

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA  
PRİMER CERRAHİ SONRASI OPTİMAL TAKİP PROTOKOLÜ  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Can Ozan ULUSOY**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Salih TAŞKIN**

**ANKARA**

**2018**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEN EVRE ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA  
PRİMER CERRAHİ SONRASI OPTİMAL TAKİP PROTOKOLÜ  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Can Ozan ULUSOY**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ABD  
TIPTA UZMALIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Salih TAŞKIN**

**ANKARA**

**2018**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

<b>I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN</b>	
<b>Adı, Soyadı</b> : Can Ozan ULUSOY	<b>Sınav tarihi:</b>  07.08.20218
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b> : Kadın Hastalıkları ve Doğum	
<b>Tez Danışmanı</b> : Doç. Dr. Salih TAŞKIN	

<b>II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER</b>	
<b>Tezin Başlığı:</b> Erken Evre endometrium kanserli hastalarda primer cerrahi sonrası optimal takip protokolü belirlenmesi	
<b>Tezin Niteliği:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2

<b>III. KARAR</b>	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input type="checkbox"/> Reddine ( <i>Tezin ikinci defa kabul edilmemesi veya eğitim süresinin bitiminden itibaren kabul edilebilir kanuni bir mazeret olmaksızın süresi içinde teslim edilmemesi halinde işaretlenecek</i> )	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

<b>IV. AÇIKLAMALAR</b>	
<i>(Tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklama yazılmaktadır ve yeni ihtisas bitiş tarihi hesaplanmaktadır)</i>	

**Jüri Başkanı**  
Doç. Dr. Salih TAŞKIN  
Kadın Hastalıkları ve Doğum

**Jüri Üyesi**  
Prof. Dr. Bülent BERKER  
Kadın Hastalıkları ve Doğum

**Jüri Üyesi**  
Prof. Dr. Anıl ONAN  
Kadın Hastalıkları ve Doğum

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, cerrahi teknik, vizyon ve misyon kazanmamda emeklerini hayatım boyunca ödeyemeyeceğim ve en önemlisi nasıl bir doktor olmam gerektiğini bana öğreten başta Doç.Dr. Salih TAŞKIN hocam olmak üzere tüm hocalarıma;

4 yıllık asistanlık eğitimim boyunca sadece eğitimimle kalmayıp, bana yol gösteren, üzerimde büyük emekleri olan Uzm.Dr. Yavuz Emre Şükür, Uzm.Dr. Bulut Varlı, Uzm.Dr. Duygu Altın'a;

4 yıllık süre zarfında, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarım ve tüm hastane personeline;

Hayatların daha zor yaşandığı bir şehirde yoluma ışık tutan ilkokul öğretmenim Tekin Yurttaşer'e ve diğer bütün öğretmenlerime;

Daha 13 yaşında ayrıldığım evimden sanki hiç ayrılmamışım gibi bana sığınacak bir liman veren Mine Supak ve Kadri Supak'a;

Bitmek bilmeyen enerjisiyle her zaman hayata karşı çıkış yolum olan dostum Dr. Sait Kayhan'a

Benimle ağlayan benimle gülen, hayatımın her anında yanımda olan Şehmus Ulusoy ve Muhterem Ulusoy'a;

Anne yarısı değil, annelik eden Şükran Aslan'a; görüp görebileceğim en koca yüreğe sahip Ahmet Aslan'a, dert ortaklarım Ali

Aslan'a, Sabri Aslan'a, kardeşim Hayri Aslan'a, baba yarısı Sadun Aslan'a;

Tüm bu süreçte abilik edemediğim, yanlarında olamadığım ve herşeye rağmen bundan hiç yakınmayan, hayata karşı dimdik duruşlarıyla canımdan çok sevdiğim kardeşlerime;

İlham kaynağım, yılmadan usanmadan her düştüğümde beni ayağa kaldıran, beni ben yapan dağ gibi o adama, babam'a;

Anneme, yokluğuyla herkesten çok yanımda olan o güzel kadına...

Ve üzerimde emeği olan daha nice güzel insanlara teşekkür ediyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL ONAY</b> .....	ii
<b>ÖNSÖZ</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	vii
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	ix
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi ve Risk Etmenleri .....	3
2.2. Endometrial Hiperplazi.....	5
2.3. Endometrium Kanserinin Semptom ve Bulguları .....	6
2.4. Endometrium Kanserinin Tanısı .....	7
2.5. Endometrium Kanserinin Patolojisi.....	7
2.6. Endometrioid Karsinom .....	8
2.7. Endometrium Kanserinin Evrelemesi.....	10
2.8. Endometrium Kanseri Yayılım Yolları .....	10
2.9. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler .....	11
2.10. Endometrium Kanserinde Risk Grupları .....	12
2.11. Endometrium Kanserinin Tedavisi .....	12
2.11.1. Cerrahi .....	12
2.11.2. Radyoterapi .....	13
2.11.3. Kemoterapi .....	14
2.11.4. Hormonoterapi .....	15
2.12. Fertilitate Koruyucu Yaklaşım.....	15
2.13. Endometrium Kanserinde Takip .....	16
2.14. Amaç .....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	<b>18</b>
3.1. Hasta Grubu, Gereç ve Yöntem.....	18

3.2. İstatistiksel analiz .....	20
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>33</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>34</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>35</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>36</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AUK</b>	: Anormal uterin kanama
<b>BEH</b>	: Benign endometrial hiperplazi
<b>BPLND</b>	: Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>BPPLND</b>	: Bilateral pelvik para-aortik lenf nodu diseksiyonu
<b>BRCA</b>	: Breast Cancer gen
<b>BSO</b>	: Bilateral salpingo-ooferektomi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CA 125</b>	: Kanser antijen 125
<b>CI</b>	: Confidence interval
<b>DM</b>	: Diyabetis mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EIN</b>	: Endometrial intraepitelyal neoplazi
<b>FIGO</b>	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>GA</b>	: Güven aralığı
<b>KRAS</b>	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LAVH</b>	: Laparoskopik asiste vajinal histerektomi
<b>LVSI</b>	: Lenfovasküler alan invazyonu
<b>MELF</b>	: Microcystic elongated and fragmented pattern
<b>MI</b>	: Myometrial invazyon
<b>MLH</b>	: MutL Homolog
<b>MPA</b>	: Medroksiprogesteron asetat
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NCCN</b>	: The National Comprehensive Cancer Network
<b>OR</b>	: Odd ratio
<b>P53</b>	: Protoonkogen 53
<b>PAAG</b>	: Posterior Anterior Akciğer Grafisi
<b>PCOS</b>	: Polikistik over sendromu

<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>PMK</b>	: Postmenopozal kanama
<b>PTEN</b>	: Fosfataz ve tensin homolog
<b>RİA</b>	: Rahim içi araç
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>TAH</b>	: Total abdominal histerektomi
<b>TLH</b>	: Total laparoskopik histerektomi
<b>TVUSG</b>	: Transvajinal ultrasonografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VTH</b>	: Vajinal total histerektomi



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Endometrium Kanseriinde FİGO ‘Grade’ Tanımlaması.....	9
<b>Tablo 2.</b> FİGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi (2009).....	11
<b>Tablo 3.</b> Demografik ve patolojik tanıya yönelik veriler.....	22
<b>Tablo 4.</b> Grade, evre, myometriyal invazyon, LVAI açısından nüks olmayan ve nüks olan grupların karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 5.</b> Nükse etkili faktörler ( Multivariate log regresyon analizi).....	24
<b>Tablo 6.</b> Muayene, BT, CA 125, PAP smear, PET tomografi tetkiklerinin tek te ve kombinasyon şekilde sensitivite ve spesifite analizleri .....	26

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nüks gelişmesinin zamana karşı risk oranlarının kümülatif olarak değerlendirilmesi.....	26
--	----



## 1. GİRİŞ

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma olasılığı %2.8'dir (2). Türkiye'de ise 2009 yılında endometrium kanserinin insidansı 9.3 olarak bulunmuştur (3). Endometrium kanseri genellikle anormal uterin kanama şeklinde bulgu verdiği için yaklaşık %70'lik bir kısmı erken evrede bulgu verir (4). Evre 1A kanserlerde beş yıllık sağ kalım %89.6 iken evre 4 için %22'dir (5). Endometrium kanseri evrelemesi 2009 yılında revize edilen FIGO sistemine göre yapılmaktadır (6). Buna göre hastalara operasyonda minimum ekstrasfasial histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, peritoneal sıvı örnekleme ile pelvis ve abdomen eksplorasyonu ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınması yapılmalıdır. Her türlü şüpheli pelvik ve paraaortik lenf nodu çıkarılmalı ve patolojik inceleme yapılmalıdır. Omentektomi özellikle papiller seröz ve mikst mülleryan tümör varlığında ve nüks ihtimali olan yüksek riskli hastalara mutlaka yapılmalıdır. Yaş, histolojik tip, tümör grade'i, myometrial invazyon varlığı, lenfo-vasküler alan invazyonu, serviks invazyonu, adneks tutulumu, lenf nodu metastazı, intraperitoneal tümör varlığı, tümör çapı, peritoneal sitoloji pozitifliği, hormon reseptör durumu, DNA ploidi/proliferasyon indeksi ve genetik/moleküler tümör belirteçleri prognozu etkileyen faktörlerdir (7). Serviks tutulumu, pelvik lenf nodu metastazı, uterus dışında pelviste hastalığı olanlar, evre 1 olup lenf nodu metastaz riski yüksek olanlar (herhangi bir myometrial derinlikte invazyonu olup grade 3 olan hastalar, %50'den fazla myometrial invazyonu olan grade 1 ve 2 hastalar, yüzeysel myometrial invazyonu olan 2 cm'den büyük grade 2 ve 3 hastalar, lenfoavasküler alan invazyonu olan hastalar) postoperatif adjuvan radyoterapiden fayda görecektir (8, 9). Buna rağmen orta-yüksek riskli grupta pelvik radyoterapi lokal rekürrensleri azaltmakta fakat hastanın toplam yaşam süresini uzatmamaktadır (10, 11).

Rekürrenslerin çoğu ilk 3 yıl içinde görülmektedir (12). Vajen kubbesi, pelvis, abdomen ve akciğer en sık rekürrens gözlemlendiği yerlerdir. Uzak (akciğer, karın içi) ve lokal (vajinal kubbe/pelvik) metastazlar hemen hemen aynı sıklıkta görülmektedir ve sıklıkla vajinal kubbe, intraabdominal, pelvik bölge ve akciğerde daha çok

görülmektedir. Rekürrens görülen hastalarda sağ kalım açısından tartışmalar mevcut olmakla beraber kür oranı %10 ile %38 arasında değişmektedir (13). Radyoterapi alan hastalarda lokal rekürrens daha az olmasına karşın uzak rekürrensler açısından radyoterapi almayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (10, 11).

Hastalara cerrahi sonrasındaki ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonrasında ise 6 ayda bir ya da yılda bir kontrol önerilmesine rağmen bu konuda kesin bir konsensus yoktur (14, 15). Bu takip protokollerinin herhangi birinin sağ kalımı arttırdığına dair kanıt yoktur. Hikaye ve fizik muayene takipteki en etkili metoddur (16). CA-125 ölçümü ve görüntüleme yöntemleri her zaman yol gösterici olmamaktadır. Vajinal sitolojinin fizik muayeneye üstünlüğü kanıtlanamamıştır (17). Rekürren hastalığı olanların yaklaşık yarısı semptomatiktir ve rekürrenslerin %75-80'i fizik muayene sırasında tespit edilir. Uzun dönem sağ kalım erken tanı ve tedavi ile mümkündür. Ancak takip aralığının kısaltılması, hasta uyumunu zorlaştırmakta ve maliyeti arttırmaktadır. Takip sıklığının azaltılması ise rekürrensleri saptamada başarısızlıklara neden olmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi ve Risk Etmenleri

Endometrium kanseri kadınlarda meme, kolorektum, serviks ve akciğer kanserinin ardından beşinci sıklıkta gözlenen kanserdir (18). Gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci sıklıkta gözlenen jinekolojik kanser türüdür. Hayat boyu endometrium kanserine yakalanma olasılığı 36 kadında 1'dir (%2.8) (2). ABD'de 2013 yılında 49560 yeni olgu olduğu ve tanıli olguların 8190'ının mortal seyrettiği bildirilmiştir (19). Ülkemizde ise 2014 yılı istatistiklerine göre 3794 yeni vaka görülmüştür ve en sık jinekolojik malignitedir (20).

