



T.C.

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

**ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ VE
ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİYUM KANSERİ
OLGULARINDA ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME VE
HİSTEREKTOMİ MATERYALİNDE OVGP-1
(OVIDUKTAL GLİKOPROTEİN)
İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ VE
EKSPRESYON DERECELERİNİN KLİNİK AÇIDAN
ÖNEMİ**

Dr. Furkan KASAPKARA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL

2023



T.C.

BAşAKşEHİR ÇAM VE SAKURA şEHİR HASTANESİ

**ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ VE
ENDOMETRİÖİD TİP ENDOMETRİYUM KANSERİ
OLGULARINDA ENDOMETRİAL ÖRNEKLEME VE
HİSTEREKTOMİ MATERYALİNDE OVGP-1
(OVİDUKTAL GLİKOPROTEİN)
İMMÜNHİSTOKİMYASAL OLARAK EKSPRESYON
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
EKSPRESYON DERECELERİNİN KLİNİK AÇIDAN
ÖNEMİ**

Dr. Furkan KASAPKARA

TEZ DANIşMANI

Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL

2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden beri bilgi ve tecrübelerini daima bizimle paylaşan, eğitimimiz için çabasını her zaman gördüğümüz, Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimi olmanın yanında iyi ve doğru hekim olmayı da öğrenmemizi sağlayan değerli hocam eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz Doç. Dr. İbrahim POLAT 'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, en başından beri her zaman bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, mesleki duruşuyla, çalışkanlığıyla, mesleğine verdiği özeniyle, önderliğiyle her zaman örnek aldığım, tez yazım sürecinde sabrı ve yol gösterici tavrıyla desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL'a

Asistanlık eğitimin boyunca desteğini ve güvenini her zaman hissettiğim en zor anlarımızda her zaman yanımda olan bilgi ve tecrübeleri ile meslek hayatım boyunca pratik tecrübelerimin kazanılmasındaki emeğinin, fedakarlığına ve özverisine borçlu olduğum değerli ablam hocam Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e

Uzmanlık eğitimim sürecinde Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında bilgi ve birikimlerini bizimle her zaman paylaşan Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL ve tüm uzman abi ve ablalarım,

Her biri çok değerli olan eski yeni birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kadın doğum branşı asistan hekimlerine,

Bu süreçteki en büyük destekçim Dr. Ayşegül SEVİLMİŞ'e,

Bugünlere gelmemdeki emekleri büyük olan beni yetiştiren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli annem, değerli babam ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim abilerime,

Bütün içtenliğimle teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım..

Dr. Furkan KASAPKARA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. UTERUS ANATOMİSİ	3
2.2. ENDOMETRİYUM HİSTOMORFOLOJİSİ.....	3
2.3. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ.....	3
2.3.1. Tanım ve Klinik Önemi.....	3
2.3.2. Epidemiyoloji ve İnsidans	4
2.3.3. Histopatoloji	5
2.3.4. Risk Faktörleri.....	6
2.3.5. Sınıflandırma	7
2.3.6. Klinik.....	13
2.3.7. Tanı.....	13
2.3.8. Prognoz.....	14
2.3.9. Tedavi.....	15
2.4. ENDOMETRİYUM KANSERİ	17
2.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	17
2.4.2. Risk faktörleri.....	18
2.4.2.1. Kronik östrojen maruziyeti.....	19
2.4.2.2. Obezite.....	20
2.4.2.3. Erken menarş - geç menopoZ	20
2.4.2.4. Nulliparite.....	20
2.4.2.5. Diyabet	21

2.4.2.6. Polikistik over sendromu ve hormon salgılayan tümörler.....	21
2.4.2.7. Ekzojen östrojen	21
2.4.2.8. Sigara.....	22
2.4.2.9. Oral kontraseptif kullanımı	22
2.4.2.10. Herediter aile öyküsü.....	22
2.4.2.11. Tamoksifen.....	23
2.4.3. Histopatoloji	23
2.4.3.1. Endometrioid karsinom	25
2.4.3.2. Seröz ve Berrak hücreli karsinom	26
2.4.3.3. Mikst karsinomlar.....	26
2.4.4. Patogenez.....	27
2.4.4.1. Endometrioid Karsinom	27
2.4.4.2. Nonendometrioid karsinom	28
2.4.5. Klinik özellikler.....	28
2.4.6. Tanı.....	29
2.4.7. Moleküler Belirteçler.....	33
2.4.7.1. DNA polimerase epsilon (POLE) mutant alt tip (POLEmut; TCGA “POLE [ultramutated],” eski adıyla “POLE,” veya “POLE EDM”)	33
2.4.7.2. Mismatch repair deficient alttip (MMRd; TCGA “MSI [hypermuted] eski adıyla MMR-D)	34
2.4.7.3. No spesifik moleküler profile (NSMP; TCGA Düşük kopya sayılı [endometrioid], eski adıyla p53 wild-type [“p53wt”] ve “NSMP/p53wt”)	34
2.4.7.4. Anormal p53 (p53abn; TCGA Yüksek kopya sayılı [serous-like]).....	34
2.4.8. Evreleme.....	35
2.4.9. Yayılım.....	37
2.4.10. Prognostik Faktörler	37
2.4.11. Tedavi	37
2.4.11.1. Cerrahi tedavi	37
2.4.11.2. Radyoterapi.....	38

2.4.11.3. Kemoterapi ve Hormonoterapi	38
2.4.12. Takip.....	39
2.5. OVİDUKTAL GLİKOPROTEİN (OVGP-1).....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. Etik Kurul Onayı.....	41
3.2. Olgu Seçimi	41
3.3. İmmünohistokimyasal boyanma	41
3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	42
3.5. İstatistiksel analiz.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ.....	87
KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American College Of Obstetricians And Gynecologists
AKH	: Atipili Kompleks Hiperplazi
BSGE	: British Society For Gynecological Endoscopy
BSO	: Bilateral Salpingooferektomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
D&C	: Dilatasyon & Küretaj
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilen Diamin Tetraasetik Asit
EH	: Endometriyal Hiperplazi
EIN	: Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi
EK	: Endometriyum Kanseri
FIGO	: International Federation Of Gynecology And Obstetrics
HNPCK	: Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri
HT	: Hipertansiyon
ISGP	: International Society Of Gynecologic Pathologists
KT	: Kemoterapi
LNG-RİA	: Levonorgestrelli Rahim İçi Araç
MLH1	: Mutl Homolog 1
MMRD	: Mismatch Repair Deficient
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MSH2	: Muts Homolog 2
MSH6	: Muts Homolog 6
MSI	: Mikrosatellite İnstabilite
NSMP	: No Spesific Molecular Profile
OVGP-1	: Oviduktal Glikoprotein-1
P53abn	: Anormal P53
P53wt	: P53 Wild-Type
PI3K	: Phosphoinositide 3-Kinase
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PMS2	: Postmeiotic Segregation 2

POLE	: Polymerase Epsilon
POLEmut	: Polymerase Epsilon Mutant Alt Tip
PTEN	: Fosfataz-Tensin Homolog
RCOG	: Royal College Of Obstetricians And Gynaecologists
RCOG	: Royal College Of Obstetricians And Gynecologists
RT	: Radyoterapi
RTK	: Reseptör Tirozin Kinaz
SEER	: Surveillance, Epidemiology, And End Results
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modölatörü
SİS	: Salin İnfüzyon Sonohisterografi
TVUSG	: Transvaginal Ultrason
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. EIN Terminolojisi	9
Tablo 2. EIN Subjektif Tanı Kriterleri	10
Tablo 3. EIN Objektif Tanı Kriterleri	10
Tablo 4. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Verilerinde 2015–2019 Yılları Arasında Tanı Alan Endometrium Kanseri Olgularının Yaşa Göre Dağılımı.....	17
Tablo 5. Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri	18
Tablo 6. Tip 1 ve Tip 2 Endometriyum Kanseri Ayırıcı Özellikleri	23
Tablo 7. Endometriyum kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması	25
Tablo 8. EK’ de FIGO’nun Yapısal Olarak “Grade” Tanımlaması	25
Tablo 9. EK’nin Nükleer Gradelemesi.....	26
Tablo 10. Tanı Koyarken Kullanılan Teknikler	30
Tablo 11. 2023 FIGO Endometrium Kanseri Evrelemesi	36
Tablo 12. İmmünreaktivitenin Boyanma Yüzdesi	42
Tablo 13. İmmünreaktivitenin Boyanma Yoğunluğu.....	42
Tablo 14. Tüm olguların tanımlayıcı verileri	45
Tablo 15. Tüm olgularda klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	46
Tablo 16. Tüm olgularda klinik özelliklerin değerlendirilmesi-2	47
Tablo 17. Tüm olgularda prognostik parametrelerin değerlendirilmesi	48
Tablo 18. Tüm olgularda endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları	49
Tablo 19. Tüm olgularda OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	50
Tablo 20. Grup 1 olguların tanımlayıcı verileri	51
Tablo 21. Grup 1 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi	52
Tablo 22. Grup 1 Olgularında Cerrahi Parametrelerin ve Prognostik Faktörlerin Gösterilmesi	53
Tablo 23. Grup 1 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları	54
Tablo 24. Grup 1 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	55
Tablo 25. Grup 2 olguların tanımlayıcı verileri	56
Tablo 26. Grup 2 olgularında klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	57
Tablo 27. Grup 2 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi	58
Tablo 28. Grup 2 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları	59
Tablo 29. Grup 2 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	60
Tablo 30. Grup 3 olguların tanımlayıcı verileri	60
Tablo 31. Grup 3 olguların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	62
Tablo 32. Grup 3 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi	63
Tablo 33. Grup 3 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları	64
Tablo 34. Grup 3 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	65

Tablo 35.	Grup 4 olguların tanımlayıcı verileri	65
Tablo 36.	Grup 4 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi	67
Tablo 37.	Grup 4 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi	68
Tablo 38.	Grup 4 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları	69
Tablo 39.	Grup 4 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	70
Tablo 40.	Grup 5 olguların tanımlayıcı verileri	71
Tablo 41.	Grup 5 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi	72
Tablo 42.	Grup 5 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	72
Tablo 43.	Grup 6 olguların tanımlayıcı verileri	73
Tablo 44.	Grup 6 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi	74
Tablo 45.	Grup 6 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi	74
Tablo 46.	Klinik özelliklerin çalışmaya dahil edilen tüm gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi	76
Tablo 47.	Cerrahi özelliklerin çalışmaya dahil edilen gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi	78
Tablo 48.	Endometriyal immünohistokimyasal belirteçlerin çalışmaya dahil edilen gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi	80
Tablo 49.	Çalışmaya dahil edilen tüm olguların OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücüne göre gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi	81

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1.** Atipili hiperplazi odağında OVGP-1 ile negatif immünreaktivite..... 43
- Şekil 2.** FIGO grade 2 endometrioid adenokarsinom odağında orta derecede boyanma (boyalı alanlar ok ile işaretlenmiştir)..... 43
- Şekil 3.** Kompleks atipili hiperplazi odağında kuvvetli boyanma (boyalı alanlar ok ile işaretlenmiştir)..... 44



ÖZET

Atipili Kompleks Hiperplazi ve Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri Olgularında Endometrial Örnekleme Ve Histerektomi Materyalinde Ovgp-1 (Oviduktal Glikoprotein) İmmünohistokimyasal Olarak Ekspresyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi Ve Ekspresyon Derecelerinin Klinik Açıdan Önemi

Amaç: Atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri nedenli opere olan olguların küretaj ve histerektomi doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin değerlendirilmesi, endometrioid tip endometriyum kanseri tanısında ve prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif, randomize kontrollü olarak planlanmıştır. Mayıs 2020- Aralık 2022 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde opere olmuş, 6 grup toplam 79 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. Hastanemiz patoloji arşivinde küretaj ve histerektomi doku örnekleme mevcut olan, atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri (grade1-2-3) tanısı almış 59 hasta ve benign endikasyonlarla histerektomi olan 20 kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların küretaj ve histerektomi materyalleri H&E inceleme ile tekrar değerlendirildi ve upgrading oranlarına bakıldı. Endometriyal doku örnekleme sonucuna göre atipili kompleks hiperplazi olan 19 olgu, grade1 olan 18 olgu, grade 2 olan 13 olgu ve grade 3 olan 9 olgu ile hastalık grupları oluşturuldu. Benign nedenlerle opere olmuş, karşılanmamış östrojen maruziyeti altında olmayan kontrol grubu olguları ise premenopozal (n=10) ve postmenopozal (n=10) olacak şekilde 2 grup halinde değerlendirmeye dahil edildi. Atipili kompleks hiperplazi, grade 1 ve grade 2 hastaların küretaj materyalleri, grade 3 olgularının küretaj ve histerektomi materyalleri, kontrol grubu olgularının ise histerektomi materyalleri OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 79 kadar olguya ait 88 adet parafin blok incelendi. Tüm olgular ele alındığında, grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p<0.05$). Grade 1 histolojiye sahip hastaların %88.9'u, grade 2 histolojiye sahip hastaların ise %84.6'u oranında postmenopozal dönemde olduğu görüldü. VKİ, gravida, parite, abortus preoperatif CA-125 değerlerinin gruplar arası değerlendirilmesinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Takip süresinin, tümör çapı ortalamalarının, toplanan lenf nodu sayısının ise gruplar arası değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu izlendi ($p<0.05$). Tüm olguların değerlendirilmesinde %57.7'sinin anormal uterin kanama, %17.9'unun postmenopozal kanama şikayetinin olduğu görüldü. %12.8'inin ise herhangi bir şikayetinin olmadığı izlendi. Atipili kompleks hiperplazi nedeniyle opere olan olguların %63.2'sinin nihai patoloji sonucu endometrioid tip endometrium kanseri olarak raporlandığı görüldü. %15.8'i grade1, %42.1'i grade 2, %5.3'ü grade 3 endometriyum kanseri olarak değerlendirildi. Grade 1 nedeniyle opere olan olguların %83.3'ünün nihai patoloji sonucu Grade 2, grade 2 nedeniyle opere olanların ise %76.92'u yine grade 2 olarak

raporlandı. Tüm olguların %27.1'inde adjuvan KT ve %62.7'sinde adjuvan RT uygulandığı görüldü. Olguların %3.4'ünde nüks bulgusuna rastlandı.

OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve OVGP-1 ekspresyon gücü histolojik ve nükleer derecelendirmeden bağımsız olarak değerlendirildiğinde atipili kompleks hiperplazi olan olguların %52.6'sı hiç immünohistokimyasal olarak boyanmazken, %42.1'inde kuvvetli ekspresyon izlendi. Grade 1 endometriyum kanseri olgularında %55.6'sı, grade 2 endometriyum kanseri olgularının %69.2'si, grade 3 endometriyum kanseri olgularının %55.62'sinde kuvvetli ekspresyon olduğu görüldü. Kontrol grubu hastalarının ise %65'inde ekspresyon izlenmedi. Gruplar arası değerlendirmede OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görüldü ($p>0.05$). Grade 3 endometrioid tip endometriyum kanseri olgularında küretaj ve histerektomi materyallerinin ekspresyon düzeyi ve gücü açısından grup içinde değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). Benzer şekilde OVGP-1 ekspresyon düzeyleri ile hastalık evresi, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastaz varlığı, myometriyal invazyon, servikal invazyon, adneks tutulumu, peritoneal sitoloji pozitifliği, hormon reseptör durumu, vimentin, PAX2 kaybı, PAX8, p16, p53 tipi, CK7, beta katenin, p40, CEA, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 kaybı ile arasında ilişki olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Sonuç: Hastalığın erken tanı, histolojik tiplendirme ve derecelendirmesindeki zorluklar endometriyum kanseri olgularının tedavi yönetiminde karışıklıklara yol açmaktadır. Bu nedenle moleküler düzeyde ve immünohistokimyasal düzeyde çalışmalar devam etmektedir. Elde edilen verilere göre; normal endometriyal doku, atipili kompleks hiperplazi ve farklı diferansiyasyon derecesine sahip endometrioid tip endometriyum kanseri dokusunda OVGP-1 ekspresyon düzeyleri ve ekspresyon gücü değişkenlik göstermemektedir. Ekspresyon düzeyleri ile tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastaz varlığı, myometriyal invazyon, servikal invazyon, adneks tutulumu, peritoneal sitoloji pozitifliği, hastalık evresi, tanısal immünohistokimyasal belirteçler yanında MLH 1, PMS 2, MSH 2 ve MSH 6 ekspresyon kaybı arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Tek başına OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin ve ekspresyon gücünün endometriyal örnekleme materyali ve histerektomi materyalinde tümör varlığını saptamada etkin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Oviduktal glikoprotein (OVGP-1); atipili kompleks hiperplazi; endometriyum kanseri; immünohistokimya

ABSTRACT

Immunohistochemical Evaluation of Ovgp-1 (Oviductal Glycoprotein) Expression Levels and Clinical Significance of Expression Degrees in Endometrial Sampling and Hysterectomy Material in Atypia Complex Hyperplasia and Endometrioid Type Endometrial Cancer Cases

Objective: It was aimed to evaluate the immunohistochemical evaluation of OVGP-1 expression levels in curettage and hysterectomy tissue samples of patients who were operated for complex hyperplasia with atypia and endometrioid type endometrial cancer, and to evaluate its effects on the diagnosis and prognosis of endometrioid type endometrial cancer.

