martinek V, Tomasković I, Ramljak V. Does Cytological Laboratory Holds the Responsibility for the Low Sensitivity of the PAP Test in Detecting Endometrial Cancer? Coll Antropol. 2015 Sep;39 (3):713-7.



10. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ayşe Sümeyye Gökçe

Doğum yeri ve tarihi :

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi :

E-posta :

Telefon :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007–2013

III-Mesleki Deneyimi

Tekirdağ Saray Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim

9. EKLER

EK:1

	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Servikovajinal sitoloji testlerinin endometrium kanserinin klinikopatolojik faktörleri ile ilişkisi."
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Zeynep Kamil Mah. Op.Dr.Burhanettin Üstünel Sok. No:4/3 Üsküdar 34668
	TELEFON	0216 391 06 80
	FAKS	0216 343 92 51
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK:2

	ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU EY.FR.22
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI
	VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Servikovajinal sitoloji testlerinin endometrium kanserinin klinikopatolojik faktörleri ile ilişkisi."
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.01.2021	00	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.01.2021	00	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	20.01.2021	00	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 20.01.2021				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Tarih: 20.01.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Başkan Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR	Çocuk Cerrahisi	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Güner KARATEKİN	Neonatoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Rabia Gönül SEZER YAMANEL	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Sağ. Bak. Hizm. Müdürü Dr. Yeliz DOĞAN MERİH	Doğum ve Kadın Hastalıkları	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Murat Muheu	Kad. Hast. ve Doğum	Ömraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Mustafa EROĞLU	Kad. Hast. ve Doğum	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Biyomedikal Müh. Hande YAPAR	Biyomedikal Mühendisi	Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Av. Volkan YALÇINKAYA	Hukuk	Aras Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Doç. Dr. Perihan TORUN	Halk Sağlığı	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamdiye Uluslararası Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Doç. Dr. Handan ÇETİNER	Patoloji	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐
Ahmet ÇETİNALP	Emekli Memur	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başka
Unvanı/Adı/Soya
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.