Endometrium kanseri çoğunlukla postmenopozal dönemde görülür ve yaş arttıkça sıklığı da artar. Hastaların yalnızca %7.1'i 45 yaş altındadır. Ortalama tanı yaşı ise 62'dir (21).

Endometrium kanseri insidans, prognoz ve östrojene yanıt bakımından iki alt gruba ayrılmaktadır (22). Tip 1 endometrium kanseri tüm endometrium kanseri olgularının %80-90'ını oluşturmaktadır ve karşılanmamış östrojen hikayesi olan nispeten genç kadınlarda görülmektedir. Prognozu daha kötü olan tip 2 kanserler ise daha ileri yaşta ve zayıf kadınlarda saptanmaktadır. Östrojen bağımlı olmadığı gibi atrofik endometrium zemininde gelişmektedir. Tip 1 tümörlerde sıklıkla PTEN ve K-ras mutasyonları, tip 2 tümörlerde ise p53 mutasyonları bulunmaktadır.

Endometrium kanseri için ana risk faktörü uzamış ve progesteronla karşılanmamış östrojen maruziyetidir (23). Polikistik over sendromu, obezite, nulliparite, erken menarş, geç menopoz ve östrojen salgılayan tümörler endometrium kanseri riskini bu mekanizma üzerinden artırırlar. İnfertil hastalarda da muhtemelen artmış anovuluar sıkluslara bağlı olarak endometrium kanseri riski artmaktadır.

Uterusu olan bir kadına progesteron takviyesi yapılmaksızın sistemik östrojen verilmesi endometrial hiperplazi ve endometrium kanser insidansını arttırmaktadır.

Kombine östrojen-progesteron tedavisi ile bu risk düşmekte hatta endometrium kanserine karşı koruyucu etki görülmektedir (24).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen endometrium kanseri için başka bir risk etmenidir. Tamoksifen hedef organ ve dolaşımdaki östrojen miktarına bağlı olarak hem agonistik hem de antagonistik etki gösteren selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusunda östrojen stimülasyonunu engellediği için meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Endometrial doku üzerindeki etkisi ise kişinin menopozal durumuna göre farklılık göstermektedir. Postmenopozal hastalarda endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiş olmasına karşın, premenopozal hastalarda bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (25).

Endometrium kanserinin %90'ı sporadik olsa da özellikle erken yaşta başlayan ve birden fazla akrabasında hastalık öyküsü olan hastalarda endometrium kanseri, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromunun bir parçası olarak görülebilmektedir. Lynch sendromu da denilen bu hastalıkta DNA tamir mekanizmalarında rolü olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 genlerinde kalıtsal mutasyonlar vardır (26). Bu hastalar tüm endometrium kanserlerinin %2-5'lik bir kısmını oluşturur ve hastalarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme olasılığı %27-71'dir (27). BRCA mutasyonu olanlarda endometrium kanseri riski az da olsa artmıştır (RR: 2.65). Ancak bu risk artışı tamoksifen kullanımına bağlıdır. (28).

Kronik hipertansiyon ve DM'u olan hastalar endometrium kanseri için risk altındadırlar. Ancak bu durumun daha çok eşlik eden obeziteye bağlı olduğu düşünülmektedir (29). Benzer şekilde gelişmiş batı toplumlarında endometrium kanserinin daha sık olması obeziteye ve az sayıda doğum yapmaya bağlanmıştır.

Kombine oral kontraseptifler, emzirme, son doğumu geç yaşta yapmış olmak ve sigara ise endometrium kanseri riskini azaltan faktörlerdir. Kombine oral kontraseptif kullanımının endometrium kanseri riskini en az 30 kat azalttığı ve bu koruyucu etkinin ilacı bıraktıktan sonra 10-20 yıl daha devam ettiği gösterilmiştir (30).

Tip 2 tümörler ise daha çok doğum yapan kadınlarda ve siyah ırkta görülmektedir (31). Obezite ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir (32, 33).

## 2.2. Endometrial Hiperplazi

Endometrium kanseri riskinde artışla seyreden endometrial hiperplazi, endometrial glandların proliferasyonu sonucu gland/stroma oranının artması ile karakterize bir patolojidir. Endometrial hiperplazi hemen her zaman karşılanmamış östrojen etkisiyle gelişir. Endometrium kanserine ilerleyebileceği ya da endometrium kanseriyle eş zamanlı bulunabileceği için klinik olarak önemli bir durumdur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1994 yapılan endometrial hiperplazi sınıflamasına göre hiperplaziler endometriumun gland/stroma yapısına bakılarak basit ya da kompleks, nükleer atipi varlığına göre de atipili ya da atipisiz olarak kategorize edilmiştir. Böylece basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipili ve kompleks atipili olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama endometrium kanserine ilerleme riski ile korelasyon gösterse de kategorizasyonunda patoloğlar arası tanıda çok fazla uyumsuzluk bulunmaktaydı (34, 35). 2015 yılında revize edilen DSÖ sınıflaması ile hem invaziv kansere ilerlemeyi daha iyi predikte etmek hem de patoloğlar arasındaki interobserver uyumsuzluğu gidermek hedeflenmiştir. Bu sınıflamaya göre endometrial hiperplazi atipisiz (non-neoplastik) ve atipili (endometrial intraepitelyal neoplazi) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Endometrial hiperplazinin endometrium kanserine ilerlemesinde en önemli belirteç nükleer atipinin varlığıdır.

Endometrial intraepitelyal neoplazi sınıflama sistemi ise 2000 yılından beri kullanılmakta olan yeni bir endometrial hiperplazi sınıflamasıdır (36). Bu sınıflama sisteminde stromal dokunun toplam dokuya (stroma + epitel + gland lümeni) oranı yani D-skoru hesaplanır. Buna göre endometrial değişiklikler benign endometrial hiperplazi (BEH) ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak ikiye ayrılır. BEH'de uzamış östrojen maruziyetine bağlı endometrial değişiklikler gözlenirken

EIN prekanseröz deęişiklikleri içerir.

EIN sistemi birebir DSÖ sistemi ile örtüşme de benzer yanları vardır. EIN sisteminde interobserver farklılıklar daha azdır ancak yüksek maliyetli olduğu ve deneyim gerektirdiği için yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada EIN sisteminin kansere gidiş DSÖ sistemine benzer şekilde veya daha iyi öngördüğü saptanmıştır (37, 38).

### **2.3. Endometrium Kanserinin Semptom ve Bulguları**

Endometrium kanseri hastalarının %75-90'ı anormal uterin kanama (AUK) ile başvururlar (39). Hastalık 45 yaş üstünde sık görüldüğünden AUK genelde postmenopozal kanama (PMK) şeklindedir. Premenopozal hastalarda menoraji, metroraji, menometroraji veya polimenore şeklinde olabilir. Kanamanın miktarı ile kanser riski arasında bir ilişki yoktur. Bu nedenle postmenopozal hastalarda şüphe durumunda lekelenme dahil her türlü kanamada endometrial örnekleme yapılmalıdır. Genç hastalarda ise karşılanmamış östrojen maruziyeti hikayesi (örnek: PCOS) varsa ya da AUK medikal tedaviye direnç gösteriyorsa kanser olasılığı akılda tutulmalıdır.

Endometrium kanseri tanısı almış hastaların az bir kısmı asemptomatiktir. Bu hastalarda tanı, servikal sitolojideki anormal sonuçlar, başka sebeple çekilen pelvik ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) endometrium kanseri düşündürecek anormal bulgu saptanması veya başka bir nedenle yapılan histerektominin patoloji sonucunun malign gelmesiyle konabilir.

Erken evrede tanı almayan hastalarda uterusun büyümesine veya ekstrauterin yayılıma bağlı olarak hastalar pelvik bölgede ağrı ve baskı hissedebilir. Yaşlı hastalarda servikal atrofi ve stenoza bağlı olarak vajinal kanama görülmeyebilir. Bu hastalarda hematometra ve piyometra gelişerek pürülan vajinal akıntıya sebep olabilir.

## 2.4. Endometrium Kanserinin Tanısı

Endometrium kanseri tanısını koymada endometrial örnekleme altın standart yöntemdir. Pipelle gibi aspirasyon biyopsileri ucuz olduğu, ofis şartlarında yapıldığı, anestezi ve hospitalizasyon gerektirmediği ve tanı koymada başarısı yüksek olduğu için tercih edilen yöntemdir (40).

Anormal uterin kanaması olanlarda malignite dışında kanama yapabilecek sebepleri dışlamak için transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. PMK'sı olan hastalarda endometrial kalınlığın 5 mm'nin altında olması atrofi kanaması lehine değerlendirilse de endometrial örnekleme yapmak yanlış bir yaklaşım değildir (41). Postmenopozal dönemde kanaması olmayan ancak endometrial kalınlığı 11 mm'nin üzerinde olan kadınlarda endometrium kanser riski %6.7 olduğundan bu hastalara da endometrial örnekleme yapılmalıdır (42). Premenopozal hastalarda ise TVUSG ile endometrial kalınlık ölçümü kanser tanısında yol gösterici değildir. Premenstrüel kadınlarda menstrüel döneme göre endometrial kalınlık oldukça farklılık göstermektedir (43). Dolayısıyla AUK durumunda veya fokal bir lezyon görülüyorsa mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial kalınlaşma beklenen bir bulgudur. Bu hastalarda yalnızca AUK durumunda endometrial örnekleme yapılmalıdır.

CA125 ölçümünün endometrium kanseri tanısında yeri olmasa da preoperatif dönemde yüksek CA125 düzeyleri ileri evre hastalık ve seröz histolojik tip ile ilişkilidir (44). Benzer şekilde görüntüleme yöntemleri tanıda değil hastalığın yaygınlığının belirlenmesi için kullanılabilir.

## 2.5. Endometrium Kanserinin Patolojisi

Endometrium kanseri histopatolojik olarak DSÖ sistemine göre sınıflanır. Endometrioid tip (skuamöz farklılaşma gösteren, villoglandüler veya papiller,

sektretuar), müsinöz tip, seröz endometrial intraepitelyal karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler (düşük gradeli karsinoid tümör, yüksek gradeli küçük hücreli ve büyük hücreli variant), mikst adenokarsinom, andiferansiye karsinom ve dediferansiye karsinom olmak üzere sınıflandırılmıştır (45). Endometrium kanserleri için yapılan en kapsamlı moleküler proje olan Kanser Genom Atlas Projesinde, tüm genom sekanslaması, eksom sekanslaması, mikrosatellit instabilitesi değerlendirilmesi, kopya sayısı incelemeleri kombine bir şekilde değerlendirilmiştir. Endometrioid ve seröz kanserler, POLE ultramutasyonu, MSI hipermutasyonu, kopya numaralarının az ve çok olması şeklinde 4 grup altında incelenmiştir (46). Yapılan bu sınıflamanın progresyonsuz survival ile korele olduğu olasıdır. Endometrium kanserlerinde yapılan bu moleküler analizlere ilişkin tiplendirmenin, gelecekte artan çalışmalarla beraber tanı ve tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir (47).