Materials and Methods: The study was planned as a prospective, randomized controlled study. The study was completed with a total of 79 patients in 6 groups, who were operated on at the Gynecological Oncology Surgery Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between May 2020 and December 2022. 59 patients diagnosed with atypia complex hyperplasia and endometrioid type endometrial cancer (grade 1-2-3), whose curettage and hysterectomy tissue sampling was available in the pathology archive of our hospital, and 20 control cases who underwent hysterectomy for benign indications were included in the study. Curettage and hysterectomy materials of all cases included in the study were re-evaluated by H&E examination and upgrading rates were checked. According to the endometrial tissue sampling results, disease groups were created with 19 cases of complex hyperplasia with atypia, 18 cases of grade 1, 13 cases of grade 2 and 9 cases of grade 3. Control group cases who were operated for benign reasons and were not under unopposed estrogen exposure were included in the evaluation in two groups: premenopausal (n = 10) and postmenopausal (n = 10). Curettage materials of complex hyperplasia with atypia, grade 1 and grade 2 patients, curettage and hysterectomy materials of grade 3 cases, and hysterectomy materials of control group cases were immunohistochemically stained with OVGP-1 and evaluated under a light microscope.

Results: In the study, 88 paraffin blocks belonging to approximately 79 cases were examined. When all cases were considered, a statistically significant difference was found when comparing the groups according to their average age ($p < 0.05$). It was observed that 88.9% of the patients with grade 1 histology and 84.6% of the patients with grade 2 histology were in the postmenopausal period. In the intergroup evaluation of BMI, gravida, parity, and abortion preoperative CA-125 values, it was observed that there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). It was observed that there was a statistically significant difference in the evaluation of follow-up period, mean tumor diameter, and number of lymph nodes collected between the groups ($p < 0.05$). In the evaluation of all cases, it was observed that 57.7% had abnormal uterine bleeding and 17.9% had postmenopausal bleeding complaints. It was observed that 12.8% did not have any complaints. It was observed that 63.2% of the cases operated due to complex hyperplasia with atypia were reported as endometrioid type endometrial cancer as a result of the final pathology. 15.8% were evaluated as grade 1, 42.1% as grade 2, and 5.3% as grade 3 endometrial cancer. The final pathology result of 83.3% of the cases operated for grade 1 was

reported as Grade 2, and 76.92% of the cases operated for grade 2 were reported as grade 2. It was observed that adjuvant CT was applied in 27.1% of all cases and adjuvant RT was applied in 62.7%. Findings of recurrence were found in 3.4% of the cases.

When OVGP-1 expression level and OVGP-1 expression strength were evaluated independently of histological and nuclear grading, 52.6% of the cases with complex hyperplasia with atypia were not stained immunohistochemically at all, while strong expression was observed in 42.1%. Strong expression was observed in 55.6% of grade 1 endometrial cancer cases, 69.2% of grade 2 endometrial cancer cases, and 55.62% of grade 3 endometrial cancer cases. No expression was observed in 65% of the control group patients. In the evaluation between the groups, no statistically significant difference was found in terms of OVGP-1 expression level and strength ($p>0.05$). It was determined that there was no statistically significant difference in the evaluation of curettage and hysterectomy materials within the group in terms of expression level and strength in Grade 3 endometrioid type endometrial cancer cases ($p>0.05$). Similarly, OVGP-1 expression levels and disease stage, presence of lymphovascular space invasion and lymph node metastasis, myometrial invasion, cervical invasion, adnexal involvement, peritoneal cytology positivity, hormone receptor status, vimentin, PAX2 loss, PAX8, p16, p53 type, CK7 It was observed that there was no relationship between the loss of beta catenin, p40, CEA, MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 ($p>0.05$).

Conclusion: Difficulties in early diagnosis, histological typing and grading of the disease lead to confusion in the treatment management of endometrial cancer cases. For this reason, studies at the molecular and immunohistochemical levels continue. According to the data obtained; OVGP-1 expression levels and expression strength do not vary in normal endometrial tissue, complex hyperplasia with atypia and endometrioid type endometrial cancer tissue with different degrees of differentiation. There is a clear correlation between expression levels and tumor grade, lymphovascular space invasion, presence of lymph node metastases, myometrial invasion, cervical invasion, adnexal involvement, peritoneal cytology positivity, disease stage, diagnostic immunohistochemical markers, as well as loss of MLH 1, PMS 2, MSH 2 and MSH 6 relationship has not been demonstrated. It was concluded that OVGP-1 expression levels and expression power alone are not effective in detecting the presence of tumor in endometrial sampling material and hysterectomy material.

Keywords: Oviductal glycoprotein (OVGP-1); complex hyperplasia with atypia; endometrial cancer; immunohistochemistry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda tüm maligniteler arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en yaygın dördüncü sırada görülen kanserdir. ¹ Ülkemizde de jinekolojik maligniteler arasında en sık görülendir. Endometriyum kanserinin yaşam boyu görülme riski %2.6 olup ortalama görülme yaşı 62'dir. ² En yaygın histolojik tip olan endometrioid tip adenokarsinom, hastaların %75-80'ini oluşturur.

Endometriyal hiperplazi, morfolojik olarak endometriyal değişiklikleri temsil eden bir uterus patolojisidir ve yaygın bir jinekolojik tanıdır. Normal proliferatif endometriyum ile karşılaştırıldığında ağırlıklı olarak endometriyal gland-stroma oranında bir artış ile karakterize edilir. Endometriyal hiperplazinin klinik önemi, ilişkili endometrioid tip endometrial kansere ilerleme riskinde yatmaktadır ve endometriyal hiperplazinin 'atipili' formları, en yaygın jinekolojik malignite olan endometriyal karsinomun bilinen bir öncüsüdür ve premalign lezyonlar olarak kabul edilmektedir. ³ Özellikle atipili kompleks hiperplazi olgularında eş zamanlı önemli oranda eşlik eden endometriyal kanser oranı, patolojik tanı tutarsızlığını göz önünde bulundurulmaktadır. Atipili kompleks hiperplazi olan hastalarda myometrial invazyonun eşlik ettiği endometriyal kanser oranları popülasyona göre farklılık göstermektedir. Bu yüzden hasta yönetimi ve tedavi şekilleri farklılık gösterebilmektedir.

Endometriyal biyopsilerin histopatolojik tanısı, karsinoma ilerleme riskini tahmin etmek ve klinik yönetimi yönlendirmek için kullanılır. Şu anda en doğru ve yaygın olarak kullanılan tarama tekniğidir. Atipi gösteren endometriyal örneklerle sahip hastaların, atipi olmayan hastalarda yüzde 2'den daha azına kıyasla, karsinoma ilerleme olasılığı yaklaşık yüzde 43'tür. ⁴

Endometriyal hiperplazili kadınlar hem eş zamanlı endometriyum kanseri ile birlikteliğinin olabilmesi açısından hem de öncü lezyon olduğu düşünüldüğünden zamanla gelişebilecek endometriyum kanseri açısından yüksek risklidir. Endometriyal örneklemede endometriyal hiperplazi tanısı alan kadınlarda endometriyal hiperplazi ile birlikte eş zamanlı kanser bulunması riski, hem endometriyal örnekleme materyalinin tekrar değerlendirilmesindeki hem de

patologlar arasındaki tanısal tekrarlanabilirlikteki sınırlamalardan kaynaklanmaktadır. Bu teşhis belirsizlikleri, endometriyal hiperplazi yönetiminin karmaşıklığına katkıda bulunur. Endometriyal kanser ise genellikle cerrahi olarak tedavi edilir.

Oviduktal glikoprotein-1 (OVGP-1) memelilerde yumurta kanalına özgü östrojen kaynaklı glikoprotein olarak bilinir. Tubal kaynaklı salgı epiteli hücreleri tarafından salgınır. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda over seröz karsinomlarının öncüsü sayılabilecek epitelyal inklüzyon kistlerinde eksprese edildiği bulunmuştur. Over kanserlerinin çoğu tipinde malign trasnformasyonun öncüsü olduğu düşünülmektedir.⁵ Daha önce yapılan çalışmada endometriyal kaynaklı olmayan OVGP-1'in histerektomi materyalinde özellikle karşılanmamış östrojen maruziyeti olan olgulardaki ektopik olarak ekspresyonu gösterilmiştir. Atipili kompleks hiperplazi ve grade 1 endometrioid tip endometriyum kanseri olgularında anlamlı olarak ekspresyon düzeylerinin artış gösterdiği izlenmiştir. Grade 3 endometriyum ve over seröz karsinomunda ekspresyonu gösterilememiştir.⁶

Bu bilgiler ışığında atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri nedeni opere olan olguların küretaj ve histerektomi doku örneklerinin immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastalık tanısı ve kanser prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi çalışmamızda hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus, anatomik yerleşim olarak mesane ve rektum arasında yer alan pelvik periton ile kaplı bir organdır. Pelvik bölgedeki yerleşimi ligamentum rotundum ve uterovarian ligament tarafından sağlanır. Uterus; fundus , korpus ve isthmus olarak 3 bölüme ayrılır. Uterusun kanlanması, internal iliak arterin dalı olan uterin arter tarafından sağlanmaktadır. Uterusun venleri, venöz bir pleksus oluşturur. Bu pleksus, pleksus venosus uterinus olarak adlandırılır. Pleksusun venöz dolaşımı uterin venler aracılığıyla vene iliaca interna'ya açılır. Uterusun orta ve alt bölümünün lenfatik dolaşımı, broad ligament tarafından pelvik bölgedeki lenf nodlarına drene olur. Uterusun fundusunun lenfatik dolaşımı, inguinal lenf nodları ve eksternal iliak lenf nodlarına broad ligament tarafından ulaştırılır. Uterusun fundusundan başlayan lenfatik damarların drenajı ise, overlerle birlikte lateral aortik ve paraortik lenf nodlarına ulaşır. ⁷

2.2. ENDOMETRİYUM HİSTOMORFOLOJİSİ

Endometriyum reproduktif çağda overlerden salınan hormonların da etkisiyle siklik değişkenliklere sahiptir. Bu dönemde; iki tabakalı endometriyum, bazal tabaka olan stratum basale ve fonksiyel olan tabaka stratum spongiosumdan oluşur. Bazal tabaka endometriyumun depo görevi gören tabakasıdır. Yıkılan yüzeyel endometriyal tabakanın yenilenmesinde görev alır. Normal endometriyal doku mezenşimal ve epitelyal fragmanlar içerir. Epitelyal fragmanlar, yüzey örtü ve salgı epitelinde oluşurken; mezenşimal fragmanlar ise, stromal hücreler, hemolenfoid hücreler, retikülin ağ ve vasküler yapılardan oluşur. ⁸

2.3. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ

2.3.1. Tanım ve Klinik Önemi

Endometriyal hiperplaziler, endometriyal dokudaki gland/stroma oranındaki artışla karakterize, düzensiz şekil ve boyuttaki glandların, fizyolojik olmayan ve invazyon göstermeyen anormal proliferasyonlardır. Klinik açıdan önemi;

endometriyal hiperplazi tedavi edilmezse endometriyal kansere dönüşüm riskine sahiptir. ^{3 9} Endometriyal hiperplazi erken yakalanırsa kanserin ilerlemesine karşı önlem alınabilir. ¹⁰ Hiperplazinin kansere ilerlemesinin genel riski %5-10' dur, ancak bu oran histolojik sınıflandırmasına göre ve hastalar arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Özellikle alt tiplerinden atipi gösteren endometriyal hiperplazi formlarının endometriotid tip endometriyum kanserinin öncü lezyonu olarak kabul edilir. ¹¹

Endometriyal hiperplaziyi erken tanı ve tedavi etmek endometriyal kanser vakalarının sınırlandırılmasını sağlayabilir.

Endometriyal hiperplazinin patoloğlar tarafından tanısal olarak alt tiplerine göre sınıflandırmasında yüksek düzeyde gözlemci içi (intraobserver) ve gözlemciler arası (interobserver) farklılıklar vardır. Hiperplazinin güvenilir olmayan teşhisi, yüksek riskli lezyonların yetersiz tedavisine ya da düşük riskli lezyonların aşırı tedavisinin bir sonucu olarak uygun olmayan tedaviye dönüşür, bu da hastaların gereksiz cerrahi operasyonlara gidişlerine ve yüksek tedavi maliyetlerine yol açar.¹² Sonuç olarak, uzun yıllardır yapılan çalışmalarda endometriyal hiperplazilerinin doğru tanınmasının ve sınıflandırılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

2.3.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Endometriyal hiperplaziler (EH) sık görülen yaygın bir hastalıktır. Her yıl gelişmiş ülkelerde ortalama 200.000 yeni EH vakası raporlanmaktadır. ¹³ Endometriyal hiperplazi insidansının, endometriyal kanser vakalarına kıyasla 3 kat daha çok olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte epidemiyolojik olarak EH hasta kayıtlarının kurumlar arası önemli ölçüde farklılıklar gösterebileceğinden dolayı bu tahmin muhtemelen eksik bir tahmindir.

Yapılan son çalışmalarda istatistiksel olarak atipisiz endometriyal hiperplazi sıklığı %4 iken, atipili olanların oranı %2'dir. ^{14 15 16}

18-90 yaş aralığındaki kadınlara bakıldığında endometriyal hiperplazi insidansı 100.000 kadında 133' tür. Endometriyal hiperplazi insidansının yaş gruplarına bakıldığında 50-54 yaş arası hastalarda sıklığının arttığı gözlenmiştir. 30 yaş altı kadınlarda ise nadiren gözlenmektedir. Atipisiz hiperplazi insidansının 50-54 yaş arasında sıklığı arttığı gözlenirken atipik olan hiperplazi formunun ise

postmenopozal 60-64 yaş arası hasta grubunda sıklığının arttığı ve endometriyal karsinomun yaşa özel pik yaptığı yaş grubuyla uyumlu olduğu gözlenmiştir.¹⁷

Klinik olarak semptom gösteren hastalarda, hiçbir şikayeti olmayan hastalara göre sıklığının arttığı gözlenmiştir. Asemptomatik hastalardaki insidansına bakılacak olursa; atipisiz endometriyal hiperplazi insidansı <%5 iken, atipili endometriyal hiperplazi insidansı ise %1'dir. Premenopozal dönemde sıklığı daha az görülür, Premenopozal yaş grubunda jinekoloji polikliniklerine anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda görülme sıklığı ise %10' lara ulaşmaktadır. Genellikle perimenopozal dönemde EH anovulasyon ile yakın ilişkilidir. PKOS ve oligomenoresi olan hastaların içinde endometriyal hiperplazi görülme insidansı ise %20'lere kadar çıkmaktadır.

2.3.3. Histopatoloji

Normal menstrüal döngüde, menstrüal siklusun ilk fazında östrojen proliferatif endometriyuma yol açar. Ovulasyon sonrası, menstrüal siklusun luteal faz evresinde ise endometrium sekretuar faza progesteron etkisinde geçer. Endometriyal doku salgısal değişiklikler gösterir. Foliküler fazda, normal endometriyal dokuda gland stroma oranı %50'den azdır. Sekretuar fazda ise normal endometriyal bezler minimal kalabalıklaşma gösterir ve gland/stroma oranında küçük bir artış gözlenir. Endometrial bezler düzenlidir ve gland hücreleri mitoz göstermez.

Atipi olmayan endometriyal hiperplazide gland/stroma oranı %50'nin üzerine çıkar. Bezler hafif kalabalık mitozlarla kistik dilatasyon izlenebilir. Ancak, atipik hücresel özellikler görülmemektedir. Atipili endometriyal hiperplazide gland/stroma oranı daha da artmaktadır.¹⁸ Luminal çıkıntılar, hücresel mitozlar ve nükleer atipi ile glandlarda düzensizlikler vardır.

Histerektomi dışı materyallerde malign ve malign olmayan proliferasyon arasında ayırım oldukça zordur.¹⁹ Bu durumda patoloqlara, sırt sırta kribriform ve labirent benzeri desen gibi invazyon belirten markerlar tanıya yardımcı olmaktadır.

2.3.4. Risk Faktörleri

Endometriyal hiperplazi, endometriyal kanserin öncüsü sayıldığından risk faktörlerinin benzer olduğu görülmektedir. En önemli risk faktörleri artmış vücut kitle indeksi ve nulliparitedir.

Atipili endometriyal hiperplazi en az görülen tipidir ama kansere ilerleme olasılığı en yüksek tipidir.^{20 21} Sitolojik olarak bakıldığında, atipi varlığı mevcut olan hastalarda EH'nin karsinoma ilerleme ve EH ile eş zamanlı endometrial karsinom varlığı akılda tutulmalıdır.²²

Endometriyal hiperplaziler öncelikle tipik olarak uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu gelişmektedir.³ Östrojen maruziyeti ekzojen ve endojen fazlalık olarak göze çarpmaktadır. Üreme çağındaki hasta gruplarındaki anormal ovulasyon ile karakterize PKOS hastalığında²³ ve postmenopazal yaş gruplarında endometriyal hiperplazi sıklığı artmaktadır.

Yaş gruplarına bakıldığında EH ile en sık menopoz sonrası karşılanmaktadır. Fakat risk faktörlerine bakıldığında karşılanmamış östrojen maruziyeti olan erken yaş hasta gruplarında da karşımıza çıkmaktadır.²²

Randomize yapılan menopoz sonrası hasta gruplarındaki çalışmada sadece östrojen hormon replasman içeren tedavileri alan kadınların basit, kompleks veya atipik hiperplazi içeren endometriyuma sahip olma olasılıklarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.²⁴

Östrojen fazlalığına sebep olan diğer faktörler (geç menopoz yaşı, nulliparite, obezite) endometriyal hiperplazi sıklığında artışa neden olmaktadır.²⁵

Değiştirilemez risk faktörlerine bakacak olursak (ileri yaş, özellikle 35 yaş üstü), etnik köken (Kafkas ırkına sahip toplumlarda), ve aile öyküsüne sahip kişilerde görülme sıklığı artmaktadır.

Anovulatuvar siklulardan gelen karşılanmamış östrojenlerin ve menopoz sonrası kadınlarda ekzojen kullanımının endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinom olasılığını arttırdığı gösterilmiştir.²⁶ Risk derecesi doz ve tedaviye bağlı olarak maruziyete bağlı olarak her on yıllık kullanımda yaklaşık 10 kat artmış risk vardır. Karşılanmamış östrojenin kronik maruziyeti sonu erken menarş - geç menopoz yaşı olan hastalarda endometriyal hiperplazi sıklığı artmaktadır.

Obezite, androjenlerin adipoz dokuda periferik dönüşüm ile androstenedionun estrona dönüşmesi sonucu östrojen düzeyinin yüksek seyretmesiyle kronik olarak karşılanmamış östrojen maruziyetine yol açar.

Östrojen salgılayan fonksiyonel tümörler de granüloza hücreli tümörler gibi, endometriyal hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma yol açabilmektedir. Hem endometriyal hem de kolon kansinom riskinin yüksek olduğu bilinen kalıtsal nonpolipozis kolon kanseri (Lynch sendromu) olan kadınlarda da daha erken yaşlarda kompleks atipik endometriyal hiperplazi gelişme eğilimi vardır.^{27 28}

İatrojenik risk faktörlerine uzun süreli tamoksifen tedavisi, sadece östrojen içeren hormon replasman tedavisi (ekzojen östrojen maruziyeti - bitkisel ürünler yüksek miktarda östrojen içerebilirler) sayılabilir.

İmmünsupresif (renal greft alıcıları^{29 30}), diyabetes mellitus ³¹ ve sigara kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda da endometriyal hiperplazi görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir.

2.3.5. Sınıflandırma

Endometriyal hiperplaziyi tanımlamakta kullanılan 2 ana sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. Bunlar genellikle histolojik özelliklerini göz önünde bulunduran ve endometriyal hiperplazinin endometriyal kanser dönüşüm potansiyelini göz önünde bulunduran sınıflandırma temeline dayanmaktadır.

Öne çıkan sınıflandırma sistemleri şunlardır:

- (i) 1994 yılında kurulan ve 2003 yılında revize edilen ve mevcut klinik jinekolojik uygulamada yaygın olarak bilinen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemi
- (ii) Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi (EIN) sistemi 2000 ³² ve 2014 yılında WHO tarafından kadın üreme organlarının tümörlerinin en son sınıflandırmasının bir parçası olarak onaylanmıştır. ³³

WHO 1994 sınıflandırması Kurman ve ark.'nın 170 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmaya dayanıyordu. Bu kadınlar ortalama 13 yıl takip edildi. Dört ana kategoride sınıflandırıldı.¹⁸ Bu sınıflandırmada endometriyal hiperplaziler,

sitolojik ve nükleer atipinin bulunup bulunmamasına ve glandüler yapı mimarisine göre kategorize edilmiştir.

1.Atipisiz basit hiperplazi: Gland sayısı artmış sayıda ama düzenli yapılar izlenir. Kansere ilerleme oranı %1'dir.

2.Atipisiz kompleks hiperplazi: Glandlar daha kalabalık yapıda ve düzensiz şekillerde izlenir. Kansere ilerleme oranı %3'd r.

3.Atipili basit hiperplazi: Nükleer atipi izlenir. Nükleer şekillerinde boyutlarında belirgin varyasyon ve belirgin n kleollar izlenir. Kansere ilerleme oranı %8'dir.

4.Atipili kompleks hiperplazi: Atipik özelliklere sahip kompleks hiperplazi izlenen yapılar görülür. Kansere ilerleme oranı %43'tür. ⁴

Atipili kompleks hiperplazi olan olgularda eş zamanlı endometriyal kanser eşlik etme riskine sahiptirler. ^{34 35 36 37} Bu iki tip arasındaki histolojik yapı, ayrımının yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Endometriyal hiperplazilerin tanısını koymadaki zorluklar ve patologlar arasındaki tanısal farklılıkların olması malign potansiyel riski taşıdığı düşünülen bazı hastaların aşırı cerrahiye gitmesine sebep olmaktadır. Uygun tedavi seçiminde zorluklar yaşanmaktadır.

Endometriyal hiperplazi örneklerinin sitolojik olarak değerlendirilmesinde atipili hiperplazi her zaman tek tip olarak görülmemektedir. Subjektif olarak hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmesi tedavi yaklaşımımızda sorunlara yol açmaktadır. ³⁸

Daha önce yapılan çalışmada 289 endometriyal numunenin WHO 94 kriterleri kullanılarak patologlar tarafından yeniden incelendiği çalışmada; vakaların dörtte biri atipik endometriyal hiperplaziden daha az riskli histolojik alt tip olarak yorumlanmış ve hastaların yaklaşık %29'u da endometriyal kanser olarak tiplendirilmiştir.³⁷ WHO tarafından 1994 yılında önerilen sınıflandırma sisteminde uygun tedavi seçiminde de zorluklar yaşanmaktadır. 4 sınıfa ayrılan endometriyal hiperplaziler mevcut olarak gözlem, medikal tedavi ya da cerrahi tedavi gibi

seçeneklere doğrudan karşılık gelmemektedir.¹² Bu da malign potansiyel riskinden dolayı bazı hasta gruplarının gereksiz yere cerrahiye gidişine sebep olmaktadır.³⁹

Atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarının yaklaşık %90'ının normal endometriyal dokuya gerilediği, geri kalanında ise maligniteye ilerlemeden yeniden atipisiz endometriyal hiperplazi saptandığı gözlenmiştir.⁴⁰ Atipili endometriyal hiperplazi vakalarında ise endometriyal kansere ilerleme riski çok daha yüksek olduğundan fertilesini tamamlamış endike olgularda total histerektomi gibi kesin tedavi önerilmektedir. Ayrıca alınan endometriyal örneklemede gözlenmeyen fakat eş zamanlı endometriyal kavitede endometriyal kanserin mevcut olma riski vardır.

WHO 94 sınıflandırmasındaki eksikleri kabul eden International Endometrial Collaborative Group, 2000 yılında yeni bir sınıflandırma sisteminin parçası olarak EIN kavramını tanıtmışlardır.³²

Hastalık 3 ayrı kategoride sınıflandırılır.

1. **Benign Endometriyal Hiperplazi** (poliklonal olan, hormona bağlı yaygın bir lezyon).
2. **Endometriyal İntıraepitelyal Neoplazi** (başlangıçta monoklonal ve neoplastik olan lokalize bir “klonal” proliferasyon. İlerlemiş evrede daha yaygın bir lezyon haline gelebilir).
3. **Kanser**

Tablo 1. EIN Terminolojisi

EIN terminolojisi	Topografya	Fonksiyonel Sınıflandırma	Tedavi
Endometriyal hiperplazi	Fokal	Östrojen etkisi	Hormonal tedavisi
EIN	Fokal başlar sonra difüze ilerler.	Prekanser	Hormonal veya cerrahi tedavi
Karsinom	Fokal başlar sonra difüze ilerler.	Kanser	Cerrahi tedavi

EIN sınıflandırmasında benign endometriyal hiperplazide karşılanmamış östrojen maruziyetine karşı oluşan benign yapısal farklılıklar vardır. Bu lezyonlar poliklonaldır ve hormon bağımlıdırlar, bu sebeple bu lezyonlara hormonal tedavi önerilir.

EIN ise gerçek prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir. Moleküler testler yardımıyla EIN objektif tanısında monoklonalite ve PTEN mutasyonu ortaya konulmalıdır. Bu sınıflandırma sisteminde D-skoru kullanılmaktadır. Toplam doku üzerinde stromal doku oranı kullanılarak yapılan skorlamada bilgisayar sisteminden faydalanılmaktadır. D skoru 1> ise iyi huylu, D skoru 0-1 arasında ise belirsiz olarak kategorize edilir. EIN objektif tanısında ise D skorunun 1'in altında olması gerekmektedir.

$D = 0,6229 + [0,0439 \times (\text{gland} / \text{stroma oranı}) - [3,9934 \times (\text{kısa nükleer aks standart deviasyonu}) - [0,1592 \times (\text{dış yüzey dansitesi})]$

Fakat; günlük rutin pratiğimizde bu testlerin kullanımı uygun olmadığından EIN tanısında subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Mevcut 5 kriterin tamamının tanı konması için mevcut olması gerekmektedir ⁴¹

¹²**Tablo 2.** EIN Subjektif Tanı Kriterleri

EIN kriterleri	Yorum
Yapı	Gland > stroma alanı (VPS<%55)
Sitoloji	Yapı olarak kalabalık odaklar ve geri kalan endometriyum ile sitolojik farklılık
Boyut	Lezyonun maksimum lineer- doğrusal çapı >1mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Labirent benzeri kıvrımlı bezler, solid alanlar veya önemli ölçüde kribriform yapılar varsa karsinom

Subjektif tanı kriterleri kullanılarak konulan EIN tanısının, objektif tanı kriterleri ile konulan EIN tanısıyla uyumlu olduğu gözlenmiştir.⁴²

¹²**Tablo 3.** EIN Objektif Tanı Kriterleri

Kriter	Yorum
D skoru	D skoru <1 ise EIN>1 ise benign hiperplazi
Boyut	Maksimum lineer-doğrusal çap >1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Labirent benzeri kıvrımlı bezler, solid alanlar veya önemli ölçüde kribriform yapılar varsa karsinom

Endometriyal intraepitelyal neoplazi lezyonları monoklonal olması ve fokal gelişme özelliği göstermesinden dolayı normal endometriyal doku örneklemelerinin sadece bir kısmında saptanmaktadır. Hastaların yalnızca %20' sinde ilk tanı sırasında endometriyal alanın tamamını kaplayan lezyonların olduğu görülür.

EIN sistemindeki tanı sınıfları birebir daha önceki sınıflandırmaya karşılık gelmemektedir. Örneğin, kompleks atipili endometriyal hiperplazi tanısı konulan hastaların tamamı yeni sınıflandırmada EIN sınıflandırması içerisinde yer almaz. Aksine yeni sınıflandırma sistemi kriterlerine göre yeniden incelenen atipisiz endometriyal hiperplazi saptanan hastaların bir kısmı EIN tanısı alabilmektedir. EIN tanısı alan hastaların %64'lük kısmını WHO 94 kriterlerine göre atipili kompleks hiperplazi alan hastalar oluşturmaktadır.⁴²

EIN tanısının kullanımı henüz yeterince yaygın olmamasına rağmen EIN tanısının kanser gelişim riski ile korele olduğu gözlenmektedir.⁴³ EIN tanısı alan hastalarda kanser gelişimi açısından artmış bir risk vardır. EIN tanısı alan hastaların 1 yıllık takiplerinde , hastaların %41' inde endometriyum adenokarsinomu saptanmıştır.⁴⁴

Bilgisayar destekli analiz kullanılarak hesaplanan D skoruna göre; 1 veya altında D skoru olan hastaların, D skoru 1'in üzerinde olanlara göre endometriyum kanseri geliştirme riski 45 kat daha fazladır.⁴⁵

Endometriyal doku örneklemesinde EIN tanısı konulan hastaların atipili kompleks hiperplazi tanısı konulan hastalara göre daha yüksek oranda endometriyum kanseri geliştirdiği gözlenmiştir. Endometriyal hiperplazi nedeniyle endometriyal kanser gelişen 67 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların endometriyal doku örneklerinin tekrar incelemesinde %97' sinde EIN tanısı olduğu, atipili endometriyal hiperplazinin ise hastaların %78' inde olduğu görülmüştür.⁴⁶

EIN tanısı alan hastaların ortalama yaşları 52 iken, endometriotid tip endometriyum adenokarsinomu hastalarının ortalama yaşları 60 olduğu gözlenmiştir. Bu saptama EIN'ın öncü lezyon olarak değerlendirilmesini destekler. Yapılan bir diğer çalışmada EIN tanısı alan hastalar, uzun dönem takip edildiklerinde endometriyum adenokarsinoma ilerlemesine kadar ki sürenin ortalama 4 senede gerçekleştiği gözlenmiştir.^{46 47}

Endometriyal örneklemede EIN tanısı konulan hastalardaki en kritik sorun eş zamanlı iyi diferansiye endometriyum kanserinin bulunması riskidir. Bu oran %40'larla ifade edilmektedir.⁴⁸

EIN tanı sisteminin diğer önemli avantajı WHO 94 sınıflama sistemindeki tanı uyumsuzluklarını ortadan kaldırmaktadır. Preparatların EIN tanısı varlığı ya da yokluğunun tekrar değerlendirdiği bir çalışmada patoloğlar arasındaki tanı tutarlılığının %75 olduğu gözlenmiştir. Bu değerlendirmenin aynı jinekopatolog tarafından incelendiğinde ise tanı tekrarlanabilirliğinin yaklaşık %93 olduğu gözlenmiştir.⁴⁴

Bu karışıklıkları göz önünde bulunduran WHO, 2014 yılında sınıflandırma sadeleştirdi. Sitolojik atipinin endometriyal kanser dönüşüm riskinden dolayı buna bağlı 2 kategorili sınıflandırma sistemini önerdi.⁴⁹

Endometrial hiperplazilerin yeni WHO 2014 sınıflandırması⁴⁹

1. Atipik olmayan endometriyal hiperplazi (iyi huylu hiperplazi),
2. Atipik endometriyal hiperplazi veya Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN)/iyi diferansiye karsinom.

Yeni WHO 2014 şeması iki kategorili ve premalign lezyonları tespit etme açısından farklı patolojik kriterleri dahil etmesine göre uyarlanmış sınıflandırma sistemidir. Tekrarlanabilirliği yüksek olması ve tedavide farklı şekillerde yönetimin önüne geçmesi açısından net bir ayırım yapılmasına olanak sağlar.

Malign olmayan uterin lezyonların atipili hiperplazi / EIN arasındaki ayırıcı tanıda morfolojik kriterler esas alınır fakat ayrımı zor vakalarda immünohistokimyasal belirteçler ve moleküler değişikliklerden de yararlanılabilir.⁴⁶ Atipili hiperplazi ve EIN eş zamanlı endometriyal kanser varlığının tespitinde benzer sensitiviteye ve negatif prediktif değerlere sahiptir.⁵⁰ EIN sınıflandırmasının ise kansere olan progresyonun tespitinde daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{46 43 51}

2015 ACOG kılavuzlarında tercih edilen ve edilmesi önerilen terminoloji atipili endometriyal hiperplazi yerine endometriyal intraepitelyal neoplazi kavramıdır. 2016'da Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) ve British Society for Gynecological Endoscopy (BSGE)'nin yayınladığı ortak kılavuzda: hiperplazilerin tedavisine yönelik ve sınıflandırmada kullanılan esaslara

ilişkin, kullanım açısından WHO 2014 sınıflandırması önerildi. Atipisiz hiperplazi ve atipili hiperplazi olarak iki sınıflandırma kullanıma sunuldu ve tedavi algoritmaları önerildi. Atipili hiperplazi ve EIN'in klinik yönetimi aynı olacak şekilde belirtildi. Tedavi algoritmasında, sınıflandırmaya göre kesin tedavi önermesi kararlaştırıldı ve medikal tedavi sonrası takip aşamasındaki kafa karışıklığı ortadan kalkmıştır.

2.3.6. Klinik

Endometriyal hiperplazi tespit edilen hastalarda, klinik olarak hastaneye en sık başvuru şekli anormal uterin kanamadır. Tanı için endometriyal dokunun histolojik olarak incelemesini gerektirir. Anormal uterin kanama ile başvuran hastaların yaklaşık %15' inde endometriyal hiperplazi saptanmaktadır.¹⁷ Kanlı veya kötü kokulu anormal vajinal akıntı bazı hastalara eşlik edebilmektedir.

PAP smear tarama testi yapılmış ama henüz endometriyal örnekleme olmeyan hastalarda anormal glandüler hücreler veya atipik endometriyal hücreler tespit edilirse, bu hastalarda eş zamanlı endometriyal hiperplazi tespit edildiğinden detaylı inceleme gerektirmektedir. Bu hastalarda endometriyal örnekleme yapılması endometriyal hiperplaziyi tanıda atlamamak açısından önemlidir. Yapılan ultrasonografide endometriyal kalınlık artışı tespit edilirse, hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak, endometriyal hiperplazi açısından risk taşıyabileceği ve değerlendirilmesi gerektiği akılda tutulması gereken bir diğer önemli husustur.

2.3.7. Tanı

Endometriyal hiperplazi veya endometriyal kanser için rutin bir tarama testi yoktur. Endometriyal hiperplazinin tanısında altın standart yaklaşım endometriyal biyopsidir.⁵² Tüm endometriyal kaviteyi değerlendirmek, yeterli doku örnekleme yapabilmek için ise histeroskopi eşliğinde endometriyal örnekleme alınır. Kavitenin direkt izlenip düzensiz rejenerasyon alanları, nekrotik alanlar, asimetrik kalınlık artışı olan alanlar ve polipoid yapılar gibi şüpheli görülen bölgelerden biyopsi alınması sağlanmaktadır. Histeroskopi öncesi malignite dışlanmalıdır. Kanser olgularında histeroskopinin peritoneal sitolojik yayılım riskinin olabileceği düşünülmektedir.