## **2.6. Endometrioid Karsinom**

Endometrioid adenokarsinom tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu tümörler östrojenik uyarım sonucu genellikle hiperplazi zemininde gelişir, erken evrede tanı alır ve iyi prognozludur. Mikroskopisinde bazale yerleşmiş nükleuslu, müsin içermeyen ya da az müsin içeren kolumnar hücreler vardır. Bu görünümü nedeniyle normal endometrial glandlara benzer. Tümör diferansiyonu azaldıkça tümördeki solid alanlar ve sitolojik atipi artar, gland oluşumu azalır. İyi diferansiye tümörler atipili hiperplazi ile karışabilir. Desmoplastik stroma, arada stroma bulundurmeyen sırt sırta vermiş glandlar, yoğun papiller patern ve skuamoz epitel farklılaşması maligniteyi ve invazyon varlığını düşündürür. 'Grade' olarak ifade edilen karsinomun diferansiasyon derecesi, yapısal büyüme paterni ve nükleer özelliklere göre değerlendirilir. Tablo 3'te endometrium kanserinin 'grade' tanımlaması gösterilmiştir (48). Seröz ve berrak hücreli karsinomlar tanım olarak yüksek 'grade'li oldukları için 'grade'leme sadece endometrioid adenokarsinoma uygulanır.

Endometrioid adenokarsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiasyon alanları içerir. Geçmişte benign nitelikli skuamöz alanlar içeren tümörler 'adenoakantoma', malign nitelikli skuamöz alanlar içeren tümörler ise 'adenoskuamöz karsinom' olarak adlandırılmaktaydı. Skuamöz komponentin davranışı ve diferansiasyon derecesi glandüler komponent ile paralellik göstermektedir. Bundan yola çıkılarak bu tümörlerin 'skuamöz diferansiasyonlu endometrial karsinom' olarak adlandırılması önerilmiştir (49).

**Tablo 1.** Endometrium Kanserinde FİGO 'Grade' Tanımlaması

G1	<%5 Nonskuamoz veya nonmorular büyüme paterni
G2	%6-50 Nonskuamoz veya nonmorular büyüme paterni
G3	>%50 Nonskuamoz veya nonmorular büyüme paterni
Patolojik değerlendirme üzerine notlar: (i) Yapısal 'grade'leme ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade 1 veya grade 2 tümörün 'grade'ini bir derece artırır. (ii) Seröz papiller adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer grade ön plana çıkar. (iii) Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinom, glandüler komponentin nükleer 'grade'ine göre 'grade'lenir.	

Villoglandüler konfigürasyon endometrioid adenokarsinomların %2'sinde mevcuttur. Bu tümörlerde hücreler fibrovasküler uzantıların yanında seyredir. Papiller görünümde olmasına rağmen endometrioid hücre özelliklerini korumaktadır. Bu görünümü nedeniyle seröz karsinomdan ayırt edilmelidir. Villoglandüler varyant daima iyi diferansiye bir lezyon olup endometrioid adenokarsinom gibi davranır.

Sekretuar adenokarsinom endometrioid adenokarsinomun yaklaşık %1'ini oluşturur. Çoğunlukla erken menopozal dönemde görülür. Tümör erken sekretuar endometriuma benzeyen intrasitoplazmik vakuollü glandlar içerir. Genelde çok iyi prognoza sahiptir. Berrak hücreler içerdiği için berrak hücreli karsinomla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Endometrioid karsinomlar çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptörü bulundurlar. Myometrial invazyon ya reaktif stromal fibrozis ve inflamatuvar

hücreler içeren infiltratif paternde ya da itici patern şeklinde görülür. ‘Grade’ 1 endometrioid karsinomlarda görülen nadir bir invazyon paterni de MELF (microcystic elongated and fragmented pattern) olarak isimlendirilir, lenfovasküler alan invazyonu ve nodal metastazla ilişkilidir (50).

Moleküler çalışmalar endometrioid karsinomların nonendometrioid karsinomlardan farklı genetik özellikleri olduğunu ortaya koymuştur (51). Endometrioid adenokarsinomlarda sıklıkla PTEN, K-ras, beta-katenin genlerinde mutasyon ve mikrosatellit dengesizlik gözlenirken nonendometrioid tiplerde p53 mutasyonu göze çarpmaktadır.

## **2.7. Endometrium Kanserinin Evrelemesi**

Klinik yaklaşımlar ve preoperatif görüntüleme yöntemleri ile vakaların %20’sinde yanlış evre saptandığı için endometrium kanseri cerrahi olarak evrelenmektedir (61). Endometrium kanseri 2009 yılında revize edilen FIGO cerrahi evreleme sistemine göre evrelenmektedir (Tablo 4). Bu sistem bir önceki evreleme sistemine göre prognozu daha iyi yorumlamaktadır (5).

## **2.8. Endometrium Kanseri Yayılım Yolları**

Endometrium kanseri dört yolla yayılabilir; i. Komşu yapılara direkt yayılım, ii. Dökülen hücrelerin transtubal yayılımı, iii. Lenfatik yayılım, iv. Hematojen yayılım.

Direkt yayılım en sık görülen yayılım yoludur. Tümör myometriumu invaze ederek serozaya, adnekslere, servikse, vajnaya ve parametriuma yayılabilir.

**Tablo 2.** FİGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi (2009)

Evre	Bulgu
1a	Myometrial invazyon yok veya <1/2 myometrial invazyon mevcut
1b	>1/2 myometrial invazyon mevcut
2	Servikal stromal invazyon mevcut fakat uterus dışında hastalık bulunmamakta
3a	Uterin seroza ve/veya adneksler tutulmuş
3b	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
3c1	Pelvik lenf nodu metastazı
3c2	Paraaortik lenf nodu metastazı
4a	Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu
4b	Uzak organ metastazı, karın içi yayılım ve/veya inguinal lenf nodu metastazı

Erken evre tümörlerde periton yıkama sıvısında tümör hücreleri saptanması veya karın içinde yaygın hastalık olması tümör hücrelerinin Fallop tüplerinden retrograd olarak batın içine dökülmesiyle açıklanmaktadır.

Lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazından sorumludur. Vajen metastazı genellikle direk yayılımdan ziyade lenfovasküler alan tutulumu sonucunda olmaktadır (62).

Hematojen yayılım sıklıkla akciğer metastazı ile sonuçlanmaktadır. Karaciğer, kemik ve beyin metastazları nadiren görülmektedir.

## **2.9. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler**

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör evredir. Yaş, histolojik tip, histolojik 'grade', myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, peritoneal sitoloji, hormon reseptör durumu, nükleer 'grade', tümör çapı, tedavi şekli, DNA ploidi/proliferasyon indeksi ve genetik/moleküler tümör belirteçleri prognozu belirleyen diğer faktörlerdir (63-66).

## 2.10. Endometrium Kanserinde Risk Grupları

Evre, histolojik tip ve diğer patolojik faktörlere bakılarak endometrium kanseri rekürrens riski ve adjuvan tedavi gerekliliği belirlenir.

Düşük risk: 'Grade' 1 veya 2 evre 1A endometrioid histoloji.

Orta-yüksek risk: MI>1/2, G2 veya 3, LVSI +; herhangi bir yaşta 3 risk faktörü olanlar, 50 yaş üstü 2 risk faktörü olanlar, 70 yaş üstü 1 risk faktörü olanlar.

Yüksek risk grubu: Seröz veya berrak hücreli histoloji, derin servikal stromal invazyon, evre 3 veya 4 hastalık.

## 2.11. Endometrium Kanserinin Tedavisi

### 2.11.1. Cerrahi

Cerrahi, endometrium kanserinin en önemli tedavi yöntemidir (7). Total ekstrasfasial histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu endometrium kanserinin standart evreleme yöntemidir (6). Operasyon laparoskopik veya robotik yöntemle de yapılabilir. Omentektomi seröz ve berrak hücreli tiplerde yapılmaktadır. Cerrahi sırasında şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Yaygın hastalığı olanlarda sitoredüktif cerrahi yapılır. Peritoneal sitoloji evrelemenin bir parçası olmasa da prognostik önemi olduğundan örnekleme yapılmaktadır.

Vajinal histerektomi abdomen ve lenf nodu eksplorasyonu yapılamayacağı için önerilmez. Ancak aşırı obez, medikal durumu kötü ve düşük riskli kanseri olan hastalarda vajinal histerektomi tercih edilebilir. Peters ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada klinik olarak evre 1 olan vajinal histerektomi yapılan hastalarda sağ kalım oranı %94 olarak bulunmuştur (67).

Günümüzde sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektominin faydası, zararları ve gerekliliği tartışma konusudur. Dolayısıyla tüm hastalara sistematik lenf nodu diseksiyonu yapılmamaktadır. İyi diferansiye yüzeysel invaziv tümörlerde nodal metastaz oranı %3-5 iken kötü diferansiye derin invazyonu olan hastalarda %20'ye yükselmektedir (68). Dahası erken evre endometrium kanserlerinde pelvik lenfadenektomi sağ kalım ve rekürrensiz sağ kalım avantajı sağlamamaktadır ve lenfösel, lenfödem gibi morbiditeleri bulunmaktadır (69).

Lenfadenektomi kararını vermek için intraoperatif olarak uterusu 'frozen' inceleme yapılabilir. Bu incelemede tümör 'grade' 1 ya da 2 endometrioid tip histolojisinde, myometrial invazyon ½'den az ve tümör 2 cm'den küçükse lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir (70). Sentinel lenf nodu biyopsisi ile de uterusu sınırlı hastalıkta lenfadenektomi kararı verilebilir (71). Yapılan son çalışmalar sentinel lenf nodu haritalamasının yüksek riskli hastalarda da yüksek güvenilirlikle metastatik lenf nodunu saptadığını göstermiştir (72).

### **2.11.2. Radyoterapi**

Radyoterapi pelvise eksternal yolla, vajinal brakiterapi olarak ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Eğer abdomene verilecekse genişletilmiş alan şeklinde ya da tüm abdomeni kapsayacak şekilde verilebilir. Medikal olarak inoperabl olan hastalara intrauterin brakiterapi şeklinde primer radyoterapi uygulanabilir. Bu hastalarda tedaviye brakiterapiye eksternal pelvik RT de eklenebilir (73). Sadece radyoterapi ile tedavi edilen hastaların sağ kalım oranları cerrahi veya cerrahiye ilaveten adjuvan radyoterapi almış hastalara göre daha düşüktür (74).

Düşük risk grubundaki (evre IA, G1-2) hastaların lokal rekürrens (vajen cuff) riski %5'in altındadır (10). Yapılan çalışmalarda bu grup hastalarda adjuvan radyoterapinin lokal rekürrensi azalttığı ancak 5 yıllık sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir (11). Dolayısıyla bu grup hastalar ek tedavi almadan takip edilirler.

Orta-yüksek risk grubundaki hastalarda lokal rekürrens riski %9'dur (10).

Vajinal rekürrens özellikle ‘grade’ 3 histoloji ve LVSI pozitif olan hastalarda görülmektedir (62). Bu grup hastalarda adjuvan RT ile lokal rekürrens oranı anlamlı derecede azalmaktadır. Brakiterapi eksternal radyoterapiye oranla daha az gastrointestinal yan etki yaptığından ve benzer lokal kontrol sağladığından tercih edilen tedavi şeklidir (75). Adjuvan tedaviye rağmen bu grup hastalarda da sağ kalım uzamamaktadır.

Pelvik lenf nodu metastazı olan hastalar ve yüksek risk faktörü olan evrelenmemiş hastalar eksternal pelvik radyoterapiden en fazla fayda görecektir (76). Paraaortik metastazı olan hastalarda radyoterapi bu bölgeye kadar genişletilebilir.

Tüm abdomen radyoterapisinin ciddi gastrointestinal ve renal toksik etkisi vardır. Dolayısıyla günümüzde sadece batın yıkama sıvısı pozitif olan seröz ve berrak hücreli kanserlerde ve omental, adneksiyal veya peritoneal metastaz yapmış ve tamamen eksize edilmiş her türlü endometriyum kanserinde kullanılmaktadır (48).