Postmenopozal kanama ile başvuran hastalarda, ileri tetkik gerekmede olup transvaginal USG ile endometriyal kalınlığın ölçülmesi ve endometriyal örneklenmesinin yapılması gerekmektedir. Postmenopozal kanaması olan kadınlarda pipelle biyopsi endometriyal dokudaki histolojik tanıyı mümkün kılmaktadır. Fakat endometriyal kavitenin tamamının değerlendirilemediği akılda tutulması gereken bir diğer önemli husustur. Pipelle ile yapılan endometriyal örneklemelerde hiperplazi tanısı konulma oranı %66,7-82,3' tür.⁵³

Postmenopozal hastalarda TVUSG'de endometriyumun kalınlık artışı patolojinin varlığını gösterebilir. Tanı için yapılan USG'de 5 mm üzeri ölçülen endometriyal kalınlık endometriyal karsinom riskinden dolayı histeroskopik olarak kavitenin değerlendirmesini ve endometriyal örnekleme ile endometriyumun daha fazla araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Atrofide 3 mm, endometriyal hiperplazide 10-12 mm ve karsinomda 18 mm olan endometriyal kalınlık, lezyonun şiddeti ile korele olarak görülmektedir. Çift endometriyal duvar kalınlığı 5 mm' den daha ince olan hastalarda endometriyal kanser saptanması oranı çok düşüktür.⁵⁴

2.3.8. Prognoz

Endometrial hiperplazilerin progresyonu genellikle atipi varlığında adenokarsinoma ilerleme yönündedir. Atipisiz endometriyal hiperplazilerde ise ekzojen östrojen varlığının ortadan kaldırılması durumunda gerileme ile karakterizedir.²² Özellikle bu sebepten dolayı atipi varlığı tedavi seçiminde olası progresyon açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, eşlik eden endometriyal hiperplazinin varlığı veya yokluğu, endometrial karsinomun cerrahi evresi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Buna göre, eşlik eden endometriyal hiperplazi ile ilişkili endometriyal karsinomlar, eşlik eden endometriyal hiperplazi olmayanlara göre daha olumlu bir prognoz gösterir.⁵⁵

Endometriyal hiperplazinin daha agresif bir patolojiye ilerlemesi, ilk endometriyal tanı ile ilişkilidir. Ekzojen östrojen kaynağı ortadan kaldırılırsa basit hiperplazi sıklıkla geriler. Bununla birlikte, atipili hiperplazi, tıbbi müdahale olmadıkça sıklıkla adenokarsinomaya ilerler.⁵⁶

2.3.9. Tedavi

Endometriyal hiperplazilerin standardize edilmiş tedavi algoritması yoktur. Tedavi protokolü genellikle altta yatan neden, doğurganlığın korunması istemine, malign potansiyele ve tıbbi komorbitelere ve hasta tercihine bağlıdır. Medikal veya cerrahi tedavi şeklinde tedavi edilebilir. Malign dönüşüm riskinden dolayı jinekolojik onkologlar tarafından mutlaka değerlendirilmelidir.

Medikal tedavide en sık progesteronlar kullanılır. Aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modülatörleri, gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri ve danazol da kullanılabilen diğer ilaçlardır. Anovulasyonu olan hastalarda ovulasyon indüksiyonu veya kombine oral kontraseptif ajanlar da tedavide tercih edilebilir.⁴⁵

Tedavide progesteronun, östrjonenin doku üzerindeki büyümeyi uyaran etkilerinin düzenleyerek, endometriyal doku üzerinde antimitotik etkisinden yararlanılmaktadır.

Progesteron hipotalamo-hipofizer aks üzerinde etki ederek östrojen sekresyonunu azaltır. Progesteron ayrıca östrojen reseptörlerini reseptör düzeyinde etki ederek ve östrodiol metabolizmasında daha az aktif forma dönüştürerek östrojen seviyelerini düşürür. Bu da doku düzeyinde östrojen etkilerinde azalmaya yol açar.

Endometriyal hiperplazide medikal tedavi, gebelik istemi olan ve basit atipisiz hiperplazisi olan kadınlar için önerilir. Hangi tip progestinin en etkili olduğuna dair yeterli veri yoktur. Düşük ya da yüksek doz progestin seçimi veya aralıklı ya da sürekli tedavinin daha iyi olduğunu destekleyen veri mevcut değildir.⁵⁷

⁵⁸ En sık seçilen progestin, medroksiprogesteron asetattır. Sıklıkla oral 5-10 mg tercih edilir, sıklık (ayda 12-14 gün) veya tüm siklus boyunca her gün olacak şekilde kullanılır. Hastalığın progresyonu açısından medikal tedavi seçilen grupta her 3-6 ayda bir endometriyal örnekleme ve tekrarlanması gerektiği kabul edilmektedir.

Atipisiz endometriyal hiperplazi sahip kadınlarda progestine yeterli yanıt almaktadırlar. Düşük doz progestin tedavisi alan kadınların tedaviye yanıt oranları yaklaşık %80, sebat oranları %6, nüks oranları %14 ve kansere ilerleme oranları %0 olarak tahmin edilmiştir.⁵⁹

Atipili endometriyal hiperplaziye sahip kadınlarda yüksek doz progestagenlere yanıt oranları değişkendir. Genel yanıt oranları %87-100'dür. Ancak

kullanılan progesteron tipine göre tedavi yanıt farklılık göstermektedir. ⁵⁹ Atipili endometriyal hiperplazisi olan grupta medikal tedavi seçilecekse genellikle yüksek doz progestin içeren tedavi verilir. Bu grup hastalarda medikal tedavide seçilen yüksek doz progestin olarak sıklıkla megestrol asetat tedavide kullanılır. Yan etkiler ve sistemik progestin tedavisine azalan uyumsuzluk sebebiyle LNG-RİA ile lokal tedavi, fertilizasyonunu tamamlamamış hastalarda tercih edilir.

Takipler sırasında alınan endometriyal örneklemelerde karsinom saptanırsa veya 12 ay sonra hala devam eden hiperplazi durumunda kesin tedavi seçeneği aranmalıdır. Medroksiprogesteron dozu artırılıp yakın takibe devam edilir ya da cerrahi seçeneği düşünülmelidir. ⁵⁸

Atipili endometriyal hiperplazi nedeniyle cerrahi operasyon düşünülen hastalarda total ekstrasfasyal histerektomi tercih edilir. Endometriyum kanseri eşlik etmesi riskinden dolayı ve servikal tutulum riski nedeniyle subtotal histerektomi tercih edilmez. Bu hastalarda mevcut eş zamanlı endometriyum kanseri riskinden dolayı frozen inceleme ile de değerlendirilmelidir. ⁵⁸ Bilateral salpingooferektomi (BSO)'nin gerekliliği tartışmalıdır. Premenopozal yaş grubu hastalarda ve yapılan frozen incelemede endometriyum kanseri tespit edilmeyen hastalarda bilateral overler korunabilir. Postmenopozal hastalarda ise BSO yapılmalıdır. Frozen inceleme ile eş zamanlı endometriyum kanseri varlığı gösterilse de yaklaşık %5 over metastazı riski ve özellikle genç hastalarda yaklaşık %15 hastada görülebilen senkron over-endometriyum kanseri riskinden dolayı operasyona BSO eklenmelidir.

60 61 62

Ablatif teknikler kesin bir histolojik tanıyı mümkün kılmadığı için genellikle uygulanmamaktadırlar. ⁶³ Endometriyal rezeksiyon histolojik düzeyde tanı konulmasını sağlarken eş zamanlı karsinom varlığında miyometriyal invazyon da varsa daha fazla tedavi gereken durumlara yol açabilir. Bu nedenle genelde tercih edilen BSO ile birlikte histerektomi cerrahi tedavi olarak önerilir. Histerektomi sonrası rutin takip edilmesine gerek yoktur.

2.4. ENDOMETRİYUM KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Endometriyum kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde, kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Her yıl yeni tanı konulan yaklaşık 380,000 endometriyal kanser vakası saptanmaktadır ve ölüm oranı yılda yaklaşık 89,000 olarak raporlanmıştır. ⁶⁴

Endometriyum kanseri insidansı 100,000’de 12.9 ve mortalite oranı ise 100,000’de 2.4’tür. Beyaz ırkta, siyah ırka göre daha fazla görülmesine rağmen ölüm oranları erken tanı ve tedaviye bağlı olarak siyah ırkta 2 kat daha izlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 2.sırada yer almaktadır. ⁶⁵

Türkiye’de ise endometriyum kanseri görülme sıklığı meme, tiroit, kolorektal ve mide kanserinden sonra 5. sırada yer almaktadır. Ülkemizde endometriyum kanser insidansı 100.000’de 6.1, mortalite oranı ise 100.000’de 2.9’ dur. ^{66 67} Türkiye’de kanser nedeniyle ölümlerin 7. sırada en sık nedenidir. Türkiye Kanser İstatistikleri’ nin 2017 yılında yayınladığı rapora göre hastaların öncelikli olarak postmenopozal dönemdeki kadınlar olduğu, yaş ilerledikçe prognozun kötüleştiği bilinmektedir.

Genellikle ileri yaş hasta gruplarında tanısı konulmaktadır. Olguların çoğunluğu postmenopozal hastalar olup ortalama görülme yaşı 61’dir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde en sık tanı alma yaş aralığı 55 ila 64 yaş arasındadır. ⁶⁸ %20-25 premenopozal dönemde görülmekle birlikte %5 oranında 40 yaş öncesi de tanı konulmaktadır. 40 yaş öncesi grupta artan obezite ve diyabet insidansındaki artış nedeniyle, kanser insidansında da artış beklenmektedir.

Tablo 4. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Verilerinde 2015–2019 Yılları Arasında Tanı Alan Endometrium Kanser Olgularının Yaşa Göre Dağılımı ⁶⁸

YAŞ	%
20 yaş altı	0
20-34	1,5
35-44	4,9
45-54	14,9
55-64	33,5
65-74	29,4
75-84	11,9
85 ve üzeri	3,8

Bir kadında yaşam boyu endometriyum kanseri gelişme riski yaklaşık %2,6'dır. ⁶⁸

En sık görülen alt tipi endometrioid tip adenokarsinomdur. Genellikle erken evre hastalığa sahipken tanı konulur. Hastaların %68'i uterusu sınırlı durumdayken, uzak organ metastazı henüz yokken tespit edilmiş olurlar. Yakın organ metastazı ve lenf nodu tutulumu oranı %20' lerdedir. Uzak organ metastazı ise %8 oranında görülür. 5 yıllık sağ kalımları yaklaşık %83'tür. İleri evre tanı alanlarda sağ kalım %20'lere düşmektedir. ^{68 69} Bunun aksine non-endometrioid tip kanser hastalarının medyan tanı yaşı ise 67'dir ve tanı anında en az yarısı korpus dışına yayılım göstermiştir. 5 yıllık sağ kalımları berrak hücreli karsinomlar için %62 ve seröz tip karsinomlar içinse %53'lerdedir.

2.4.2. Risk faktörleri

Endometrioid endometriyal tümörler östrojen duyarlıdır. Ana risk faktörü endojen veya ekzojen karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Karşılanmamış östrojen maruziyetine yol açan tüm faktörler endometriyum kanseri riskini artırır. Diğer risk faktörleri olarak obezite, nulliparite, DM ve HT gibi durumlar sayılabilir. Risk faktörleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 5. Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri

RİSK FAKTÖRLERİ	Rölatif Risk
Obezite	2-5
Polikistik over sendromu	>5
Menopozal dönemde yüksek doz östrojen kullanımı	10-20
Erken menarş	1,5-2
Geç menopoz (55 yaşından sonra)	2-3
İnfertilite öyküsü	2-3
Nulliparite	3
Menstrüel düzensizlikler	1,5
Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaşamak	3-18
Yüksek sosyoekonomik düzey	1,5-2
Beyaz ırk	2
İleri yaş	2-3
Tamoksifen kullanımı	3-7
Diyabet, hipertansiyon veya safra kesesi hastalıkları öyküsü	1,3-3
Uzun süre yüksek doz kombine oral kontrasepsiyon kullanımı	0,3-0,5
Sigara	0,5

Ekzojen kaynaklar nedeniyle artmış karşılanmamış östrojen teması, postmenopozal dönemdeki kadınların östrojen tedavisi alması ya da tamoksifen kullanımı ile gerçekleşirken, endojen olarak artmış karşılanmamış östrojene maruz kalmak; artmış vücut kitle indeksi, anovulasyon ya da östrojen salgılayan tümörler yoluyla gerçekleşir.

2.4.2.1. Kronik östrojen maruziyeti

Karşılanmamış kronik östrojen maruziyeti kaynak olarak iki şekilde olmaktadır. Ekzojen ve endojen olarak karşılanmamış östrojene kronik maruz kalmak endometriyum kanseri görülme sıklığını artırır. Gelişim olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipi mevcuttur.^{70 71} Daha sıklıkla karşılaşılan tipi karşılanmamış östrojene maruziyeti olan daha genç yaştaki perimenopozal dönemdeki kadınlarda görülmektedir. Bu hastalardaki tümör tipik olarak hiperplastik endometriyum olarak başlar ve kansere ilerleme gösterir. Bu tümörler iyi diferansiyasyon gösterme eğilimde olup, iyi prognostik özellik gösterirler. Diğer endometriyum kanseri tipi endometriyumu uyaran östrojen kaynağı olmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden ortaya çıktığı varsayılan bu tümörler atrofik endometriyum zemininde gelişip endometriyal hiperplazi ile birlikteliği yoktur. Daha az diferansiye ve daha kötü prognoza sahiptirler. Bu tip tümörler yaşlı, postmenopozal yaş grubunda, daha az kilolu kadınlarda görülme eğilimindedir ayrıca köken olarak orantısız şekilde Afro Amerikanlarda ve Asya kökenli kadınlarda daha fazla görülmektedirler.⁷²

Menopoza erken yaşta giren kadınlar, östrojen replasman tedavisiyle daha uzun süre ekzojen olarak östrojene maruziyet olur. Progesteron içermeyen östrojen replasman tedavisinin 2 yılı geçen kullanımında endometriyum kanserinin 2-3 kat artmış riski vardır. Hormon replasman tedavisi seçiminde progesteron içeren preparatların seçilmesi ile ise risk artışı olmadığı gözlenmiştir.⁷³

Artmış vücut kitle indeksi, kronik anovulatuvar durumlarda ve granüloza-teka hücreli tümörlerde ise endojen olarak artmış kronik östrojen maruziyeti gelişir.

Böylelikle artmış vücut kitle indeksi, ileri menopoz yaşı, ekzojen olarak östrojen içeren tedavilerin kullanılması gibi majör risk faktörleri ve infertilite, anovulasyon, PKOS gibi anovulasyon ile ilişkili durumları sayabileceğimiz minör

risk faktörlerinin hepsinin patofizyolojisinde kesin olmayacak şekilde bütün bu durumların tamamı endometriyumun karşılanmamış kronik östrojen maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir.

2.4.2.2. Obezite

Endometriyum kanseri ile ilişki majör risk faktörlerindendir. Adipoz dokudaki androjenler, endometriyum kanseri için risk yaratan östrona dönüşebilmektedirler. Wynder ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 10-13 kg fazlası olan kadınlardaki endometriyum karsinomu riskinin 3 kat, daha fazla kilosu olan kadınlarda ise riskin 9-10 kat arttığı belirtilmiştir.^{74 75 76 77} Onsrud ve arkadaşları, %30 fazla kilosu olan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir.⁷⁸ Obezite , seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalmanın sonucu olarak dolaşımda artmış serbest östrojen düzeylerine sebep olur. Obezitenin derecesi arttıkça östrojen biyoyararlanımında artış olmaktadır.

2.4.2.3. Erken menarş - geç menopoza

Yapılan çalışmalarda ortalama menopoza yaşı 50-52'dir.⁷⁸ Kaplan ve Cole tarafından yapılan çalışmada, 52 yaşından daha geç menopoza giren kadınların 49 yaşından önce menopoza giren kadınlardan 2.4 kat artmış endometriyum kanseri riskine sahip olduğunu belirtmişlerdir.³¹ Bu durum uzun yıllar karşılanmamış östrojen maruziyetine neden olur. Ayrıca menarş yaşı ile ilgili artmış risk olduğu belirten çalışmalar vardır. Menarş yaşı 12' den daha küçük olan kadınlarda, endometriyum kanseri riski 1.6 kat artmıştır.⁷⁹

2.4.2.4. Nulliparite

Nullipar kadınlarda risk artışının olası nedeni anovulasyonun olmasıdır. Gebelik sırasında artmış progesteron düzeyi ve östrojeni dengelemesi sonucunda endometriyum proliferatif etkiden uzaklaştırır. Gebelik sayısının artması östrojenin proliferatif etkisinden uzaklaştırdığı için endometriyum kanseri riskinin azalması beklenir. 5 ve daha fazla doğumu olan kadınların nullipar kadınlara göre endometriyum kanseri riski 5 kat azdır. İnfertilite nedenli gebelik oluşmayan kadınlarda uygulanan tedaviler nedeniyle ise yaklaşık 8 kat artmış risk söz

konusudur. Meme kanserinde olduğu gibi endometriyum kanseri ilk gebelik yaşı ile ilişkisizdir.⁸⁰

İleri yaşta gebelik geçiren kadınlarda, son gebeliğinin geç yaşta olması kadınların ileriki yaşlarında kanser görülme riskini azalttığını gösterilmiştir.⁸¹

2.4.2.5. Diyabet

Diyabetik kadınlarda endometriyum kanserinde 2,8 kat artış olduğu savunulmuştur, fakat tek başına bir risk faktörü sayılamaz. Kaplan ve Cole'nin yaptığı çalışmalarında, anormal glukoz intoleransında 2,4 kat risk artışı bildirilmiştir.³¹ Endometriyum kanseri ve diyabet arasındaki ilişki etyolojik gösterme olmasından çok önemli bir tarama göstergesi olarak sayılabilir.

2.4.2.6. Polikistik over sendromu ve hormon salgılayan tümörler

Endojen olarak artan östrojen düzeyleri endometriyum kanserinde risk artışına neden olmaktadır. Artan risk, kronik anovulasyon ve artmış vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Kronik anovulasyona sahip kadınlarda rölatif risk 3,1 olarak bulunmuştur.^{82 83} Endometriyum kanserine sahip premonopozal yaş grubundaki kadınlarda yapılan çalışmada PKOS' un eşlik etme oranının %30 olduğu bildirilmiştir.⁷⁰

Granüloza teka hücreli neoplaziler, östrojen hormonu salgıladığı en iyi bilinen tümörlerdendir. İnsidansı %3,5-%27 arasında değişmektedir. Endometriyum kanseri riski normal popülasyona göre 10-50 kat artmıştır.

2.4.2.7. Ekzojen östrojen

1960'lı yıllarda östrojen replasman tedavisi sonrasında görülen endometriyal kanser vakaları ilk defa bildirilmeye başlanmıştır.⁸⁴ Yapılan çalışmalarda ekzojen östrojen tedavisi alan kadınların endometriyum kanser görülme sıklığındaki artış oranı 1.4-10 kat olarak gösterilmiştir.⁸⁵ Gardy ve ark. östrojen tedavisinin 5 yıla kadar kullanımında kanserin 2.3 kat, 10 yılı aşan tedavi süresinde ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin sonlandırılmasıyla birlikte artmış riskin 5 yıldan fazla süre halen devam ettiğini belirtmişlerdir.⁸⁶

2.4.2.8. Sigara

Tütün kullanımı olan kadınlarda endometriyal kansere yakalanma riski azalmaktadır. ^{87 88} Nikotin, karaciğer düzeyinde etki ederek östrojenin metabolizmasını hızlandırır ve yıkımını artırır. Sigaranın etkisi tek başına bağımsız olarak etki etmektedir. Anovulasyondan ve ekzojen östrojen kullanımından ayrı olarak etkisi bağımsızdır. Karşılaştırıldığında özellikle fazla kilolu kadınların olduğu grup, riskin en fazla azaldığı grup olmuştur.

2.4.2.9. Oral kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptiflerden kombine olan formlarının kullanımı endometriyum kanseri riskini kesin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. ⁸⁹ Progesteron içeren kombine oral kantraseptiflerin endometriyal kanser gelişimini yaklaşık %45 oranında azalttığı görülmüştür. En az 1 yıl süre ile kullanımda bu etkinin gözlenebildiğinin fakat bırakıldıktan sonra bile en az 10 yıl süre daha koruyucu etkinin devam ettiği gözlenmiştir. ⁹⁰

2.4.2.10. Herediter aile öyküsü

Endometrium karsinom gelişiminde aile öyküsünün etkisi net olarak gösterilememiştir. Yapılan bazı çalışmalara göre, aile öyküsü olanlarda endometriyum kanseri riskinde küçük bir artış izlenmiştir. ^{91 92} Herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPKK) genlerinde mutasyon tespit edilenlerde genellikle 50 yaş altında bu hastalarda endometriyal kanser görülmektedir. ^{93 94} Bu kadınların yaşam boyu endometrium kanseri geliştirme riski %22-50'dir. HNPKK için risk taşıyanlarda ve HNPKK' li hastalarda 35 yaş itibariyle endometriyal biyopsi ile kanser taraması önerilmektedir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip 2) olan hastalarda endometriyum kanseri taranmalı ve anormal kanama varlığında hastalar zaman kaybetmeden değerlendirilmelidir.

2.4.2.11. Tamoksifen

İlk kullanıma sunulan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojenik etkiye sahip olarak adlandırılrsa da bazı dokularda östrojenik etkiye sahiptir. Meme dokusu üzerinde inhibe edici etkisi varken, endometriyum üzerinde stimüle edici etkiye sahiptir.

Meme kanserinin tedavisinde 1980’lerde tamoksifen kullanılmaya başlandı. Endometriyum düzeyindeki etkilerine bağlı olarak endometriyum kanseri gelişen vakalar ilk kez 1985’de rapor edildi. ⁹⁵ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomize bir çalışma ile tamoksifen kullanımı sonrası endometriyal kanser risk artışının yaklaşık olarak 6 kat arttığını ve ilaca bağlı gelişen kanserlerin iyi diferansiye ve yaşam beklentilerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Tamoksifen kullanan hastaların jinekolojik açıdan yıllık kontrollerinin yapılıp, PAP smear alınması ve transvaginal olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Anormal vaginal kanama varlığında ise endometriyal örnekleme yapılması takipleri için artmış endometriyal karsinom risk taraması açısından önemlidir.

2.4.3. Histopatoloji

Endometriyal karsinomlar kendi içinde insidans, östrojene yanıt ve prognoz açısından ilk olarak 1983 yılında iki histolojik alt tipe ayrılarak tanımlanmıştır. ⁹⁶

Tablo 6. Tip 1 ve Tip 2 Endometriyum Kanseri Ayırıcı Özellikleri ⁹⁷

ÖZELLİKLER	TİP 1	TİP 2
Karşılanmamış östrojen	Var	Yok
Menopoz durumu	Premenopozal ve perimenopozal	Postmenopozal
Hiperplazi	Var	Yok
Grade	Düşük	Yüksek
Myometriyal invazyon	Çok az	Derin
Histoloji	Endometrioid	Non-endometrioid
Prognoz	İyi	Kötü
İrk	Beyaz	Siyah
P53 mutasyonu	Yok	Var

Tip1 endometriyum kanseri: Tüm endometriyal kanserlerin %80’ini oluşturan gruptur. Histolojik olarak endometrioid tipte grade 1 ve 2 tümörleri içerir. İyi prognozlu tümörlerdir. Östrojene karşı duyarlıdırlar ve endometriyal hiperplazi zemininde gelişmektedirler. (atipili hiperplazi zemininde)

Tip2 endometriyum kanseri: Endometriyal kanserlerin %10-20' lik grubunu oluşturlar. Grade 3 endometrioid tümörleri ve non endometrioid histolojideki (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve andiferansiye) tümörleri içerir. Genellikle yüksek grade'li, kötü prognostik özellik gösteren, östrojene yanıtız tümörlerdir.

Yapılan çoğı çalışmada tip 2 tümörlerin görölme yaşı tip 1 tümörlere göre daha fazladır. ⁹⁸ Fakat 1 milyondan fazla kadını içeren Norveç merkezli prospektif çalışmada 25 yıl süre ile 992 tip 2 kanserli kadın bildirilmiş olup tip 1 ve tip 2 kanserli hasta grubunda ortalama görölme yaşının 65 olduğı görölmüştür.⁹⁹

Obezitenin tip 1 kanser için risk faktörü olduğı fakat tip 2 kanserle ilişkisiz olduğı belirtilmektedir. ¹⁰⁰ Buna rağmen yapılan diğér çalışmalarda ise obezitenin tüm endometrium kanseri tipleri ile ilişkili olduğına dair kanıtlar mevcuttur. ^{99 101} Belirtilen Norveç merkezli kohort çalışmasında ise obezitenin iki tip kanser için artmış risk faktörü olduğunu fakat tip 1 ile daha fazla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. ⁹⁹

Tip 2 kanser nulliparite ile daha az ilişkilidirler.^{102 103} Tip 2 kanserler tip 1 kanserlerden daha farklı etnik kökene sahip toplumlarda görölmektedirler. Siyahlarda tip 2 tümörler beyazlara göre daha sık görölmektedir. ^{104 105} Bu durum siyah kadınlarda daha kötü olan prognozu açıklar niteliktedir. ^{106 107}

Endometriyum kanseri genellikle endometriyal glandlardan ve endometriyal yüzeyinden gelişmekte olup, endometriyal polip zemininde de gelişebilmektedir. Endometriyum karsinomu köken olarak genellikle uterin fundustan gelişmektedir. Endometriyal kavitenin herhangi bir lokasyonunda fokal olarak görülebildiğı gibi difüz olacak şekilde endometriyal kavite yüzeyini kaplayabildiğı görölmektedir.

Yüksek dereceli endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinomun ayrımı zor olduğundan immünhistokimyasal olarak çalışılarak ayrımı yapılmaktadır. 5 yıllık sağ kalımına bakacak olursak en yüksek sağ kalım oranı %91.2 ile adenoakantomda ikinci sırada %74.1 ile endometriotid tiptedir. En kötü sağ kalım oranı ise %27 ile seröz papiller tiptedir.

Endometriyal kanserleri histolojik olarak sınıflandırması WHO ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliğı (ISGP)'nin sınıflandırması aşağıdaki tablodaki gibi yapılmaktadır.

Tablo 7. Endometriyum kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması

Endometrioid adenokarsinom (en sık)
○ Skuamöz farklılaşmalı tip
○ Villoglandüler tip
○ Sekretuar tip
○ Silya hücreli tip
Müsinöz adenokarsinom
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Mikst hücreli karsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Transizyonel hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom
Karsinosarkom (malign mikst müllerian tümör)

2.4.3.1. Endometrioid karsinom

Endometriyal karsinomun en sık görülen tipidir. Vakaların %70-80' ini oluşturur. Histolojik olarak endometrioid büyüme paternine sahiptir. Çoğu iyi diferansiye, glandüler formasyonu gösteren neoplazilerdir. Endometriyumda invazyonu ayırt etmek zordur, glandülerin arasında stroma görülmeksizin sırt sırta vermiş glandülerin görülmesi ya da kribriform tarzda büyüme paterni izlenmesi patoloğlar tarafından çoğu kez invazyon olduğunu düşündürür.

Endometrioid karsinomlar geniş bir spektrum içerebilir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) tümörde skuamöz diferansiyasyon göstermeyen solid alanların miktarına göre histolojik olarak derecelendirmektedirler.

108

Tablo 8. EK' de FIGO'nun Yapısal Olarak "Grade" Tanımlaması

Diferansiyasyonun histopatolojik derecelenmesi	
Grade 1	Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme paterni < % 5
Grade 2	Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme paterni %5-50
Grade 3	Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme paterni > %50

Yapısal grade ile uyumluluk göstermeyen, nükleer gradelemede değerlendirme kriteri olan nükleer atipinin belirgin izlenmesi G1 veya G2 tümörün grade'ini 1 puan artırır.

Tablo 9. EK'nin Nükleer Gradelemesi

Grade 1	Nükleus yuvarlak / oval şeklindedir. Kromatin dağılımı düzgündür. Nükleolus küçük veya belirgin değildir.
Grade 2	Düzensiz ve oval görünümde nükleus, orta büyüklükte nükleolus ve kromatin kümelenmesi dikkati çeker.
Grade 3	İri pleomorfik nükleus, iri ve düzensiz nükleolus, kaba kromatin ve çok sayıda mitoz izlenir.

Berrak hücreli karsinom, seröz adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi nonendometrioid tip kanserlerde nükleer grade ön planda değerlendirmeye alınır. Skuamöz diferansiyonlu adenokarsinomda, glandüler yapının nükleer grade'ine göre derecelendirilmektedir.

2.4.3.2. Seröz ve Berrak hücreli karsinom

Seröz ve berrak hücreli karsinomlar endometrioid karsinomlardan daha ileri evrede tanı konulan, daha kötü seyirli tümörlerdir. Metastaz sıklıkla görülür. Myometriyal invazyon ve vasküler invazyonun olmadığı durumlarda bile metastaz izlenebilir. Seröz karsinom %1-5 sıklığında berrak hücreli karsinom ise %5-10 sıklığında gözlenir.¹⁰⁰ Berrak hücreli ve seröz karsinomların %80' inde myometriyal invazyon vardır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar endometrioid karsinoma göre kötü prognostik özellik gösterirler.¹⁰⁹

Overin seröz karsinomuna benzer papiller yapılar histolojik olarak endometriyum seröz karsinomunda daima izlenir. Nükleer atipi her zaman gözlenir. Psammoma cisimleri de izlenebilmektedir.

Berrak hücreli karsinomlar ise papiller, tubulokistik ve solid paternlerle karakterizedir. Psammoma cisimcikleri seröz karsinoma göre çok daha az sıklıkla gözlenir. Sitoplazmalarındaki glikojen varlığına bağlı olarak berraktırlar. Patologlar berrak hücre görünümünün tanısal koymadaki yeterliliğinin %25 olduğunu belirtirler.^{110 111} Bir diğer görüşe göre ise tanı koyma yeterliliğinin ise en az %50 olduğunu ifade etmektedirler.¹¹²

2.4.3.3. Mikst karsinomlar

Seröz ve endometrioid komponent içeren karsinomlar mikst karsinomlar olarak adlandırılır. Karsinomun seröz komponent oranı %50 ya da fazlasında bulunuyorsa seröz olarak, %10-50 arasında bulunuyorsa mikst karsinom olarak

sınıflandırılır. Görülme sıklığının azlığından dolayı prognozu tartışmalıdır, tedavi yaklaşımında dikkatli olunmalıdır.^{113 114 115}

Skuamöz hücreli karsinomlar ise endometriyal karsinomların %1inden azını oluşturmaktadırlar. Endometrioid tümörün skuamöz farklılaşmasından ve serviksin primer skuamöz hücreli karsinomunun endometriyal yayılımından ayrımı mutlaka yapılmalıdır.

Diğer sıklıkla daha az görülen histopatolojik tipler ise transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve andiferansiye karsinomdur.

2.4.4. Patogenez

Patogenez bütün histolojik tipler için farklılıklar barındırmaktadır.

2.4.4.1. Endometrioid Karsinom

Endometrioid tip karsinomlar genç yaşta, endometriyal hiperplazi zemininde karşılanmamış östrojen maruziyetiyle gelişirler. Hormonal etki ve mutasyonların etkisiyle geliştiği tahmin edilir. Endometriyal epiteldeki gen ekspresyonu hormonal etki ile değişiklikler gösterir.¹¹⁶ Sekretuar endometriumdaki en fazla eksprese edilen gen grupları endometriyal karsinomda düşük düzeylerde dir. Genetik ekspresyon farklılıklarına bakılırsa sekretuar epitelden çok proliferatif endometriyuma benzemektedirler. Bu durum progesteronların tümör koruyucu etkilerini kısmen açıklamaktadırlar.¹¹⁷

Endometrioid neoplazilerde tanımlanmış ve sık tespit edilen genetik anormallikler; mikrosatellit instabilitesi, K-ras ve PTEN mutasyonları ve DNA mismatch repair gen defektlerini içerir.^{9 118 119}

P53 mutasyonları daha az görülür; tip 1 karsinomda daha geç dönemde, tip 2 karsinomlarda ise erken dönemde ortaya çıkar ve bu iki endometriyal karsinom tipinin progresyonunda tipik özelliklerini ortaya konmasında kısmi olarak rol oynar.

118

Gen düzeyinde meydana gelen ve gen ifadesini etkileyen keşiflerin klinik uygulamalarda endometriyal karsinomun önlenmesi tanısı ve tedavisinde önemlidir.

120

2.4.4.2. Nonendometrioid karsinom

Nonendometrioid histoloji genellikle p53 mutasyonları ile birliktelik gösterir. P53 proteinin anormal birikim göstermesine ve yüksek Ki-67 düzeylerine neden olur.

121 122 123 124

Bu karsinomların diğer çelişen özellikleri nondiploid karyotip ve human epidermal growth factor receptör 2 (HER2/neu (c-erB-2) overekspresyonudur.¹⁰⁸

Seröz karsinomlar endometriyal atrofi zemininde gelişir ve yüzey epitelinin neoplastik dönüşümü sonucu intraepitelyal karsinom geliştiği düşünülmektedir.⁹

Berrak hücreli karsinomların gelişiminde ise öncü bir lezyon yoktur ve epidemiyolojik risk faktörü barındırmaz. Gen ekspresyonu açısından belirgin özellik gösterirler.¹²⁵ Östrojen ve progesteron reseptörü barındırmazlar ve seröz karsinomlar gibi p53 mutasyonu içermezler.

2.4.5. Klinik özellikler

Endometriyum kanseri kadınlar tipik olarak postmenopozal kadınlarda ve premenopozal dönemde anormal uterin kanama şikayeti ile başvururlar. Anormal uterin kanama şikayeti olmayan fakat anormal servikal sitoloji bulgusu ile tanı konulan hastalar da mevcuttur. Endometriyal neoplazi şüphesi hastanın yaşı, semptomları ve bulundurduğu risk faktörlerine göre oluşur. Anormal uterin kanama endometriyum kanseri olan hastaların %75-90' ına eşlik eder.^{126 127} Kanama miktarı fazlalığında endometriyum kanseri için artmış bir risk söz konusu değildir ve kanama miktarından bağımsızdır.

Postmenopozal kadınlarda kanama lekelenme şeklinde bile olsa endometriyal örnekleme alınması şarttır. Postmenopozal kanama ile polikliniğe başvuran kadınların %3-20'sinde endometriyum kanseri tespit edilirken, %5-15'i de endometriyal hiperplazi tanısı almaktadırlar.^{128 22 129}

45 yaş üstü henüz menopoza girmeyen kadınlarda, intermenstrüel kanama, polimenore, kanama miktarının 80ml'den fazla olması ve menorajisi olanlar incelenmelidir. Ek olarak 6 aydan fazla süre ile adet görmeme dönemleri tarifleyen anovulatuvar kadınlarda da endometriyal kanserden şüphelenilmelidir. Endometriyal kanser vakaları 40 yaş altında nadir görülmektedirler.

Daha genç hasta gruplarında, persiste eden anormal uterin kanamalarda, obezite ve kronik anovulasyon gibi karşılanmamış östrojen maruziyeti riski

olanlarda, tedaviye dirençli anormal uterin kanamalarda, ya da Lynch sendromu gibi endometriyal kanserinin artmış riskini barındıran hastalarda endometriyal örnekleme yapılmalıdır.

45 yaş altı hastalarda endometriyal hiperplazi ya da endometriyal kanser sıklığı anlamlı derece düşük bulunmuştur.¹⁷

Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanama ileri tetkik edilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır.

Servikal sitoloji bulgusu olarak servikal sitolojide adenokarsinom saptanması, atipik glanduler hücreler ya da endometriyal hücrelerin varlığının saptandığı kadınlar endometriyal kanser yönünden değerlendirilmelidirler.

İnsidental olarak tespit edilen başka sebeplerden ötürü yapılan USG BT ya da MRI görüntülemelerde endometriyal kalınlaşma tespit edilebilir. Bu gibi durumlarda endometriyum örnekleme de yapılmalıdır.

Benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerde nihai patolojilerinde endometriyal hiperplazi ya da kanser saptanabilmektedir. Anormal uterin kanama semptomları olan hastalarda histerektomi öncesi mutlaka endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Endometriyal neoplazinin preoperatif tespiti cerrahi planlama açısından büyük önem taşır.

2.4.6. Tanı

Endometriyal kanser düşünülen hastada, endometriyal biyopsi endometriyum kanserini ekarte etmek ve tanı koymak için en iyi seçenektir. Sonrasında endometriyal kaviteyi değerlendirmek için yapılan histeroskopi tanısal doğruluğu artırır.¹³⁰

İleri evre hastalarda asit, karaciğer ve omental metastaz rastlanır. Henüz organ metastazı olmayan hastalarda abdominal muayenede bulguya rastlanmaz. Bazen uterus hematometra nedeniyle bimanuel muayenede yumuşak kitle şeklinde muayenede ele gelebilir. Pelvik muayenede uzak organ metastazları ve diğer kanama nedenlerini ekarte etmek açısından vulva, vagina ve serviks değerlendirilir. Uterus boyutları genel olarak artabileceği gibi normal boyutlarda da izlenebilmektedir.

Adneksler ve douglas boşluğunun değerlendirilmesi açısından rektovaginal muayene ile de değerlendirme yapılmalıdır. Metastaz riskinden dolayı buralar

değerlendirilmektedir. Granuloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri birlikteliği nadiren olabilmektedir.

Pelvik bölgenin değerlendirilmesinde, pelvik ve paraaortik bölgedeki lenf nodlarının tutulumunun, uzak organ metastazlarının saptanmasında BT’ den yararlanılır. MRI özellikle myometriyal invazyonu göstermede ve alt uterin segment veya servikal tutulumun saptanmasında üstündür. Fertilite koruyucu cerrahi planlamasında MRI bize yardımcı olur.^{130 131}

Metastazların sık rastlandığı bölgeler periferik lenf nodları ve meme de detaylı olarak değerlendirilmelidir.¹³²

Tablo 10. Tanı Koyarken Kullanılan Teknikler

KESİN TEKNİKLER
○ Dilatasyon ve fraksiyone küretaj
SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME
○ Servikovajinal pap smear
○ Endometriyal fırça
○ Endometriyal lavaj
DÖRT KADRAN BİYOPSİ
○ Novak küret
HİSTOLOJİK ÖRNEKLEME CİHAZLARI
○ Vabra aspiratör
○ Pipelle
ENDOSKOPİK TEKNİKLER
○ Histeroskopi
GÖRÜNTÜLEME
○ SIS
○ TVUSG
○ BT
○ MRI

Histeroskopi: Anormal uterin kanamanın değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılır ve endometriyal kavitenin direk görüntülenerek doğrudan değerlendirilmesi sağlar.¹³³ Histeroskopi, fokal biyopsi veya küretaj ile birlikte yapılabilir. Histeroskopin endometriyal kanseri tanısında %99,2 sensitiviteye ve %86.4 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur.¹³⁴

Görüntüleme: Transvaginal ultrasonografi, rutin kullanım kolaylığı, düşük maliyetli oluşu ve yüksek duyarlılığı nedeniyle endometriyal kanserin değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen ilk tanısal araçtır.¹³⁵ Endometriyal kalınlığın değerlendirilmesinde transvaginal ultrason kullanılır. Postmenopozal hastalarda 5mm ve üzeri kalınlıklarda yapılan meta analiz sonuçlarına göre

endometriyum kanseri tespiti için %96 sensitiviteye ve %2,5'lik son test olma özelliğine sahiptir.^{136 137} ACOG görüşüne göre, normal bir endometriyal kalınlık sınır değerinin 4mm veya daha azı olmalıdır.¹³⁸ Postmenopozal hastalarda endometriyal kalınlığın 5 mm ve üzerinde olması, ve eşlik eden kanama varlığında endometriyal örneklemenin yapılması önerilir. Premenopozal kadınların değerlendirilmesinde uygun bir sınır tanımlanmamıştır. Ancak yapılan öneriler 16 mm veya daha düşük değerlerin normal kabul edilebileceğini belirtirler. Tüm hastalarda normal transvaginal ultrasonografi sonucuna rağmen kanamanın devam etmesi durumunda da endometriyal doku biyopsi örneği gereklidir.¹³³

Endometriyal kavitenin değerlendirilmesinde salin infüzyon sonohisterografi (SİS)'de kullanılabilir. Özellikle kavitede yer kaplayan endometriyal poliplerde, submukozal myomlarda veya endometriyal hiperplazi gibi fokal düzensizliklerin varlığında yapısal değişikliklerin görüntülenmesinde kullanılır. Nadiren kullanım sıklığının olmasına rağmen endometriyal biyopsi veya transvaginal ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanımı değerlendirilebilir. BT ise ilk değerlendirmede faydalı değildir. MRI transvaginal ultrasonografinin yeterli olmadığı ve salin infüzyon sonografisinin tolere edilemediği durumlarda kullanılır. Endometriyal kalınlaşmanın, myomların veya adenomyosiz gibi yapısal anormallikler hakkında ek bilgi sağlar.

Klinik kuşku halinde ileri evre olduğu düşünülen hastalarda sistoskop, proktosigmoidoskopi veya kolonoskopik inceleme yapılmalıdır.

Endometriyal örnekleme düşünülen hastalarda gebelik ekartasyonu ve yanlış intrakaviter girişimden kaçınılması açısından Bhcg reproduktif çağdaki kadınlarda mutlaka görülmelidir. Ağır kanamalarda, anemi ya da koagülasyon bozukluğundan şüpheleniliyorsa koagülasyon parametreleri ve serum hemotokriti mutlaka görülmelidir.

Endometriyal örnekleme genellikle anestezi gereksinimi olmadan hastaneye yatış gerektirmeden poliklinik şartlarında yapılabilen ofis bazlı bir teknikle endometriyal örnekleme yapılabilir. Poliklinik şartlarında endometriyal doku örneklemesinde özellikle Pipelle yöntemi kullanılır. Endometriyal hiperplazinin teşhisinde oldukça etkin bir metottur. Bazı durumlarda dilatasyon ve küretaj (D&C) işlemi kullanılabilir. İlk tercih yöntem olarak kullanılan durumlar da mevcuttur.

Genetik geçişli yüksek risk barındıran Lynch sendromu, yoğun vaginal kanaması olan hastalar ve ofis biyopsiyi tolere edemeyen hastalarda ilk tercih olarak kullanılabilir.

Fokal odaklarından görüntülenmesine yardımcı olması açısından D&C ile birlikte histeroskopik olarak kavitenin incelenmesi de tanı da kullanılabilir.

Endometrial kanserlerin tanısı endometrial biyopsi örneği, küretaj spesimeni ya da histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Endometrial örnekleme negatif olarak raporlanması durumunda sensitivitesinin %90'ın üzerinde olduğu akılda tutulmalıdır. Fakat olası risk durumlarından bazılarında yalancı negatifliğin olabileceği göz önünde bulundurularak kolorektal kanser öykülü hastalarda, morbid obez hastalarda ve endometrial poliplerin yalancı negatiflik yapabileceğine dikkat edilmelidir.¹³⁹

Endometrial örnekleme materyalinin yetersiz numune olarak raporlandığı hastalarda ikinci kez ofis biyopsi ya da D&C yapılmalıdır. Servikal stenozu olan hastalarda yeterli endometrial örnekleme alınmadığı durumlardan bir tanesidir.

Servikal dilatasyon ile işlem kolaylığı sağlanır.

Endometrial örnekleme sonucu benign olarak gelen hastalarda anormal uterin kanama şikayetleri devam ediyorsa bu hastaların 3 ila 6 ay sonrasında tekrar incelenmesi gerekebilir. Anormal uterin kanamanın devam etmesine neden olan lezyonların ekartasyonu gerekli incelemelerle ekarte edilmelidir. Transvaginal ultrasonografi, sonohisterografi ve histeroskopik inceleme yapılabilir. Malignitenin gözden kaçmaması açısından tekrar endometrial örnekleme alınmaktan kaçınılmalıdır. Tekrarlayan kanamalar ile gelen postmenopozal kadınlardaki endometrial örnekleme tekrar edilmesi ile endometrial neoplazi tanı konulma yüzdesi %4-21 arasında değişmektedir.^{129 140}

Örnekleme sonucuna göre hastaların uygun evrelemesi ve tedavisi planlanmalıdır. Tümör derecelendirmesinde sadece endometrial örnekleme baz alındığında daha düşük derece verilmesi olasılığı akılda tutulmalıdır.^{141 142} Sadece endometrial örneğin incelenmesi ile evrelenmesinde, histerektomi materyalinin incelenmesi sonucu konulan derecelendirilmesinden daha düşük derecelenmesi oranı %30'ları bulmaktadır. İnoperable ve cerrahi evrelemesi tam yapılamamış hastalar için endometrial örnekleme materyaline göre evrelenmesi baz alınabilir.

Postmenopozal ve östrojen yokluğunun olduğu durumlarda karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu geliştiği düşünülen endometriyal hiperplazi veya kanser varlığında hastaların (östrojen tedavisi almaması ve obez olmayan hastalarda) serum östrojen düzeylerinin bakılması muhtemel östrojen salgılayan tümörler açısından önemlidir. Bu nedenle serum östrojen düzeyleri yüksek olan hastalarda overler ve adrenal bezler ultrasonografik açıdan değerlendirilmelidir.

2.4.7. Moleküler Belirteçler

WHO tarafından 2020 yılında 5. Versiyonu yayınlanan Kadın Genital Trakt Tümör Sınıflandırması'nda endometriyal karsinom için önerilen yeni moleküler sınıflandırma ile Borkhman'ın 1983'de yayınladığı geneleksen histomorfolojik sınıflandırma arasındaki ilişki vurgulanmıştır.

Moleküler patogenezin daha iyi anlaşılmasına başlanması ile karsinomun moleküler alt tiplerinin sınıflandırmaya dahil edilmesi, prediktif ve prognostik açıdan daha doğru sınıflandırılmasına ve uygun tedavi rejiminin seçilmesine katkı sağlamaktadır.¹⁴³

2.4.7.1. DNA polymerase epsilon (POLE) mutant alt tip (POLEmut; TCGA “POLE [ultramutated],” eski adıyla “POLE,” veya “POLE EDM”)

Bunlar, DNA replikasyonu ve onarımında yer alan bir gen olan POLE'nin eksonükleaz alanında tekrarlayan mutasyonlara sahip kopya sayısı sabit endometriyal karsinomlardır.^{144 145 146 147}

POLEmut endometriyal kanser hastaları genellikle yaş grubu olarak daha genç hastalar ve tipik görünüm olarak zayıf hastalardır. Bu hastalar genellikle daha agresif patolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen sağkalım oranları 5 yıllık bakıda %96 oranına sahiptir. POLE pozitif olgularda immün yanıtın yeterli ya da kuvvetli olması prognozu oldukça iyileştirmektedir.^{147 148 149 150 151}

POLE mutasyonlarını araştıran PORTEC-4a ve TAPER çalışmaları devam etmektedir. Yüksek-orta riskli POLEmut hastaların adjuvan tedaviden çıkarılıp çıkarılmayacağı tartışılmaktadır.¹⁵² Bazı araştırmalar immünterapiden fayda göreceğini belirtmişlerdir.¹⁵³

2.4.7.2. Mismatch repair deficient alttip (MMRd; TCGA “MSI [hypermuted] eski adıyla MMR-D)

Bu tümörler az sayıda somatik kopya sayısı değişikliklerine sahiptirler. MMR proteinlerin ((mutL homolog 1[MLH1], postmeiotic segregation 2 [PMS2], mutS homolog 2 [MSH2], veya mutS homolog 6 [MSH6] disfonksiyonuna sekonder olarak yüksek mutasyonel yük ve tümör infiltrat lenfosit oranına sahiptir. MLH1 ‘ın epigenetik sessizliği bu subtipin genelinden sorumludur ve ek olarak tüm MMR genlerinin herhangi birindeki somatik ve germline mutasyonları (Lynch Sendromu) da içerir. DNA Mismatch Repair genlerindeki mutasyon ve işlev kaybı sonucunda mikrosatellite instabilite (MSI) ortaya çıkar ve hücredeki mutasyon birikimi DNA onarımını engeller.

Reseptör Tirozin kinaz (RTK/Ras/beta-catenin yolları ve fosfatase-tensin homolog (PTEN)/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sinyal yolları genellikle MSI ve endometriyal kansinomlara yol açar.^{154 155}

Endometriyum kanseri yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilse de geçmişe yönelik sonuçların incelendiğinde MMRd saptanan endometriyum kanseri olgularında radyoterapiye verilen yanıtta artış olduğu gözlenmektedir. Bu durum ileri evre tümörlerin daha olumlu olarak tedaviye yanıtlarının artmasını ve sağ kalımı artırabildiği sonuçların elde edildiği açıklanmaktadır.¹⁵⁶

2.4.7.3. No specific molecular profile (NSMP; TCGA Düşük kopya sayılı [endometrioid], eski adıyla p53 wild-type [“p53wt”] ve “NSMP/p53wt”)

Bu moleküler alt tipe ilişkili endometriyal kanserler; genomik olarak stabil, MMR fonksiyonu yeterlidir ve orta düzeyde mutasyon yüküne sahiptirler. P53 ekspresyon düzeyleri normal ve POLE wild tiptedir. Bu gruptaki hastalar genellikle ER ve PR pozitif hastalardır ve hormonal tedaviye yüksek yanıt vermektedirler.

2.4.7.4. Anormal p53 (p53abn; TCGA Yüksek kopya sayılı [serous-like])

Bu moleküler alt tipteki endometriyal kansinomlar, yüksek grade seröz ovaryan kansere benzer şekilde, yüksek somatik değişiklik ve mutasyon yüküne sahiptir. Bu alt tip kötü prognozla ilişkilidir ve endometriyum kanserinde

mortalitenin %50-70 'inden sorumludur. ¹⁵⁷ Adjuvan tedavide kemoterapi ve radyoterapi birlikte önerilmektedir. ¹⁵⁸

Bu moleküler sınıflama endometrium kanseri yönetiminde moleküler çalışmaların yüksek maliyeti ve zor kullanımı nedeniyle rutin pratiğe girememiştir. Leiden / Trans PORTEC ve Vancouver / ProMISE (Proaktif Moleküler Risk Klasifikasyonu) adlı iki ayrı çalışma; TCGA'daki sınıflandırmada yer alan alt tiplere karşılık gelen formalin ile fikse edilmiş ve parafin blok dokularda bakılan rutin kullanıma uygun markerlar sunmuşlardır. ^{159 160}

2.4.8. Evreleme

Endometriyum kanseri evrelemesi cerrahi olarak FIGO tarafından belirlenen sınıflama sistemine göre yapılır. 2009 güncellemesinden sonra FIGO evrelemesinde kanserin patolojik ve moleküler özelliklerinin tanımlanmasında birçok aşama kaydedildi. Kanser Genom Atlası (TCGA)'nın verilerinin yayınlanmasından sonra moleküler ve genetik bulgular sayesinde, kanserin prognostik sonuçları hakkında daha fazla bilgiye sahip olundu. Bu nedenle FIGO evrelemesi 2023 yılında revize edildi. Yeni evrelemedeki amaç, kanser prognozu hakkında daha fazla bilgiye sahip olmak, daha uygun cerrahi tedavi seçimi, radyoterapi ve sistemik tedavilerini kolaylaştıran alt evreleri oluşturmaktır. ¹⁶¹

Tablo 11. 2023 FIGO Endometrium Kanseri Evrelemesi

EVRE	1	I	UTERUSA SINIRLI HASTALIK & İYİ PROGOZLU
		IA	Endometriuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometrial invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık
		IA1	Endometrial polibe sınırlı hastalık, ya da endometriuma sınırlı hastalık
		IA2	Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometrial invazyon
		IA3	Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar
		1B	Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda $\geq 50\%$ myometrial invazyon
Evre	2	II	EKSTRAUTERİN YAYILIM OLMADAN SERVİKAL STROMAL İNVAZYON, YA DA AŞIKAR LVSI, YA DA MYOMETRIAL İNVAZYONU OLAN AGRESİF HİSTOTİPLER
		IIA	Servikal stromal invazyon
		IIB	Aşikâr (substantial) LVSI
		IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histotipler (ör: yüksek dereceli histolojiler)
Evre	3	III	LOKAL ve/veya REJYONEL TUMÖR YAYILIMI
		IIIA	Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direk invazyon ya da metastaz
		IIIA1	Over ya da fallop tüpü yayılımı • Evre IA3 dışında kalan olgular
		IIIA2	Uterin subseroza tutulumu, ya da uterin seroza aşımı
		IIIB	Vajen ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu
		IIIB1	Vajen ve/veya parametriuma direk invazyon ya da metastaz
		IIIB2	Pelvik periton tutulumu
		IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
		IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı IIIC1i Mikrometastaz IIIC1ii Makrometastaz
		IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı IIIC2i Mikrometastaz IIIC2ii Makrometastaz
Evre	4	IV	MESANE VE/VEYA BARSAK MUKOZASI TUTULUMU VE/VEYA UZAK METASTAZ
		IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
		IVB	Abdominal peritoneal metastaz, pelvis dışı intraperitoneal karsinomatozis
		IVC	Uzak metastaz, inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik...

Mümkün olan durumlarda, evreleme kriterlerine moleküler alt tiplerin eklenmesi prognozun daha iyi şekilde predikte edilmesine yardımcı olur. Prognoz belirlenmesi ve adjuvan tedavi kararını etkilemesi nedeniyle tüm olgularda tam moleküler sınıflama analizleri yapılmalıdır (POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn).