### **2.11.3. Kemoterapi**

Düşük risk hastalarda adjuvan tedavi verilmemektedir. Orta-yüksek riskli grupta kemoterapinin faydası tartışmalıdır ve bu konuda yeterli çalışma yoktur. Yapılan az sayıda çalışmada sisplatin, doksorubisin ve siklofosfomid tedavisinin düşük-orta risk grubunda radyoterapiye göre progresyonsuz ve toplam sağ kalım üzerine benzer etkisi olduğu, orta-yüksek risk grubunda ise daha iyi sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur (77).

Evre 3 endometriyum kanserinde kemoterapi radyoterapiye göre hem progresyonsuz hem de genel sağ kalım avantajı sağlamaktadır (78). Lokal rekürrens riski yüksek evre 3 ve 4 hastalıkta KT’ye RT eklenerek rekürrens oranı azaltılmaya çalışılır. Berrak hücreli kanserler nispeten kemoterapiye dirençli olduklarından tedaviye RT de eklenir (79).

Evre 4 hastalıkta optimal sitoredüktif cerrahinin ardından kemoterapi verilmesi sağ kalımı artırır (80). Yapılan çalışmalarda karboplatin + paklitaksel rejiminin paklitaksel + doksorubisin + sisplatin rejimine benzer cevap oranı ve sağkalım süresi sağladığı ve daha az toksik olduğu gösterilmiştir (81). Bu nedenle karboplatin + paklitaksel rejimi endometrium kanserinde tercih edilen KT rejimi haline gelmiştir.

Hem KT hem RT alacak hastalarda RT 6 kür KT'nin ardından, 3'er kür KT arasında sandviç tedavi olarak ya da eş zamanlı (konkomitant) verilebilir. Toksisiteyi azaltmak için tüm abdomen ışınlama yerine pelvik-paraaortik ışınlama tercih edilmelidir (82).

#### **2.11.4. Hormonoterapi**

Endometrium kanseri hormon sensitif bir hastalıktır. Bu nedenle ileri evre veya rekürren hastalıkta yüksek doz progesteron kullanılabilir. Progesteron ile nüks görülme sıklığı azalsa da sağ kalıma etkisi yoktur (83).

#### **2.12. Fertilite Koruyucu Yaklaşım**

Endometrium kanserinin %5'lik bir kısmı 40 yaşından genç hastalarda görülür. Sebep hemen her zaman kronik anovülasyondur ve tümör iyi diferansiyedir. Fertilite isteği olan hastalarda seçilmiş vakalara histerektomi yapılmadan progesteronla tedavi verilebilir. Fertilite koruyucu tedavi 'grade' 1 endometrioid kanserlerde progesteron reseptörü pozitifse uygulanabilir. Fertilite isteği olan hastalar mutlaka MRG ile myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. 'Grade' 2 tümörü olan çocuk istemi olan hastalarda da nadiren progesteron tedavisi verilebilir. 160-320 mg/gün megesterol asetat, 200-500 mg/gün MPA ve levonorgestrel salınımlı RİA endometrium kanserinde etkinliği gösterilmiş progesteronlardır. Fertilite koruyucu yaklaşım seçilen hastalarda mutlaka her üç ayda bir endometrial örnekleme yapılmalı ve hastalığın durumu değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda regresyon

oranı %70-85 olarak bulunmuştur (84-86). Eğer progesteronlarla regresyon sağlanamıyor veya hastalık progrese oluyorsa histerektomi ve evreleme yapılmalıdır.

Tedaviyle regrese olan hastaların takiplerine çocuk sahibi olduktan sonra da devam edilmeli, hatta nüks ihtimali yüksek olduğu için ailesini tamamladıysa histerektomi önerilmektedir (87).

### **2.13. Endometrium Kanseriinde Takip**

Endometrium kanseri öyküsü olan hastalarda takiplerin ne şekilde yapılması gerektiğine dair yeterli kanıt olmasa da hastalar ilk iki yıl 3-6 ay arayla, sonrasında ise 6 ay-1 yıllık arayla takip edilebilirler (71). Amaç rekürren hastalığın erken tespitidir. Rekürrensler sıklıkla primer tedavi sonrasındaki 3 yıl içinde ortaya çıksa da hastaların %10 kadar bir kısmı 5 yıldan sonra nüks etmektedir (13). Lokal nüks (pelvik/vajinal) ve uzak nüksler benzer sıklıkta görülmektedir ve en sık nüks bölgeleri vajen kubbesi, pelvis, abdomen ve akciğerlerdir (88, 89).

Nükslerin %70'inde hastalar semptomatiktir. Vajinal kanama, pelvik ve abdominal ağrı, öksürük ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. Dolayısıyla her vizitte hastalara mutlaka detaylı bir şekilde semptom sorgulaması ve pelvik muayene yapılmalıdır. Buna rağmen semptomatik ve asemptomatik nüksü olan hastalar arasında sağ kalım farkı bulunamamıştır. Asemptomatik nüksler fizik muayene, BT, USG, akciğer grafisi, CA125 ve nadiren sitoloji sonucunda yakalanabilir (13).

CA125 takibi özellikle seröz tipte ve preoperatif dönemde yüksekse değerlidir, dolayısıyla mutlaka takip edilmesi gerekmez. Smear takibi de endometrium kanserli hastaların takibinde maliyet etkin bir yöntem değildir çünkü asemptomatik hastaların %1'inden az bir kısmı smear ile tanı almaktadır (17, 90). Asemptomatik hastada rutin akciğer grafisi çekmenin faydası kanıtlanamamıştır. Akciğer grafisi, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri semptomatik ya da muayenesinde şüpheli bulguları olan hastalara uygulanmalıdır (14).

PET veya PET/BT'nin rekürren hastalığı yakalamada sensitivitesi %95.8, spesifitesi %92.5 olarak bulunmuştur (91). Ancak PET çekilen hastaların çoğu klinik, radyolojik veya marker yüksekliği olan hastalardır.

#### **2.14. Amaç**

Bu tezin amacı endometrium kanserli hastalarda primer tedavi sonrası optimal takip protokolünün belirlenmesidir. Takipte amaç erken dönemde nüksleri saptamak ve sağ kalım süresini uzatmaktır. Ancak bu konuda etkinliği kanıtlanmış bir takip protokolü bulunmamaktadır. Nüks eden hastaların %70 kadarı semptomatiktir ve nükslerin çoğuna tanı fizik muayene ile konulmaktadır. Takiplerde kullanılan CA125, smear ve görüntüleme yöntemlerinin nüksleri yakalama başarısı kısıtlıdır. Takip aralığının kısaltılması hasta uyumunu zorlaştırmakta ve maliyeti arttırmaktadır. Takip aralığının uzatılması nükslere geç tanı konmasına sebep olabilmektedir. Bu çalışma ile kliniğimizde tedavi edilmiş erken evre endometrium kanserli hastalarda rekürrens paterni ve takiplerde kullanılan yöntemler değerlendirilerek, rekürrenslerin saptanmasında etkin olabilecek takip protokolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hasta Grubu, Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Şubat 2006 -Temmuz 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda primer cerrahi tedavisi yapılmış ve sonrasında en az 2 yıl takip edilmiş evre 1 ve 2, grade 1-3 endometrioid tip endometrium kanserli hastalar dahil edilmiştir. Klinik, görüntüleme ve/veya patolojik inceleme ile uterus dışında hastalığı olanlar ve non-endometrioid histolojili hastalar ile ko-morbiditeleri nedeniyle primer cerrahi yapılamayan veya fertilite koruyucu yaklaşım uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (26.03.2018 12405952-050.01.04-E.14697)

Hastaların tanısı endometrial biyopsi ile konulduktan sonra, operasyon öncesi değerlendirme ilgili öğretim üyesi eşliğinde klinik muayene ve görüntüleme yöntemi olarak en azından transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. MRI, PET/CT veya CT rutin olmamakla birlikte preoperatif dönemde kullanılan diğer yöntemler olmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bu hastalar FİGO evreleme sistemine göre evrelenmiştir ve Evre 1A, Evre 1B, Evre 2 hastalar çalışmada yer almaktadır. Cerrahi sonrası patolojik değerlendirme Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmış olup dahil edilen hastaların patolojik tanıları endometrioid tip, skuamöz differansiasyon gösteren endometrioid tip ve villoglanduler endometrioid tip endometrium kanseri olarak raporlanmıştır. Tümörün histolojik tiplendirmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün klasifikasyon sistemine göre yapılmıştır. Grade 1, %5'ten az non-skuamöz veya non-morular iken grade 3 tümör %50'den fazla non-skuamöz veya non-morular tip şeklinde tanımlanmıştır. Grade artıka nükleer atipi ve kanserli hücrenin mimari yapısı bozulmaktadır. Myometrial invazyon, endomyometrial

bileşmeden myometriyumun bittiği alana kadar olan uzaklığa göre belirlenmiştir. Tümörün myometriyumun %50'sinden fazlasını invaze etmesi myometrial invazyonun varlığı şeklinde değerlendirilmiştir. Tümörün grade'i, myometrial invazyon olup olmadığı, lenfovasküler invazyon olup olmadığı yine patolog tarafından raporlanmıştır.

Hastalar ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, 5 yıllık takibin sonunda yıllık kontrollere çağrılmıştır. Hastalar uzman düzeyinde değerlendirilmiştir. Semptom sorgulaması, pelvik muayene ve transvajinal ultrasonografik görüntüleme temel takip araçları idi. Bunun dışında vajinal sitoloji, CA 125 düzeyi, Posterior – Anterior Akciğer Grafisi (PAAG) ve diğer görüntüleme yöntemleri de kullanılmıştır. Görüntüleme yöntemleri genellikle semptom varlığı ve/veya yapılan muayene sırasında şüpheli bulguların olması durumunda kullanılmış ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografi – BT (PET-BT) gibi ileri düzey görüntüleme yöntemleri ile hastalar değerlendirilmiştir. Adjuvan eksternal radyoterapi, brakiterapi ve kemoterapi gibi adjuvan tedavi seçenekleri risk faktörlerine göre radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkoloji bölümleriyle birlikte değerlendirme sonucunda planlanmıştır.

Hastaların dosyalarından ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Vaka Takip Programı içinde kaydedilen ameliyat raporları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları incelenerek, primer tedavi sonrası takipleri, CA125, Akciğer Filmi, Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), BT, fizik muayene, semptom varlığı dökümanite edilmiştir. Nükslerin tanı aldıkları tetkik biçimleri tek tek incelenmiş ve spesifite sensitivite analizleri yapılmıştır. Takiben endometrium kanseri nüksü saptanan hastalar tek tek incelenip aynı hastaya yapılan bütün tetkikler için kombinasyonlar şeklinde sensitivite ve spesifite analizleri yapılmıştır. Mevcut veriler ışığında hastaların hastalıksız dönemleri, rekürrenslerin ortaya çıkma zamanları değerlendirilmiştir.

### 3.2. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket program ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min–maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Nüks olasılıkları kaplan meier yöntemine göre hesaplandı. Nüks süresini etkileyen faktörler Log rank testine göre araştırıldı. Çok değişkenli cox regresyon ile nuks süresini etkileyen bağımsız faktörler belirlendi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 303 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 169'u Evre 1A, 118 hasta Evre 1B, 16 hasta Evre 2 idi. 303 hastanın 17'sinde nüks saptanmıştır (%5.61). Saptanan bu 17 nüks hastasının 3'ü Evre 1A, 12'si Evre 1B, 2'si Evre 2 idi. Hastaların 157'sine TAH + BSO + BPPLND, 78'ine TAH + BSO + BPLND, 27'sine TAH + BSO, 3'üne VTH + BSO, 1'ine VTH + Bilateral Salpenjektomi, 3'üne yalnızca VTH, 1'ine TLH + BSO + BPPLND, 22'sine TLH + BSO + BPLND, 1'ine yalnızca TLH + BSO, 2'sine TAH + Bilateral Salpenjektomi, 2'sine TAH + Bilateral Salpenjektomi + BPLND, 1'ine Robotik Histerektomi + BSO + BPPLND, 4'üne LAVH + BSO + BPLND, 1'ine sadece LAVH + BSO yapılmıştır. Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen bu hastaların 265'ine pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup 38 hastaya lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştır. Opere edilen bu hastaların 12'sinin final patolojisinde villoglandüler endometrioid tip endometrium kanseri, 61'inde skuamöz differansiasyon gösteren endometrioid tip endometrium kanseri, 230'unun ise endometrioid tip endometrium kanseri olarak final patolojisi sonuçlanmıştır. Patoloji sonucunda 113 hasta grade 1, 151 hasta grade 2, 38 hasta grade 3 endometrium kanseri olarak sonuçlanmıştır. Lenfovasküler alan invazyonu 196 hastada saptanmaz iken, 74 hastada lenfovasküler alan invazyonu mevcuttu. 33 hasta için lenfovasküler alan invazyonu değerlendirilemedi. 273 hastada alt uterin segment tutulumu mevcut değil iken, 30 hastada alt uterin segment tutulumu mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 303 hastanın 232'si postmenopozal dönemde 71'i ise premenopozal dönemdedir. Nüks olan ve olmayan hastaların demografik verileri tablo 3'te gösterilmiştir. Nüks olmayan hastaların yaş ortalaması  $59,3 \pm 11,1$  iken, nüks olan grupta hastaların yaş ortalaması  $63,7 \pm 10,4$  olmakla beraber yaş açısından nüks olan grup ve nüks olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p 0,114).

**Tablo 3.** Demografik ve patolojik tanıya yönelik veriler

	Nüks Olmayan Grup	Nüks Olan Grup	P
Yaş, Yıl	59,3 ± 11,1	63,7 ± 10,4	0,114
Parite, n	2,6 ± 2,1	2,6 ± 1,7	0,908
CA 125, IU/ml	20,7 ± 21,3	20,9 ± 16,5	0,977
Menapozal Durum, n (%)			
Premenopoz	69 (24,1)	2 (11,8)	0,242
Postmenopoz	217 (75,9)	15 (88,2)	
Patolojik Tip			
Endometrioid	213 (74,5)	17 (100)	0,057
Skvamöz Differansiye	61 (21,3)	0 (0)	
Villoglandüler	12 (4,2)	0 (0)	

Nüks olmayan grupta parite  $2,6 \pm 2,1$  iken, nüks olan grupta parite  $2,6 \pm 1,7$  saptanmış olup iki grup arasında parite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p 0,908). Nüks olmayan grupta preoperatif CA 125 değerleri ortalaması  $20,7 \pm 21,3$  saptanmış olup nüks olan grupta preoperatif CA 125 değeri  $20,9 \pm 16,5$  saptanmıştır ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur (p 0,977). Nüks olmayan hastaların 69 (%24,1)'u premenopozal dönemde 217 (%75,9)'si postmenopozal dönemde, nüks olan grupta olan hastaların 2 (%11,8) 'si premenopozal dönemde yine nüks olan grupta yer alan hastaların 15 (%88,2)'i postmenopozal dönemde olup, nüks olan grup ve nüks olmayan grup arasında menopozal durum açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p 0,242). Nüks olmayan grupta yer alan hastaların 213 (%74,5)'ünün final patolojisi endometrioid tip endometrium kanseri, 61 (%21,3)'i skuamöz differansiyasyon gösteren endometrium kanseri, 12 (%4,2)'si villoglandüler tip endometrium kanseri olmakla beraber nüks olan grupta yer alan hastaların tamamı endometrioid tip endometrium kanseri olarak saptanmıştır. Patolojik tip açısından bakıldığında nüks olan ve olmayan gruplar arasında çok az bir fark ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (p 0,057).

Nüks olmayan grupta yer alan hastaların 111 (%38,9)'i grade 1, 141 (%49,5)'i grade 2, 33 (%11,6)'ü grade 3 olarak saptanmıştır. Nüks olan grupta yer alan hastaların 2 (%11,8)'si grade 1, 10 (%58,8)'u grade 2, 5 (%29,4)'i grade 3 saptanmıştır ve iki grup karşılaştırıldığında grade artışının nüksü arttırmadaki etkisi anlamlı olarak saptanmıştır (p 0,023) (tablo 2). Nüks olmayan grupta yer alan

hastaların 166 (%58,0)'sı evre 1A, 106 (%37,1)'sı evre 1B, 14 (%4,9)'ü evre 2 olmakla beraber nüks olan grupta yeralan hastaların 3 (%17,6)'ü evre 1A, 12 (%70,6)'si evre 1B, 2 (%11,8)'si evre 2 olup iki grup karşılaştırıldığında evre arttıkça nüks açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (p 0,005). Myometrium dış ½ invazyonu nüks olmayan grupta, 173 (%60,5) hastada mevcut olmadığı, 113 (%39,5) hastada ise myometrial invazyon olduğu saptanmıştır. Nüks olan grupta ise 4 (%23,5) hastada myometrial invazyon mevcut değil iken nüks grubunda olan 13 (%76,5) hastada myometrial invazyon mevcuttu. Nüks olan ve olmayan gruplar myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında myometrial invazyonunun nüks arttırmada olan etkisi anlamlı olarak etkili bulunmuştur (p 0,003). Nüks olmayan grupta yer alan hastaların 190 (%74,5)'ninde lenfovasküler alan invazyonu yok iken 65 (%25,5)'inde lenfovasküler alan invazyonu saptanmıştır. Nüks olan grupta ise 6 (%40,0) hastada lenfovasküler alan invazyonu mevcut olmamakla beraber 9 (%60,0) hastada lenfovasküler alan invazyonu mevcuttur. Nüks olmayan ve nüks olan grupta yeralan hastalar lenfovasküler alan invazyonu açısından karşılaştırıldığında lenfovasküler alan invazyonu nüksü anlamlı derecede arttırmaktadır (p 0,004) (Tablo 4). Nükse etkili faktörlerin değerlendirilmesi açısından yapılan geriye doğru basamaklı regresyon analizinde en etkili faktörler değerlendirilmeye alındı. Bunlar grade, evre, myometrial invazyon ve lenfovasküler alan invazyonuydu. Geriye doğru basamaklı regresyon analizi yapıldı ve son basamakta nükse etkili faktörler olarak tümör grade'i ve evre kaldı. Yapılan analiz sonucunda grade'in her bir basamak artışının nüks görülmesi için odds'u 2.549 kat arttırdığı izlendi (%95 GA : 1,078 – 6,027; p=0,033). Evre'nin her bir basamak artışının nüks görülmesi için odds'u 2,943 kat arttırdığı izlendi (%95 GA : 1,270 – 6,820; p=0,012) (Tablo 5).

Hastaların postoperatif kontrollerinde yapılan muayene, PAP smear, CA 125 ölçümü, BT, PET-BT tetkiklerinin sensitivite ve spesifite analizleri tablo 6'da gösterilmiştir. Sadece muayene ile nüks tanısının konmasına dair yapılan analizde, muayenin sensitivitesi %50,00, spesifitesi %99,52, pozitif prediktif değeri %88,89, negatif prediktif değeri %96,30, doğruluk oranı ise %96,00 olarak saptanmıştır. Sadece BT ile nüks tanısının konmasına dair yapılan analizde, BT'nin sensitivitesi %88,89, spesifitesi %94,00, pozitif prediktif değeri %72,73, negatif

prediktif değeri %97,92, doğruluk oranı ise %93,22 olarak saptanmıştır. Sadece CA 125 ile nüks tanısının konmasına dair yapılan analizde, CA 125 ölçümünün sensitivitesi %41,67, spesifitesi %94,01, pozitif prediktif değeri %33,33 , negatif prediktif değeri %95,73, doğruluk oranı ise %90,50 olarak saptanmıştır. Sadece PAP smear ile nüks tanısının konmasına dair yapılan analizde, PAP smear'in sensitivitesi %20,00 , spesifitesi %99,37 , pozitif prediktif değeri %66,67 , negatif prediktif değeri %95,15, doğruluk oranı ise %94,64 olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.** Grade, evre, myometriyal invazyon, LVAI açısından nüks olmayan ve nüks olan grupların karşılaştırılması

	Nüks Olmayan Grup	Nüks Olan Grup	P
<b>Grade, n (%)</b>			
Grade 1	111 (38,9)	2 (11,8)	0,023
Grade 2	141 (49,5)	10 (58,8)	
Grade 3	33 (11,6)	5 (29,4)	
<b>Evre, n (%)</b>			
Evre 1A	166 (58,0)	3 (17,6)	0,005
Evre 1B	106 (37,1)	12 (70,6)	
Evre 2	14 (4,9)	2 (11,8)	
<b>Myometrial İnvazyon, n (%)</b>			
Yok	173 (60,5)	4 (23,5)	0,003
Var	113 (39,5)	13 (76,5)	
<b>LVAI</b>			
Yok	190 (74,5)	6 (40,0)	0,004
Var	65 (25,5)	9 (60,0)	

**Tablo 5.** Nükse etkili faktörler ( Multivariate log regresyon analizi)

	OR	95% CI (%95 Güven Aralığı)	P
Grade	2,549	1,078 – 6,027	0,033
Evre	2,943	1,270 – 6,820	0,012

Muayene ile CA 125'in postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu iki tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapılan analizlerde, muayene ve CA125 düzeyinin beraber sensitivitesi %71,43 , spesifitesi %93,83 , pozitif prediktif değeri %50,00 , negatif prediktif değeri %97,44 , doğruluk oranı %92,05 olarak saptanmıştır Muayene ile PAP smear'in postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks

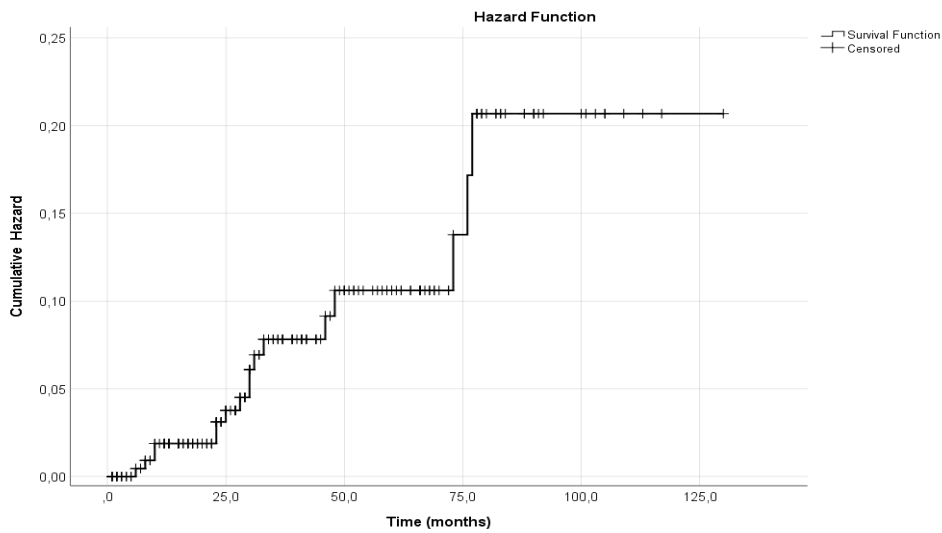
tanısını koyduğu hastalarda bu iki tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene ve PAP smear'in beraber sensitivitesi %66,67 , spesifitesi %98,72 , pozitif prediktif değeri %83,33 , negatif prediktif değeri %96,86 , doğruluk oranı %95,91 olarak saptanmıştır. Muayene ile BT'nin postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu iki tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene ve BT'nin beraber sensitivitesi %93,33 , spesifitesi %91,49 , pozitif prediktif değeri %77,78 , negatif prediktif değeri %97,73 , doğruluk oranı %91,94 olarak saptanmıştır. Muayene, PAP smear ve CA 125 düzeyinin postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu üç tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene, PAP smear ve CA 125 düzeyinin beraber sensitivitesi %75,00 , spesifitesi %91,47 , pozitif prediktif değeri %52,17 , negatif prediktif değeri %96,72 , doğruluk oranı %89,66 olarak saptanmıştır. Muayene, PAP smear ve BT'nin postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu üç tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene, PAP smear ve BT'nin beraber sensitivitesi %93,75 , spesifitesi %86,49 , pozitif prediktif değeri %75,00 , negatif prediktif değeri %96,97 , doğruluk oranı %88,68 olarak saptanmıştır. Muayene, BT ve CA 125 düzeyinin postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu üç tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene, BT ve CA 125 düzeyinin beraber sensitivitesi %100,00 , spesifitesi %92,45 , pozitif prediktif değeri %77,78 , negatif prediktif değeri %100,00 , doğruluk oranı %94,03 olarak saptanmıştır. Muayene, PAP smear, BT ve CA 125 düzeyinin postoperatif kontrollerde beraber kullanıldığı ve en az birinin nüks tanısını koyduğu hastalarda bu dört tetkikin beraber kullanılması ve nüksü saptamada ki yeri ile ilgili yapan analizlerde, muayene, PAP smear, BT ve CA 125 düzeyinin beraber sensitivitesi %100,00 , spesifitesi %68,89 , pozitif prediktif değeri %53,33 , negatif prediktif değeri %100,00 , doğruluk oranı %77,05 olarak saptanmıştır ( Tablo 6).

Kestirilen ortalama süre (nüks gelişimi için); 115,1 ay olarak bulunmuş ve

standart hatası 3.064 olarak hesaplanmıştır. %95 Güven aralığı alt ve üst sınırları; 108,10 -122.22 ay olarak belirtilmiştir. Nüks gelişmesinin zamana karşı risk oranları kümülatif olarak Şekil 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Muayene, BT, CA 125, PAP smear, PET tomografi tetkiklerinin tek te ve kombinasyon şekilde sensitivite ve spesifite analizleri

	Sensitivite (%95 GA)	Spesifite (%95 GA)	PPD (%95 GA)	NPD (%95 GA)	Doğruluk
Muayene	50,00	99,52	88,89	96,30	96,00
BT	88,89	94,00	72,73	97,92	93,22
CA 125	41,67	94,01	33,33	95,73	90,50
PAP Smear	20,00	99,37	66,67	95,15	94,64
PET Tomografi	91,67	87,50	84,62	93,33	89,29
Muayene ve CA 125	71,43	93,83	50,00	97,44	92,05
Muayene ve PAP Smear	66,67	98,72	83,33	96,86	95,91
Muayene ve BT	93,33	91,49	77,78	97,73	91,94
Muayene, PAP Smear, CA 125	75,00	91,47	52,17	96,72	89,66
Muayene, PAP Smear, BT	93,75	86,49	75,00	96,97	88,68
Muayene, BT, CA 125	100	92,45	77,78	100	94,03
Muayene, PAP Smear, BT, CA 125	100	68,89	53,33	100	77,05



**Şekil 1.** Nüks gelişmesinin zamana karşı risk oranlarının kümülatif değerlendirilmesi

Nüks gelişmesinin zamana karşı risk oranları kümülatif olarak incelendiğinde; ilk 5 ay %0.45, ilk 8 ay %0.91, ilk 10 ay %1.86, ilk 23 ay %3.06, ilk 25 ay %3.70, ilk 28 ay %4.41, ilk 30 ay %5.91, ilk 31 ay %6.70, ilk 33 ay %7.52, ilk 46 ay %8.74, ilk 48 ay %10.06, ilk 73 ay %12.87, ilk 76 ay %15.78, ilk 77 ay %18.68 oranlarında nüks gelişme riski mevcuttur. Yukarıda verilen değerler yüzde olarak kümülatif riskleri ifade eder yani 77. ayın sonunda geldiğinizde bir hastada nüks beklentimiz %18.68 olarak ifade edilebilmektedir.



## 5. TARTIŞMA

Endometrium kanserli hastalar da halen evrensel bir tedavi sonrası takip protokolü yoktur. Ülkeler arasında takip sıklığı ve takip için kullanılan laboratuvar ve radyolojik testler açısından farklılıklar bulunmaktadır. Hastalar, rekürens korkusu nedeniyle tedavi sonrası takiplerine düzenli geliyor olsalar da (92) yakın takibin sadece endometrium kanserinde değil meme, over veya serviks kanserinde de sağ kalımı iyileştirmediği gösterilmiştir (93-100). Düzenli takibin amacı; rekürenslerin erken dönem de saptanması ve hastaların hayat kalitesini arttırmak olsa da olumsuz etkileri de olabilir; over kanserli hastalarda Rustin ve ark. (101) tarafından yapılan inceleme de rekürenslerin erken dönem de saptanması sağ kalımı iyileştirmezken, kemoterapiye daha erken dönem de başlandığında, hastaların hayat kalitesi bu tablodan olumsuz etkilenmiştir. Bir başka nokta da pek çok rekürens takip arasındaki dönemler de bulgular verirken, yakın takip olan hastalar bu bulguları önemsememekte ve hemen muayene olmak yerine randevu tarihlerini beklemektedirler (102). Biz de bu çalışmamız da özellikle erken evre endometrium adenokanserleri takibinde uzun yıllar boyu kliniğimiz de elde ettiğimiz tecrübeyi paylaşmayı amaçladık.

303 erken evre endometrium kanserli hasta içeren çalışmamız da 17 hastada (%5,6) rekürens saptadık. Yakın zamanda Danimarka'da yapılan toplum tabanlı kohort çalışmasında da evre I-II hastalar da rekürens oranı %7 olarak bulunmuştur (103) 2006 yılında yapılan veri tabanı taramasında da tüm evreler dahil edilse bile rekürens riski %13 civarında saptanmıştır (13).

Bazı risk faktörleri varlığında hastalar nüks açısından yüksek riskli olarak kabul etmektedir. Grade 3 tümör varlığı evrensel olarak yüksek riskli kabul edilen kriterler arasında yer alır ve bizim çalışmamızda da hem univariate ( $p<0,023$ ) hem de multivariate (OR;2,549, CI 1,078-6,027,  $p<0,033$ ) analizler de nüks saptanan grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. LVSİ ve derin myometrial invazyon varlığı ise

her ne kadar yüksek risk faktörü olarak kabul edilmese de çoğu uzman görüşü bu kriterlerin nüks riskini arttırdığı yönündedir ve nüks izlenen olgular da LVSI ( $p<0,04$ ) ve derin myometerial invazyon varlığı ( $p<0,03$ ) istatistiksel olarak anlamlı derece de fazla izlenmiştir. İlerleyen yıllarda bu kriterlerin de adjuvan tedavi planlamasında ön plana çıkacağı düşünülmekte ve günümüzde bazı gruplar tarafından hasta yaşı ile birlikte dikkate alınmaktadır.

Endometrium kanseri tedavisi sonrası rekürenslerin saptanması için hastaların takibinde fizik muayene, vajen kafi sitolojisi, akciğer grafisi, ultrasonografi, serum CA 125 düzeyi ölçümü, bilgisayarlı tomografi ve PET-BT kullanılmaktadır. Tüm bu tetkiklerin amacı hastaları asemptomatik oldukları dönem de nüks açısından saptamaktadır. Bizim çalışmamız da nüks tanısı sırasında 9 hasta (%52,9) da herhangi bir şikayet bulunmamaktaydı. Asemptomatik hastaların 4 tanesinde nüks lokal iken, 4 tanesinde ise uzak nüks şeklinde olmuştur. Semptomatik nüksü bulunan hastalar da ise 5 tane uzak, 3 tane lokal nüks saptanmıştır. Her iki grupta da bu nükslerin çoğu literatürdeki diğer hastalar gibi tedavi sonrası ilk 3 yıl içerisinde gelişmiştir (68, 89, 104).

Fizik muayene şüphesiz ki bir klinisyenin tanıya ulaşma da ilk başvurduğu yöntemdir ve tıbbın temelini oluşturmaktadır. Özellikle lokal nükslerin saptanmasında faydalı olabilir. Çalışmamızda lokal nüks saptadığımız 7 hastanın 4'ünde (%57,1) tanı fizik muayene de şüpheli bulguların saptanmasıyla olmuştur. Bu konuda daha önce Reddoch ve ark. tarafından yapılan çalışmada da (16) nüks saptanan hastaların %64'ünde tanı fizik muayene ile koyulmuştur. Barakat ve ark. (105) 4 farklı çalışmanın sonuçlarını değerlendirmiş, nükslerin %52'sinin sadece fizik muayene ile saptanabileceğini ispatlamışlardır. Eldeki veriler göstermektedir ki hekimlik sanatının temeli olan fizik muayene, sık görülen, genellikle asemptomatik olan ve tedaviye iyi yanıt veren vajinal kaf nükslerinin saptanmasında etkilidir ve kontrol amacıyla başvuran her hasta da mutlaka gerçekleştirilmelidir.

Pek çok kanser merkezi tedavi sonrası takip için vajinal sitoloji ile değerlendirme yapmaktadır. NCCN kılavuzu (106), ilk 2 yıl içerisinde 6 ayda bir uygulanmasını önermekteyken, çoğu merkez tarafından her başvuru da gerçekleştirilmektedir. Ankara Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji B.D. olarak takip protokolümüz de yıllık uyguladığımız vajinal sitoloji testi lokal nüks gelişen hastalarımızın 2'sinde (2/7, %28,5) tanı sitolojik değerlendirme sonrasında koyulmuştur. Daha sık aralıklarla, özellikle ilk 3 yıl içerisinde 3 aylık aralarla testin uygulanması ise sağ kalım açısından olumlu etki etmemiştir (16). Her ne kadar literatür de daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar da (68, 107) testin başarı oranı %1'lerin altında olsa da özellikle adjuvan radyoterapi uygulanmayan kişiler de vajinal nükslerin daha sık olduğu akıldan çıkarılmamalı ve yıllık vajinal sitoloji uygulaması terk edilmemelidir.

Serum CA-125 düzeyi ölçümü, günümüzde giderek popüler hale gelmekte ve bilimsel kanıtı olmadığı halde özellikle toplum tabanlı kanser taraması için giderek artan biçimde kullanılmaktadır. Nüks gelişen 14 hastamızın preoperatif serum CA-125 düzeyleri veri tabanımız da bulunmaktaydı ve 1 tanesi hariç hepsinin CA-125 düzeyi normal sınırlar içerisindeydi. Buna rağmen pek çok jinekolojik onkoloji kliniği gibi hastalardan her vizitte serum CA-125 düzeyi gönderilmiştir ve hiç bir hastaya izole CA-125 yüksekliği sonrası nüks tanısı koyulmamıştır. Rose ve ark. (108) 266 hasta içeren çalışmalarında CA-125 ölçümünün endometriyum kanserinde nüksleri saptamada ki etkisini değerlendirmiş ve sadece 1 hasta da izole CA-125 yüksekliğine bağlı olarak nüks saptayabilmiştir. Göz önünde bulundurulması gereken bir başka konu da CA-125 düzeyleri pek çok benign patolojiden de etkilenmektedir ve bu nedenle pozitif prediktif değeri oldukça düşmektedir. Bizim serimiz de bu oran yaklaşık olarak %33,3 olmuştur. Yalancı pozitifliğinin sık olması ek görüntüleme yöntemleri istenmesine neden olarak hem maliyetleri hem de hastaların anksiyetelerini arttırmaktadır. Özellikle tanı anında CA-125 düzeyleri yüksek değilse takipler de kullanılması şu an için klinisyenlere yardımcı olmamaktadır ve NCCN kılavuzu da testin bu faktör göz önünde bulundurularak kullanılmasını önermektedir.

Bilgisayarlı tomografi her ne kadar çoğu klinik tarafından tedavi sonrası takipte rutin olarak kullanılmasa da merkezimizde hastaların semptom durumu ve klinik değerlendirmede şüphe durumunda istenmektedir. Nüks zamanında asemptomatik olan 9 hastamızın 6'sında (%66) BT nüks tanısının koyulmasını sağlamıştır. Bu hastaların 5 tanesinde uzak nüks bulunmaktayken sadece 1 tanesinde lokal nüks saptanmıştır. Gaducci ve ark.'da benzer şekilde takip ettikleri hastalardan yıllık BT istemişler ve %21 oranında nüks saptamışlardır (109). Nüks saptama oranının yüksek olmasına rağmen asemptomatik hastalar da BT ile takip yapmanın sağ kalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (13, 14, 88, 90, 109-117). Özellikle semptomatik hastalar da ise nüks saptama oranı %50'lere kadar çıkmaktadır (14). Asemptomatik hastalarda bulduğumuz %66 tanı oranına daha çok semptomatik hastalar da ulaşılıyor olsa da belki de hastalar başvuru sırasında var olan şikâyetlerini klinisyenlere söylememişlerdir veya mevcut şikâyetlerini hastalıklarıyla ilişkilendirmemişlerdir. Hastaların tıbbi yardım gerektirecek şikâyetleri hakkında bilgilendirilmeleri maliyeti yüksek tetkiklerin istenme sıklığını azaltabilir. Özellikle hastalığıyla ilgili farkındalığı yetersiz olan veya takiplerine düzenli gelmeyen kişiler de BT ile uzak nüks taraması göz önünde bulundurulmalıdır.

PET/BT, yüksek maliyeti nedeniyle halen tedavi sonrası takipte ilk seçenek olarak kullanılamamaktadır. Kendi merkezimiz de rutin klinik pratiğimiz de nüks açısından şüpheli uzak veya lokal lezyon saptadığımız da sistematik değerlendirme ve lezyonun metabolik aktivite miktarını ölçmek için PET/BT kullanmaktayız. PET/BT teknolojisinin hastanemize kurulmasından itibaren 12 hastamıza nüks nedeniyle değerlendirme yapılmış ve sadece 1 tane vajinal kaf nüksünü PET/BT saptayamamıştır. Park ve ark.'da (118) yaptıkları çalışma da tedavi sonrası takipte PET/BT'nin yerini değerlendirmişler ve hem nüks şüphesi olan kişiler de nüksün doğrulanmasında hem de asemptomatik hastalar da %100 sensitivite ve spesifite ile nüks tanısının koyulmasında etkili bulmuşlardır. PET/BT'nin etkili olduğunun gösterilmesine rağmen özellikle maliyeti rutin kullanımının önüne geçmektedir. İlerleyen yıllarda yürütülecek randomize kontrollü çalışmalarla PET/BT rutin takip programları içerisine alınabilir.

Endometrium kanseri tedavisi ve takibi hakkında literatür de pek çok çalışma bulunsa da halen ideal bir takip protokolü uluslararası cemiyetler tarafından oluşturulamamıştır. Biz de kendi merkezimizde tedavisini ve takibini yaptığımız erken evre endometrioid adenokanserli hastaların verilerini geriye dönük olarak değerlendirdik. Bununla birlikte çalışmamızın zayıf noktaları da bulunmaktadır; retrospektif oluşu, yıllar içerisinde tedavi protokollerinde meydana gelen değişiklikler, teknolojik imkanların ilerlemesiyle özellikle radyolojik görüntüleme yöntemlerinin ön plana çıkması verilerimizin yorumlanmasını güçleştirse de çalışmaya dahil olan hasta sayımız diğer merkezlerle kıyaslanabilecek düzeydedir. Bir diğer önemli kısıtlılık ise standart bir takip protokolünün olmayışı ve kullanılan görüntüleme yöntemlerinin belli bir standarda göre kullanılmamış olmasıdır.

Elde ettiğimiz veriler ışığında, belirtmek isteriz ki; erken evre endometrioid tip adenokanserler de nüks riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 3 yıldır. İlk 10 ay içinde nüks görülme riski %1.86 iken, ilk 25 ayda nüks görülme riski %3.06 ya çıkmıştır. İlk 33 ayda %7,52 ye çıkan nüks riski, 48. ayda %10.06 ya çıkmaktadır. Nüks olan hastaların sayısının azlığı nedeniyle kesin sınırlar çizilemesede verilerden anlaşılacağı üzere ilk yıl nüks riski düşük olmakla beraber takip sıklığının ilk yıl için azaltılabileceği düşünülebilir. Ancak 25. Ay ve 48. aylar arasında nüks riski yaklaşık %7'lik bir artış göstermektedir. Dikkat çekici olan bu unsur göz önüne alındığında 2. ve 4. yıllar arasında nüks gelişebilmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalar özellikle bu dönem de hastaneye başvurmalarını gerektirecek şikayetleri konusunda detaylı ve yeterli bilgilendirilmelidir. Takip protokolü belirlenirken, özellikle grade ve myometrial invazyon gibi nüks riskini arttıran durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalı, herhangi bir şikayeti olmasa bile maliyeti laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinden çok düşük olan ve nüks saptama başarısı %50'den fazla olan fizik muayene her hastaya mutlaka uygulanmalıdır. Fizik muayene ile görüntüleme yöntemlerinden özellikle bilgisayarlı tomografi kullanılarak %93,33 sensitivite ve %91,49 spesifite ile nüks tanısı koyulabilir.

Endometrium kanserinde rekürrens oranı düşük olduğundan, daha büyük hasta sayısını içeren, takip süreleri ve kullanılan araçları karşılaştıran randomize çalışmalar ile takip protokolleri ve sağkalıma etkisi daha net biçimde ortaya konulacaktır.

## 6. SONUÇ

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olmasına karşın halen evrensel bir takip protokolü belirlenmemiştir. Buna ek olarak takipler sırasında muayenenin yanında ileri inceleme için hangi tetkiklerin isteneceği konusunda da konsensus sağlanmamıştır. Bu çalışmada nükslerin tanı aldığı aylar, nükse etkili faktörler, tanı konulma şekli, istenen tetkiklerin sensitivite ve spesifitesi araştırılmıştır. Çalışmada lokal nükslerde başarı oranı daha fazla olmak üzere, fizik muayene ve hastaların semptomlarının değerlendirilmesi nüksü saptamada temel olduğu görülmüştür. Bu sebepten ötürü hastaların farkındalığının artırılması ve gelişebilecek semptomlar hakkında yeterince bilgilendirilmesi gereklidir. Klinik şüphe durumunda ileri tetkik ve inceleme yapılmalıdır. Yıllık Pap Smear testi kolay ve uygulanabilirliği nedeniyle önerilebilir. Hastalığın doğasında olan düşük nüks olasılığı, çalışmamızda kesin ve etkin bir takip protokolü oluşturulması açısından kısıtlayıcı olmuştur. Ancak dikkat çekici bir şekilde nükslerin önemli bir kısmı sık takip önerilen ilk 24 aydan sonra gelişmiştir. Çalışmanın sonuçları ilk 24 ayda sık takip gerekliliğini desteklememektedir. Ancak erken evre endometrioid tip endometrium kanserli hastalarda primer cerrahi sonrası 6 ayda bir klinik muayene ile yapılması, semptom varlığında ise klinik değerlendirme için hastanın sağlık kuruluşuna başvurması önerilmelidir. Bu çalışmaya dahil edilen, nüks gelişmiş hastaların az oluşu ve çalışmanın retrospektif olması handikap oluşturmaktadır. Bu sebepten ötürü takip protokollerinin optimize edilmesi ve gelişen teknoloji ile görüntüleme yöntemlerinin artan tanı koyma kabiliyetinin nasıl, ne zaman, hangi durumlarda kullanılması gerekliliğine dair çok merkezli, geniş hasta popülasyonu ile yapılmış randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

**Giriş :** Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma olasılığı %2.8'dir. Tedavi cerrahi olmakla beraber cerrahi sonrası adjuvant radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi gibi seçenekler mevcuttur. Primer cerrahi sonrası optimal takip protokolü belirlemede bir konsensus sağlanmış değildir. Bu çalışma, optimal takip protokolü belirlemek ve hangi tetkiklerin takipte kullanılmasının nüks tanısını koymada daha spesifik ve daha sensitif olduğunu bulmayı amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntem :** Çalışmaya evre 1 ve 2, grade 1-3 endometrioid tip endometrium kanserli en az 2 yıl takip gerçekleştirilmiş 303 hasta dahil edilmiştir. 17 hastaya nüks tanısı konmuştur (%5.61). Nüks gelişen hastaların tanı konulma şekli her hasta için ayrı ayrı incelenmiştir. SPSS kullanılarak nükse etkili faktörler, tanı metodları arasında spesifite sensitivite analizleri yapılmıştır.

**Bulgular :** Nüks gelişmesinin zamana karşı risk oranları kümülatif olarak incelendiğinde; ilk 23 ay %3.06, ilk 33 ay %7.52 nüks gelişme riski mevcuttur. Sadece CA 125 ile nüks tanısının konmasına dair yapılan analizde, fizik muayenenin sensitivitesi 50,00%, spesifitesi 99,52%, pozitif prediktif değeri 88,89%, negatif prediktif değeri 96,30%, doğruluk oranı ise 96,00% olarak saptanmıştır. Grade'in her bir basamak artışının nüks görülmesi için odds'u 2.549 kat arttırdığı izlendi (%95 GA : 1,078 – 6,027; p=0,033). Evre'nin her bir basamak artışının nüks görülmesi için odds'u 2,943 kat arttırdığı izlendi (%95 GA : 1,270 – 6,820; p=0,012).

**Sonuç :** Tümörün evresi ve grade'i arttıkça nüks riski artmakla beraber 25. aydan sonra artan nüks oranları dikkat çekicidir. Özellikle ilk 2 yıldan sonra yüksek grade ve derin myometrial invazyonu olan hastaların semptomları dikkate alınmalı, hastalar bilgilendirilmelidir. Fizik muayene ve hastaların semptomlarının nüksü saptamada temel teşkil ettiği bu çalışmanın temel bulgusudur. Diğer tanısal araçlar klinik değerlendirme sonucuna göre kullanıldığında etkindir.

**Anahtar kelimeler :** Endometrium kanseri, takip protokolü

## 8. ABSTRACT

Endometrial carcinoma is the most common gynecologic malignancy. The whole life risk of getting endometrial cancer diagnosis is %2.8. Primary treatment of endometrial carcinoma is surgery but there are also adjuvant treatment options like chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy. Universal consensus is not established about ideal follow up protocol after surgery. The aim of this study is to create a follow up protocol for patients with early stage endometrial cancer and decide which tests are more useful in detecting recurrences.

**Materials-Methods:** 303 patients with stage 1 and 2, grade 1-3 endometrioid type endometrial cancer who underwent follow-up for at least 2 years were included in the study. Recurrence were diagnosed in 17 patients (5,61). Diagnostic method in recurrence was analyzed for each patient. Analysis of risk factors for recurrence were done using SPSS. Specificity sensitivity analyzes were also performed among the diagnostic methods.

**Results :** Risk of recurrence rates when examined cumulatively against time; the first 23 months had a risk of developing 3.06%, the first 33 months had a recurrence rate of 7.52%. Sensitivity of physical examintaion was 50.00%, specificity 99.52%, positive predictive value 88.89%, negative predictive value 96.30% and accuracy rate 96.00% respectively. It was found that each step increase of grade increased recurrence odds by 2.549 times (95% CI : 1,078 – 6,027; p=0,033). and each step increase of stage increased recurrence odds by 2,943 times (95% CI : 1,270 – 6,820; p=0,012).

**Conclusion:** It is noteworthy that recurrence rate increases after 25 months and the risk of recurrence increases as the tumor stage and grade worsens. Especially after the first 2 years symptoms in patients with high grade and deep myometrial invasion should be considered risky and patients should be informed about seeking medical care when symptoms occur. In conclusion, physical examination and symptoms of patients are key factors in detecting reccurences other diagnostic methods can be used according to clinical findings.

**Keywords :** Endometrium cancer, follow up protocol

## 9. KAYNAKLAR

- 1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5–29.
- 2- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7-30
- 3- Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2013. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara, 2014.  
<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglik%20istatistik%20yilligi%202013.pdf>
- 4- Pakish JB, Lu KH, Sun CC, Burzawa JK, Greisinger A, Smith FA, Fellman B, Urbauer DL, Soliman PT. Endometrial cancer associated symptoms: a case-control study. J Womans Health (Larchmt) 2016: DOI: 10.1089/jwh.2015.5657
- 5- 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;116(5):1141-1149
- 6- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(2):103-104
- 7- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet 2005;366:491-505.
- 8- Stryker JA, Podczaski E, Kaminski P, Velkley DE. Adjuvant external beam therapy for pathologic stage I and occult stage II endometrial carcinoma. Cancer 1991;67:2872-79.

- 9- Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA. Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer: prognostic importance of factors indicating peritoneal metastases. *Gynecol Oncol* 1985;21:80-86.
- 10- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate-risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:744-751
- 11- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, Da Winter KA, Lutgens LC, van der Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet*. 2000; 335:1404-1411.
- 12- Ben Arie A, Lavie O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Schneider D, Levy T, Anteby E, Gemer O. Temporal pattern of recurrence of stage I endometrial cancer in relation to histological risk factors. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:166-169
- 13- Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529
- 14- Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in woman with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478

- 15- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed on February 27, 2016).
- 16- Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-225.
- 17- Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, Hagemann AR, Thaker PH, Powell MA, Mutch DG, Zigelboim I. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:129-135
- 18- Globocan 2012 [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) Accessed on 09.01.2018
- 19- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. 2013.
- 20- [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/2014-RAPOR\\_uzun.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR_uzun.pdf) accessed on 18.06.2017
- 21- <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on Jan 12, 2018).
- 22- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(11):1851-6.
- 23- Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive Factors and Risk of Endometrial Cancer. *Am. J Obstet Gynecol* 1991;64:522-27.
- 24- Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365(9470):1543-51.

- 25- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
- 26- Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009; 16(1):14–22.
- 27- Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen LM, Lu KH, Mutch DG, Berchuck A, Karlan BY, Herzog TJ; Society of Gynecologic Oncologists Education Committee. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):159-62.
- 28- Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 Mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1358-65.
- 29- Lindemann K, Vatten LJ, Elstrom-Eng M, Eskild A. Body mass, Diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008;98(9):1582-5.
- 30- Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):580.
- 31- Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):418-23.
- 32- Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):278-91.
- 33- Endometrial Cancer Chapter 33 içinde Williams Gynecology 3rd Edition (Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JJ, Corton MM. eds), McGraw-Hill Professional, 2016.

- 34- Kurman RJ, Kamnski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- 35- Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 2008;32(5):691-8.
- 36- Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):287-90.
- 37- Lacey JV Jr, Mutter GL, Nucci MR, Ronnett BM, Ioffe OB, Rush BB, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008;113(8):2073-81.
- 38- Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvstlett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organisation classification system. *Cancer* 2005;103(11):2304-12.
- 39- Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(2):145-50.
- 40- Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;81(6):968-75.
- 41- American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:409.

- 42- 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(5):558-65.
- 43- Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):102-8.
- 44- Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005;50(8):585-90.
- 45- WHO Classification of Tumours of the Uterine Corpus içinde WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4. Baskı (Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds.) 2014, IARC Press, Lyon.
- 46- Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. Pubmed Central PMCID: 3704730.
- 47- Talhouk and McAlpine *Gynecologic Oncology Research and Practice* (2016) 3:14 DOI 10.1186/s40661-016-0035-4
- 48- Uterin Cancer Chapter 9 içinde Berek & Hacker's *Gynecologic Oncology*, 6. Baskı (Berek JS, Hacker NF, Eds.) 2015, Wolters Kluwer, China.
- 49- Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, Advani H. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2293-302.
- 50- 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;33(2):127-34.
- 51- Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783-91.

- 52- 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;7:715-29.
- 53- Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986;10:568-576.
- 54- Xiong J, He M, Jackson C, Ou JJ, Sung CJ, Breese V, Steinhoff MM, Quddus MR, Tejada-Berges T, Lawrence WD. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(7):1231-6.
- 55- 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;133(2):221-8.
- 56- Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DJ, Greer BE. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;54(3):264-8.
- 57- Boruta DM 2nd, Gehrig PA, Groben PA, Bae-Jump V, Boggess JF, Fowler WC Jr, Van Le L. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer* 2004;101(10):2214-21.
- 58- Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995;26(11):1260-7.
- 59- 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;106(1):87-94.

- 60- Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, Beale P, Glasspool RM, Creutzberg CL, Harter P, Kim JW, Reed NS, Ray-Coquard I. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
- 61- Creasman WT. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989;35:125-127.
- 62- Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):820-7.
- 63- Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109(3):655-62.
- 64- Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, Powell MA, Hendrickson MR, Kapp DS, Chan JK. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006;94(5):642-6.
- 65- Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Goodfellow PJ, Mutch DG. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):31-5.
- 66- Susini T, Amunni G, Molino C, Carreiro C, Rapi S, Branconi F, Marchionni M, Taddei G, Scarselli G. Ten-year results of a prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma: DNA aneuploidy identifies high-risk cases among the so-called 'low-risk' patients with well and moderately differentiated tumors. *Cancer* 2007;109(5):882-90.
- 67- Peters WA 3rd, Anderson WA, Thornton WN Jr, Morley GW. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:285-289.

- 68- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):825-32.
- 69- 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;373(9658):125-36.
- 70- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(6):1506-19.
- 71- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (Accessed on May 14, 2018).
- 72- Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, Cliby WA, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Soslow RA, Keeney GL, Abu-Rustum NR, Mariani A, Leitao MM Jr. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol* 2017;147(3):541-8.
- 73- Einhorn N, Trope C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol* 2003;42:557-61.
- 74- Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, Mutch DG, Herzog T, Camel HM. Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):27-31.
- 75- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with

endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23.

- 76- Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van Lent M, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):834-8.
- 77- Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R, Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):226-33.
- 78- Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD010681
- 79- Bernardini MQ, Gien LT, Lau S, Altman AD, Gilks B, Ferguson SE, Köbel M, Samouëlian V, Wesa M, Cameron A, Nelson G, Han G, Clarke B, Ho TC, Panzarella T, Atenafu EG, McAlpine JN. Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC). *Gynecol Oncol* 2016;141(1):148-54.
- 80- Rauh-Hain JA, Growdon WB, Schorge JO, Goodman AK, Boruta DM, McCann C, Horowitz NS, del Carmen MG. Prognostic determinants in patients with stage IIIc and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):299-304.
- 81- Miller DS, Filiaci G, Mannel R, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Abstract 771. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771

- 82- Miller DS, Fleming G, Randall ME. Chemo- and radiotherapy in adjuvant management of optimally debulked endometrial cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(5):535-41.
- 83- Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1736-44.
- 84- Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, Shozu M, Isaka K. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007;22(7):1953-8.
- 85- Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Shojaei H, Rezaei Z, Mohagheghi S. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):249-52.
- 86- Dhar KK, Needhi Rajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;97(3):924-7.
- 87- Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, Hong SR, Park SJ, Lim JY, Kwon YS, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Shim JU, Mok JE, Kim TJ. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(6):1068-73.
- 88- Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Piovano E, Zola P. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(6):985-92.
- 89- Menczer J. Endometrial carcinoma. Is routine intensive periodic follow-up of value? *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(5):461-5.

- 90- Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Cost effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):709-713.
- 91- Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):397-404.
- 92- Lewis RA, Neal RD, Williams NH, France B, Hendry M, Russell D, et al. Follow-up of cancer in primary care versus secondary care: systematic review. *British Journal of General Practice* 2009;59:e234-47.
- 93- Brøyn T, Frøyen J. Evaluation of routine follow-up after surgery for breast carcinoma. *Acta Chir Scand* 1982;148:401-4.
- 94- Grunfeld E, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, et al. Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial. *BMJ* 1996;313:665-9.
- 95- Pandya KJ, McFadden ET, Kalish LA, et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. A preliminary report. *Cancer* 1985;55:202-5.
- 96- Scanlon EF, Oviedo MA, Cunningham MP, et al. Preoperative and follow-up procedures on patients with breast cancer. *Cancer* 1980;46(4 Suppl):977-9.
- 97- Winchester DP, Sener SF, Khandekar JD, et al. Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer* 1979;43:956-60.
- 98- Zwaveling A, Albers GH, Felthuis W, et al. An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrences. *J Surg Oncol* 1987;34:194-7.
- 99- Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, et al. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:229-33.

- 100-Vistad I, Moy BW, Salvesen HB, et al. Follow-up routines in gynecological cancer—time for a change? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:707–18.
- 101-Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155–63.
- 102-Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2001;11:349–53.
- 103-Mette Moustgaard Jeppesen, Ole Mogensen, Dorte Gilså Hansen, Maria Iachina, Malene Korsholm & Pernille Tine Jensen (2017) Detection of recurrence in early stage endometrial cancer – the role of symptoms and routine follow-up, *Acta Oncologica*, 56:2, 262-269, DOI: 10.1080/0284186X.2016.1267396
- 104-Wylie J, Irwin C, Pintilie M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;77:66Y72.
- 105-Barakat RR. Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *Ca Cancer J Clin*. 1998;48: 299Y314.
- 106-NCCN Guidelines on Uterine Cancer, Version 1.2003.
- 107-Algan O, Tabesh T, Hanlon A, et al. Improved outcome in patients treated with postoperative radiation therapy for pathologic stage I/II endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:925Y933.
- 108-Rose PG, Sommers RM, Reale FR, et al. Serial serum CA 125 measurements for evaluation recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1994;84:12Y16.
- 109-Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1977–84.

- 110-J.D. Wright, A.I. Tergas, J.Y. Hou, et al., Trends in periodic surveillance testing for early-stage uterine cancer survivors, *Obstet. Gynecol.* 127 (3) (2016) 449–458.
- 111-K.M. Esselen, A.M. Cronin, K. Bixel, et al., Use of CA-125 tests and computed tomographic scans for surveillance of ovarian cancer, *JAMA Oncol.* 2 (11) (2016) 1427–1433.
- 112-N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, et al., (Eds.), *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013*, National Cancer Institute, Bethesda, MD, April 2016 [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/) (based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site).
- 113-O.O. Agboola, E. Grunfeld, D. Coyle, G.A. Perry, Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer, *Can. Med. Assoc.* 157 (1997) 879–886.
- 114-E.Sartori,B.Pasinett,L.Carrara,A.Gambino,F.Odicino,S.Pecorelli,Patternoffailure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients, *Gynecol. Oncol.* 107 (2007) S241–S247.
- 115-W.A.A. Tjalma, P.A. Van Dam, A.P. Makar, D.J. Cruickshank, The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients, *Int. J. Gynecol. Cancer* 14 (2004) 931–937.
- 116-J.Hunn,M.E.Tenney,A.I.Tergas,etal.,Patternsandutilityofroutinesurveillancein high grade endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 137 (3) (2015) 485–489.
- 117-P.Morice,C.Levy-Piedbois,S.Ajaj,etal.,Valueandcostevaluationofroutinefollow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer, *Eur. J. Cancer* 37 (2001) 985–990.
- 118- J.Y. Park, E.N. Kim, D.Y. Kim, et al., Clinical impact of positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography in the

post-therapy surveillance of endometrial carcinoma: evaluation of 88 patients, *Int. J. Gynecol. Cancer* 18 (2008) 1332–1338.