Moleküler alt tip değerlendirmesi biyopsi materyalinde yapılabilir, histerektomi materyalinde tekrar değerlendirilmesi önerilmemektedir.

İyi Prognoz: patojenik POLE mutasyonu (POLEmut)

Orta (intermediate) prognoz: mismatch repair deficiency (MMRd)/microsatellit instabilite ve no specific molecular profile (NSMP)

Kötü prognoz: p53 anormallliği (p53abn)

Moleküler sınıflandırmanın bilindiği durumlarda cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda, moleküler sınıflama evreye

alt karakter olarak “m” harfi eklenerek ifade edilir. FIGO evre III ve evre IV’te moleküler sınıflandırmaya göre düzenlenme yapılmamaktadır. Ancak, p53 anormalliği evre III’te belirtilmektedir.

2.4.9. Yayılım

Endometriyum kanseri; direkt, hematojen, lenfatik ve peritoneal dökülme yoluyla yayılım gösterir. Direkt yayılım ile en sık servikse, tubalara, vajene ve parametriumu yayılım gösterir.

Lenfojen yayılım ile pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarında tutulum olabilir. Asıl yayılma yolu, servikse ulaştığında ligamentum latumun yaprakları arasındaki lenfatikler aracılığıyla pelvik bölgedeki iliaka eksterna, iliaka interna ve obturator lenf nodlarına olan yayılımdır. Bu seviyeden sonra paraaortik ganglionlara oradan da pelvik ganglionlara yayılım gösterebilir.

Hastalığın ilerlediği dönemde ise hematojen yolla yayılım görülmektedir. Tümöral hücreler en sık akciğer, karaciğer, kemik, beyin ve böbreküstü bezlere sırasıyla metastaz yaparlar. Peritoneal dökülme, tubalardan dağılan hücrelerin yayılmasıyla olur. Peritoneal sitolojinin, bundan dolayı prognozda bir belirteç olduğu düşünülmektedir.¹⁶²

2.4.10. Prognostik Faktörler

Yaş, histolojik tip, tümör grade’i, myometrial invazyon varlığı, lenfo-vasküler alan invazyonu, servikal invazyon, 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.^{108 163}

2.4.11. Tedavi

2.4.11.1. Cerrahi tedavi

Endometriyum kanserinde en önemli tedavi yöntemi cerrahidir.¹⁰⁸ Cerrahi olarak total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi yapılır ve sitolojik inceleme için batın yıkama sıvısı alınması önerilir. Omentektomi ve lenf nodu diseksiyonu

seçili olgularda eklenmelidir. Uygun hastalarda vajinal histerektomi tercih edilebilir. Peters ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre I endometriyum kanseri hastalığı olup vajinal histerektomi tedavi seçeneği seçilenlerde sağkalım oranları yüksek bulunmuştur.¹⁶⁴

Tecrübeli cerrahlar tarafından obezite, kötü medikal durum ve düşük riskli kanseri mevcut hastalarda laparoskopi asiste vajinal histerektomi veya robotik cerrahi ile omentektomi pelvik/paraaortik diseksiyonu, peritoneal örnekleme biyopsi ve peritoneal sıvı örnekleme aynı seans operasyon sırasında yapılabilir.¹⁶⁵

Myometrial invazyonu olmayan grade 1 ve grade 2 endometroid tip tümörlü hastalara cerrahi tedavi ile kür sağlanmaktadır. Postoperatif ek bir tedavi ihtiyaçları yoktur.¹⁶⁶

2.4.11.2. Radyoterapi

Radyoterapi vajinal brakiterapi, pelvise eksteranl yolla olarak veya ikisinin kombinasyonu halinde uygulanabilir. Radikal radyoterapi, medikal anlamda inoperable kabul edilen hastalara intrakaviter radyoterapi şeklinde uygulanabilir.¹⁶⁷ Makroskopik tutulumu olmayan pelvik lenf nodlarında ve vajina kubbesini içeren santral bölgelerin tedavisinde adjuvan radyoterapi tercih edilir. Genel görüşe göre cerrahi evre IA ve grade 1 ve 2 düşük riskli hastaların postoperatif RT ihtiyacı yoktur.¹⁶⁸ Uterusa sınırlı hastalığı olanlarda vajen kaf radyoterapisi ile rekürrens düşer.¹⁶⁹

2.4.11.3. Kemoterapi ve Hormonoterapi

Cerrahi evre I ve II olan tip 1 veya tip 2 endometriyum kanserinde adjuvan kemoterapi ve hormon tedavisinin daha iyi sonuç verdiği kanıtlanmamıştır.¹⁰⁸ İleri evre hastalıkta ise hem endometrioid hem de nonendometrioid endometrium kanserinde yapılan faz II çalışmalarında sisplatin ve doksurobisinin etkili olduğu bulunmuştur.^{170 171 172 173} Diğer yandan endometriyum kanseri tip 1 ve tip 2de paklitaksel ve karboplatin kombinasyonuun teröpatik indeksinin yüksek olduğu (toksisitezi az ve etkili) saptanmıştır.¹⁷⁴ Bu nedenle karboplatin ve paklitaksel uygulaması ileri evre ve rekürren endometrium kanserinde standart bir yaklaşım haline gelmiştir.

Birçok endometrium kanseri östrojen ve progesteron reseptörünü bir arada barındırmaktadır. Bu nedenle progesteronlar, metastatik endometriyum kanserinin tedavisinde kullanılabilir.¹⁷⁵

2.4.12. Takip

Cerrahi tedavi sonrası takiplerinde hastalar ilk iki yıllık planda 3 ayda bir, sonraki takiplerinde 6 ayda bir kontrol muayeneye çağrılmalıdır. Hikaye ve fizik muayene takiplerdeki en etkili yöntemdir.^{176 177} Hastalığın tekrarladığı durumlarda hastaların yaklaşık yarısı semptomatik bulgu verir ve rekürrenslerin yaklaşık %75'i fizik muayene sırasında tespit edilir.

2.5. OVIDUKTAL GLİKOPROTEİN (OVGP-1)

Oviduktal glikoprotein (OVGP-1) veya östrojene bağlı ovidukt proteini, oviduktin veya müsin-9 olarak da bilinen yumurta kanalına özgü glikoprotein, insanlarda OVGP-1 geni tarafından kodlanan bir proteindir.

OVGP-1, fallop tüpünün siliyer olmayan epitel hücreleri tarafından özel olarak salgılandığı düşünülen yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir.^{178 179} Bu genin ekspresyonun düzenlenmesi östrojene bağlı olduğu düşünülmektedir. Gen ekspresyonu ve protein sekresyonu, geç foliküler gelişim sırasında embriyonik gelişimin erken bölünme aşamasında meydana gelir. İlk olarak yumurta kanalında östrojenle indüklenen salgı proteini olarak tanımlanan OVGP-1, sperm kapasitasyonuna, fertilizasyona ve erken embriyonik gelişime yardımcı olur. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların endometriumunda OVGP1 mRNA seviyeleri azaldığı tespit edilmiştir.¹⁸⁰

OVGP-1 östrojen bağımlı bir protein olduğundan, hiperplazi ve endometrioid karsinomlar da östrojen bağımlı olduğundan OVGP-1' in neoplastik dönüşümün erken göstergesi olabilir. Son zamanlarda over kanserinde ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Over kanserlerinin çoğu tipinde malign transformasyonun öncüsü olduğu düşünülmektedir.⁵

Daha önce yapılan çalışmalarda OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri olgularında artış gösterdiği izlenmiştir. ⁶Bu bilgiler ışığında atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri nedenli opere olan olguların immünohistokimyasal olarak OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastalık tanısı ve kanser prognozu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için etik onay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulunun 11/01/2023 tarih ve 2023.01.012 sayılı kararı ile alınmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde, Mayıs 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri (grade1-2-3) tanısı almış ve hastanemizde opere olan olguların hastanemiz patoloji arşivlerinde bulunan parafin blokları retrospektif olarak tarandı. Tanıları doğrulandıktan sonra, inceleme için yetersiz dokuya sahip olan hastalar ile hastanemizde bulunan mevcut parafin bloklarını konsültasyon amaçlı dış merkeze götüren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastanemiz patoloji arşivinde küretaj ve histerektomi materyalleri mevcut olan toplam 79 hasta çalışmaya dahil edildi. 19 hastanın atipili kompleks hiperplazi küretaj materyali, 18 hastanın grade 1 endometrioid tip adenokarsinom küretaj materyali, 13 hastanın grade 2 endometrioid tip adenokarsinom küretaj materyali, 9 hastanın grade 3 endometrioid tip adenokarsinom küretaj ve histerektomi materyali ile kontrol grubu olarak seçilen 20 hastanın (n: 10 premenapoz, n:10 postmenapoz) histerektomi materyali OVGP-1 ekspresyon seviyelerinin IHK olarak değerlendirilmesi amacıyla seçildi. Çalışmaya katılan hastalara ait patoloji arşivinden taranarak çalışmaya uygunluğu bulunan parafin bloklardan 3 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve ekspresyon gücü tayini için immünhistokimyasal boyama yapıldı.

3.3. İmmünhistokimyasal boyanma

İmmünhistokimyasal boyanmada Invitrogen markasına ait 100ul OVGP-1 antikoru kullanıldı. Antikor 1:100 oranında dilüe edilerek hazırlandı ve formalinle sabitlenmiş, parafine gömülmüş dokuya uygulandı. Seçilmiş parafin bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. Etüvde 65 derecede 1 saat deparafinize edildi.

Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immünohistokimya cihazına alındı. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:8'de (CC1) Antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor inkübasyonu 1 saat 40 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen (Ventana Medical Systems) 16 dakika uygulandı. Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medical Systems) 4 dakika uygulandı. Lamlar detarjanlı suyla yıkandı, absolü alkolde 2 kez çalkalandı ve kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Işık mikroskopunda değerlendirmeye hazır hale getirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal değerlendirme

Hazırlanan preparatlar Nikon marka (model ECLIPSE Ci-L 718169) ışık mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. (Nikon marka model ECLIPSE Ci-L 716575)

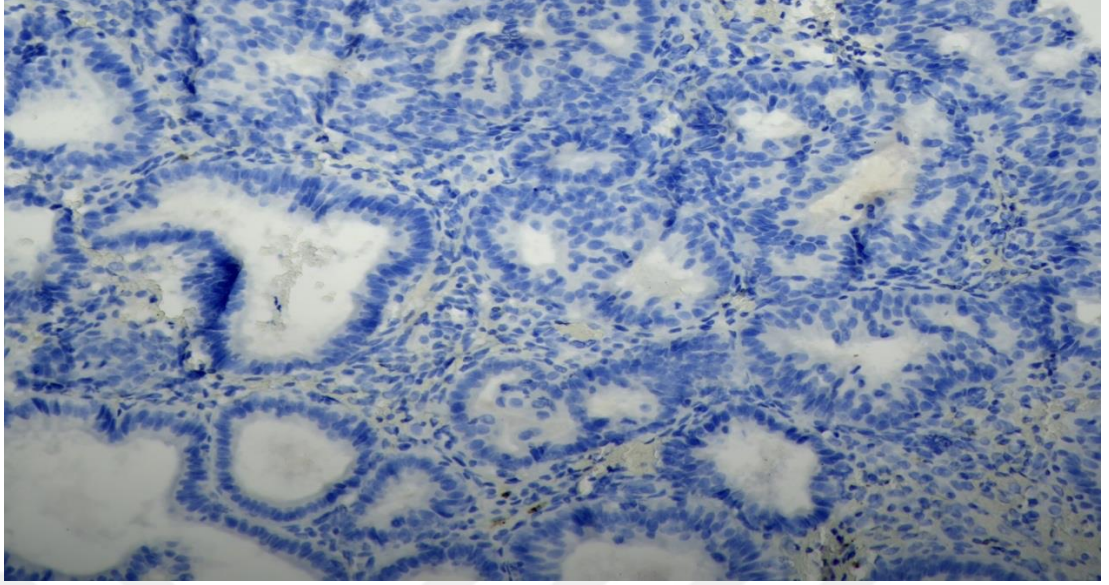
İmmünoreaktivitenin boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi aşağıdaki tablodaki gibi puanlandı.

Tablo 12. İmmünoreaktivitenin Boyanma Yüzdesi

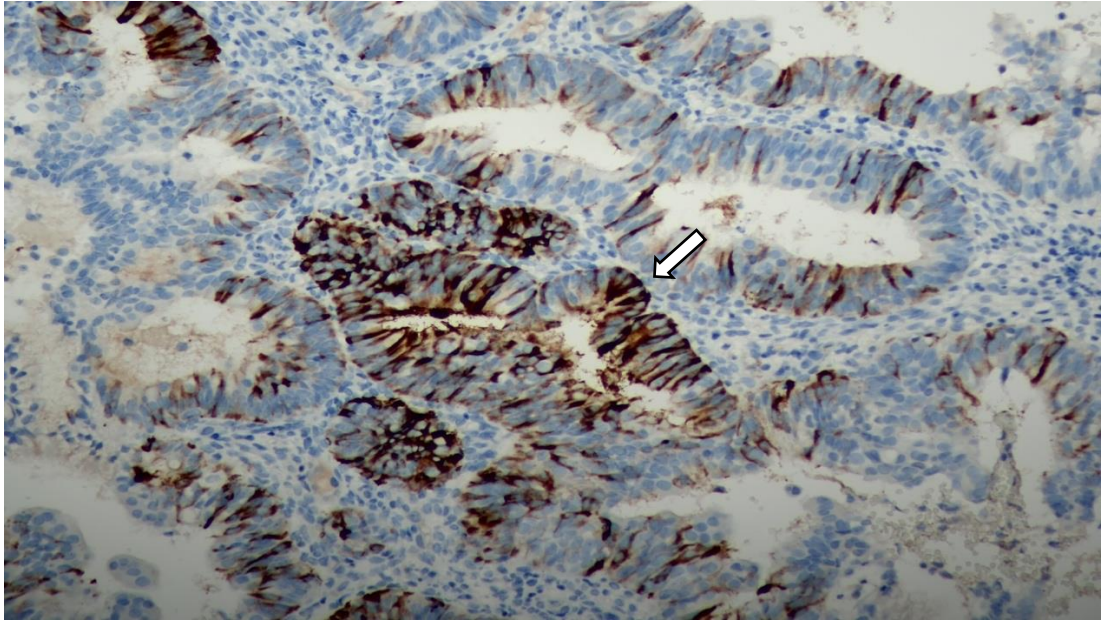
Boyanma Yüzdesi	Skor
Yok / Negatif	0
<%5	1
%5-50	2
>%50	3

Tablo 13. İmmünoreaktivitenin Boyanma Yoğunluğu

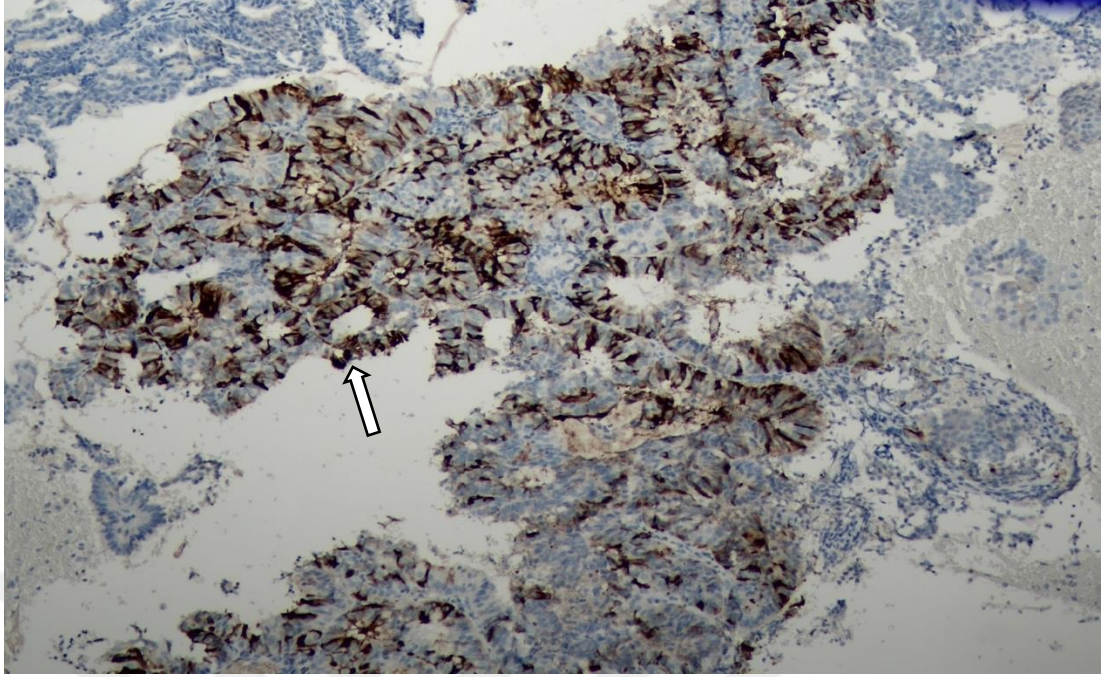
Boyanma Yoğunluğu	Skor
Yok / Negatif	0
Zayıf Derecede	1
Orta Derecede	2
Güçlü Derecede	3



Şekil 1. Atipili hiperplazi odağında OVGP-1 ile negatif immünreaktivite



Şekil 2. FIGO grade 2 endometrioid adenokarsinom odağında orta derecede boyanma (boyalı alanlar ok ile işaretlenmiştir)



Şekil 3. Kompleks atipili hiperplazi odağında kuvvetli boyanma (boyalı alanlar ok ile işaretlenmiştir)

3.5. İstatiksel analiz

İstatistiksel Analiz IBM SPSS Statistics 29 for Mac (Statistical Package for Social Sciences for Mac ver.29, IBM Corp, Armonk, NY) ile yapıldı. Gruplar arası dağılım ve homojenite Kolmogorov-Smirnov testi ve Levene testi ile değerlendirildi. Analize göre çalışma verilerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında non-parametrik test yapılmasına karar verildi. Numerik verilerin kıyaslanması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc analiz için Bonferroni Correction testi kullanıldı. Gruplar arası nominal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Endometriyal örnekleme materyali atipili kompleks hiperplazi olan 19 olgu, grade1 endometrioid tip adenokarsinom olan 18 olgu, grade2 endometrioid tip adenokarsinom olan 13 olgu, grade3 endometrioid tip adenokarsinom olan 9 olgu ve kontrol grubu olarak etiyolojisinde hiperöstrojenizmin yer almadığı benign endikasyonlarla histerektomi olmuş 20 olgu (n:10 premenapozal, n:10 postmenapozal) çalışmaya dahil edildi. Çalışma toplam 79 hasta 6 grup olarak tamamlandı.

1. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların tanımlayıcı özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular değerlendirildiğinde, ortalama±SD (Standart Deviation) yaş 56.45 ± 10.14 (n:79), vücut kitle indeksi ise 32.25 ± 8.32 (n:79) olarak bulundu. Benzer şekilde ortalama±SD gravida değeri 3.37 ± 2.41 (n:79), parite 2.84 ± 2.05 (n:79), abortus 0.53 ± 0.97 (n:79) olarak hesaplandı. Endometriyum kanseri olan hastaların ortalama±SEM (Standart Error of Mean) takip süresi 434.40 ± 39.69 (n:59) gün olarak izlendi. Malignite izlenen olgularda toplanan lenf nodu sayısı ortalama±SD 20.84 ± 19.29 (n:59), tümör çapı ortalaması 41.31 ± 19.36 (n:51), preoperatif CA-125 ortalama±SEM değeri 26.97 ± 7.31 (n:79) olarak hesaplandı. Tablo 14’de tüm hastaların numerik datalarının tanımlayıcı verileri özetlendi.

Tablo 14. Tüm olguların tanımlayıcı verileri

	Hasta sayısı(n)	Ortalama ± SD*/SEM**
Yaş	79	$56.45 \pm 10.14^*$
Vücut kitle indeksi	79	$32.25 \pm 8.32^*$
Gravida	79	$3.37 \pm 2.41^*$
Parite	79	$2.84 \pm 2.05^*$
Abortus	79	$0.53 \pm 0.97^*$
Preop Ca-125	79	$26.97 \pm 7.31^{**}$
Tm çapı, mm	51	$41.31 \pm 19.36^*$
Lenf nodu sayısı	59	$20.84 \pm 19.29^*$
Takip süresi, gün	59	$434.40 \pm 39.69^{**}$

*standart deviation

**standart hata

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların %50.6'sının (n:40) premenopozal dönemde olduğu görüldü. Olguların %57'sinde (n:45) bilinen ek bir hastalık varlığının olduğu ve %20.3'ünde DM (n:16), %35.4'ünde HT (n:28) eşlik ettiği izlendi. Tüm hastalar daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %51.3 (n:40) olduğu görüldü.

Tüm olguların %50.6'sında (n:40) geçirilmiş batın operasyonu öyküsünün olduğu görüldü. Hastaların ilk başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık hastaneye başvuru şikayetinin %57.7 (n:45) ile anormal uterin kanama olduğu izlendi. Tüm hastaların içinde postmenopozal kanama şikayeti ile gelenlerin oranının %17.9 (n:14) olduğu görüldü. Hastaların %12.8'inin (n:10) ise hiçbir şikayetinin olmadığı izlendi. Sigara kullanım öyküsüne bakıldığında tüm hastaların %98.7'sinin (n:78) sigara kullanmadığı görüldü.

Tablo 15. Tüm olgularda klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)	PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)
Menopoz durumu		Geçirilmiş batın operasyonu	
Premenopozal	%50.6 (40)	Yok	%49.4 (39)
Postmenopozal	%49.4 (39)	Var	%50.6 (40)
Ek hastalık varlığı		Semptom durumu	
Yok	%43 (34)	Asemptomatik	%12.8 (10)
Var	%57 (45)	Anormal Uterin Kanama	%57.7 (45)
Diabetes Mellitus		Postmenopozal Kanama	%17.9 (14)
Yok	%79.7 (63)	Endometriyal Kalınlık Artışı	%10.3 (8)
Var	%20.3 (16)	Diğer	%1.3 (1)
Hipertansiyon		Sigara	
Yok	%64.6 (51)	Yok	%98.7 (78)
Var	%35.4 (28)	Var	%1.3 (1)
Doğum şekli			
Nullipar	%51.3 (40)		
NSD ve / veya CS	%48.7 (38)		

Tüm hastaların preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %54.4'ü (n:43) benign, %8.9'u (n:7) AGUS, %3.8'i (n:3) AGC, %6.3'ü (n:5) ASCUS, %2.5'i (n:2) LSIL, %1.3'ü (n:1) ASC-H olduğu görüldü. %22.8 (n:18) kadar olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %67.1 (n:53) olgu HPV DNA negatifken, %2.5 (n:2) olgu HPV DNA pozitif olduğu görüldü. Diğer %30.4 (n:24) olgunun preoperatif HPV DNA sonucunun bilinmediği izlendi. HPV DNA pozitifliği saptanan olguların güncel kılavuzlara göre uygun servikal değerlendirmeleri preoperatif olarak yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların operasyon şekline göre değerlendirilmesinde %35.4'üne (n:28) laparoskopik cerrahi yapıldığı görüldü. Operasyon sonrası nihai patoloji sonuçları; %65.8 (n:52) endometrioid tip adenokarsinom, %8.9 (n:7) atipili kompleks hiperplazi, %25.3 (n:20) benign olarak raporlandığı izlendi.

Tüm malign olgular değerlendirildiğinde, %6.8'ine (n:4) sentinel lenf nodu örnekleme %25.4'ünde (n:15) pelvik lenf nodu örnekleme, %44.1'inde (n:26) ise pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı izlendi. Malign olguların %32.2'sinde (n:19) omentektomi yapılırken, sadece %3.4'ünde (n:2) apendektomi yapıldığı görüldü.

Tablo 16. Tüm olgularda klinik özelliklerin değerlendirilmesi-2

PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)	PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)
Smear		Evre	
Yok	%22.8 (18)	AKH	%11.9 (7)
Benign	%54.4 (43)	Evre 1	%72.9 (43)
AGUS	%8.9 (7)	Evre 2	%10.2 (6)
AGC	%3.8 (3)	Evre 3	%3.4 (2)
ASCUS	%6.3 (5)	Evre 4	%1.7 (1)
LSIL	%2.5 (2)	Lenf Nodu	
ASC-H	%1.3 (1)	Yok	%23.7 (14)
HPV DNA		Sentinel	%6.8 (4)
Yok	%30.4 (24)	Pelvik	%25.4 (15)
Negatif	%67.1 (53)	Pelvik ve Paraaortik	%44.1 (26)
Pozitif	%2.5 (2)	Omentektomi	
Laparoskopi		Yok	%67.8 (40)
Yok	%64.6 (51)	Var	%32.2 (19)
Var	%35.4 (28)	Apendektomi	
		Yok	%96.6 (57)
		Var	%3.4 (2)

Tüm malign olguların %27.1'inin (n:16) adjuvan KT, %62.7'sinin (n:37) ise adjuvan RT aldığı izlendi. Olguların %33.9'unda (n:20) myometriyal invazyonun >%50 üzerinde olduğu görülürken, %5.1'inde (n:3) serozal tutulum, %35.6'sında (n:21) alt segment tutulumu, %11.9'unda (n:7) servikal stromal tutulum, %3.4'ünde (n:2) adneksiyel tutulum, %27.1'inde (n:16) lenfovaasküler stromal invazyon varlığı izlendi. Batın periton sitolojisi alınan olguların (%67.8, n:40) incelemesinde ise sadece %3.4'ünde (n:2) malign sonuç tespit edildi.

Tablo 17. Tüm olgularda prognostik parametrelerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)	PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)
Nükleer Grade		Adneksiyal Tutulum	
AKH	%11.9 (7)	Yok	%96.6 (57)
Grade 1	%8.5 (5)	Var	%3.4 (2)
Grade 2	%55.9 (33)	LVSI	
Grade 3	%23.7 (14)	Yok	%72.9 (43)
Myometriyal İnvazyon		Var	%27.1 (16)
AKH	%11.9 (7)	Periton Sitolojisi	
< %50	%54.2 (32)	Yok	%32.2 (19)
> %50	%33.9 (20)	Benign	%64.4 (38)
Seroza Tutulumu		Malign	%3.4 (2)
Yok	%94.9 (56)	Adjuvan KT	
Var	%5.1 (3)	Yok	%72.9 (43)
Alt Segment Tutulumu		Var	%27.1 (16)
Yok	%64.4 (38)	Adjuvan RT	
Var	%35.6 (21)	Yok	%37.3 (22)
Servikal Stromal Tutulum		Var	%62.7 (37)
Yok	%88.1 (52)		
Var	%11.9 (7)		

Tüm malign olgular endometriyal doku örneklerindeki rutin immünohistokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde, %52.5'inin (n:31) ER kuvvetli boyandığı, %18.6'sının (n:11) boyanmadığı, %13.6'sının (n:8) ise zayıf boyandığı görüldü. %50.8'inin (n:30) PR kuvvetli boyandığı, %28.8'inin (n:17) boyanmadığı ve %11.9'unun (n:7) da zayıf boyandığı izlendi. Tüm malign olguların %52.5'inin (n:31) vimentin boyandığı, %98.3'ünde (n:58) PAX2 kaybının olmadığı, %71.2'sinin (n:42) PAX8 negatif olduğu görüldü. %67.8'inde (n:40) P16 yamasal

pozitifliği izlenirken, %55.9’unda (n:33) P53 wild tipe, %1.7’sinde (n:1) mutant tipe rastlandı. %79.7’si (n:47) CK7 negatif, %79.7’si (n:47) beta katenin negatif, %89.8’i (n:53) P40 negatif, %93.2’si (n:55) CEA negatif olduğu görüldü.

Tüm malign olguların %18.6’sında (n:11) MLH1 ekspresyon kaybı, %22’sinde (n:13) PMS2 ekspresyon kaybı, %3.4’ünde (n:2) MSH2 ekspresyon kaybı, %3.4’ünde de (n:2) MSH6 ekspresyon kaybı izlendi.

Malign olguların ortalama±SEM takip süresi 434.40±39.69 (n:59) gün kadar süreçte, %3.4’ünde (n:2) vajen cuffında nüks bulgusuna rastlandı. Her iki olgunun kemoradyoterapi aldığı izlendi.

Tablo 18. Tüm olgularda endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları

PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)	PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)
ER		CK-7	
Yok	%18.6 (11)	Yok	%79.7 (47)
Zayıf	%13.6 (8)	Fokal	%5.1 (3)
Orta	%15.3 (9)	Pozitif	%15.3 (9)
Kuvvetli	%52.5 (31)	Beta Katenin	
PR		Yok	%79.7 (47)
Yok	%28.8 (17)	Var	%20.3 (12)
Zayıf	%11.9 (7)	P40	
Orta	%8.5 (5)	Yok	%89.8 (53)
Kuvvetli	%50.8 (30)	Var	%10.2 (6)
Vimentin		CEA	
Yok	%47.5 (28)	Yok	%93.2 (55)
Var	%52.5 (31)	Var	%6.8 (4)
PAX-2 Kaybı		MLH 1 Kaybı	
Yok	%98.3 (58)	Yok	%81.4 (48)
Var	%1.7 (1)	Var	%18.6 (11)
PAX-8		PMS 2 Kaybı	
Yok	%71.2 (42)	Yok	%78 (46)
Var	%28.8 (17)	Var	%22 (13)
P16 Yamasal		MSH 2 Kaybı	
Yok	%30.5 (18)	Yok	%96.6 (57)
Var	%69.5 (41)	Var	%3.4 (2)
P53		MSH 6 Kaybı	
Yok	%28.8 (17)	Yok	%96.6 (57)
Fokal	%13.6 (8)	Var	%3.4 (2)
Wild Tip	%55.9 (33)		
Mutant Tip	%1.7 (1)		

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %45.6'sının (n:36) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı izlenirken, %39.2'sinin (n:31) <%5 alanda, %12.7'sinin (n:10) %5-50 alanda, %2.5'inin (n:2) >%50 ve fazlası alanda boyandığı görüldü. OVGP-1 ekspresyon gücüne göre tüm hastalar değerlendirildiğinde %45.6'sının (n:36) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı görülürken, %5.1'inin (n:4) orta düzeyde, %49.4'ünün (n:39) ise güçlü boyandığı izlendi.

Tablo 19. Tüm olgularda OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)	PARAMETRELER	Tüm Olgular (n=79)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%45.6 (36)	Yok	%45.6 (36)
< %5	%39.2 (31)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%12.7 (10)	Orta	%5.1 (4)
> %50	%2.5 (2)	Güçlü	%49.4 (39)

2) Çalışmaya dahil edilen olguların gruplara göre kendi içerisinde değerlendirilmesi

a) Atipili Kompleks Hiperplazi Grubu (Grup 1)

Bu grupta; ortalama $\pm$ SD yaş değeri 52.21 $\pm$ 8.45 (n:19), ortalama $\pm$ SD vücut kitle indeksi 34.63 $\pm$ 11.61(n:19) olarak bulundu. Ortalama $\pm$ SD gravida değeri 3.53 $\pm$ 2.43 (n:19), parite değeri 2.95 $\pm$ 1.81 (n:19), abortus değeri ise 0.58 $\pm$ 1.42 (n:19) olarak hesaplandı. Ortalama $\pm$ SEM takip süresi 296.88 $\pm$ 68.11 (n:19) gün, toplanan lenf nodu sayısı ortalama $\pm$ SD 10.63 $\pm$ 16.17 (n:19), tümör çapı ortalaması 27.45 $\pm$ 16.37 (n:11) olarak izlendi. Preoperatif CA-125 ortalama $\pm$ SEM değeri 44.31 $\pm$ 26.83 (n:19) olduğu görüldü.

Tablo 20. Grup 1 olguların tanımlayıcı verileri

Atipili Kompleks Hiperplazi (n=19)	
Yaş	52.21 ± 8.45
VKİ	34.63 ± 11.61
Gravida	3.53 ± 2.43
Parite	2.95 ± 1.81
Abortus	0.58 ± 1.42
Preop Ca125	44.31 ± 26.83*
Tm çapı, mm	27.45 ± 16.37
Lenf Nodu Sayısı	10.63 ± 3.71*
Takip Süresi, gün	360.31 ± 68.11*

Grup 1 olguların %57.9'unun (n:11) premenopozal dönemde olduğu görüldü. Olguların %31.6'sında (n:6) bilinen ek hastalık varlığı ve %21'inde (n:4) HT veya DM eşlik ettiği izlendi. Daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının bu grupta %15.8 (n:3) olduğu görüldü.

Olguların %36.8'inde (n:7) geçirilmiş batın operasyonu öyküsünün olduğu izlendi. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık hastaneye başvuru şikayetinin %47.4 (n:9) ile postmenopozal kanama olduğu, anormal uterus kanama ile gelen hastaların oranının %36.8 (n:7), endometriyal kalınlık artışı olanların oranının %5.3 (n:1) ve diğer sebeplerle başvuranların oranının %5.3 (n:1) olduğu görüldü. Olguların %5.3'ünün (n:1) ise hiçbir şikayetinin olmadığı görüldü. Sigara kullanım oranına bakıldığında, Grup 1 olguların tamamının (%100, n:19) sigara kullanmadığı izlendi.

Preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %73.7'sinin (n:14) benign, %5.3'ünün (n:1) AGUS, %5.3'ünün (n:1) ASCUS, %5.3'ünün (n:1) LSIL, %5.3'ünün (n:1) ASC-H olduğu görüldü. %5.3 (n:1) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %78.9 (n:15) hasta HPV DNA negatifken, %5.3 (n:1) olgunun HPV DNA pozitif olduğu izlendi. Diğer %15.8 (n:3) olguda preoperatif HPV DNA sonucu bilinmediği görüldü. HPV DNA pozitifliği saptanan olguların güncel kılavuzlara göre uygun servikal değerlendirmeleri preoperatif olarak yapıldı.

Operasyon şekline göre değerlendirilmesinde, olguların %63.2'sinin (n:12) laparoskopik cerrahi yapıldığı görüldü. Olguların operasyon sonrası nihai patoloji sonuçlarının; %36.8 (n:7) atipili kompleks hiperplazi, %63.2 (n:12) endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlendi. Endometrioid tip adenokarsinom olan olgular evrelerine göre incelendiğinde; %57.9'unun (n:11) evre 1, %5.3'ünün (n:1) ise evre 4 olduğu görüldü. Nükleer derecelendirmeye göre incelendiğinde ise olguların %36.8'inin (n:7) atipili kompleks hiperplazi, %15.8'inin (n:3) grade 1, %42.1'inin (n:8) grade 2, %5.3'ünün (n:1) grade 3 olduğu izlendi. Upgrading oranının %63.2 (n:12) olduğu görüldü.

Tablo 21. Grup 1 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)
Menopoz durumu		Sigara	
Premenopozal	%57.9 (11)	Yok	%100 (19)
Postmenopozal	%42.1 (8)	Var	%0 (0)
Ek hastalık varlığı		Smear	
Yok	%68.4 (13)	Yok	%5.3 (1)
Var	%31.6 (6)	Benign	%73.7 (14)
Diabetes Mellitus		AGUS	%5.3 (1)
Yok	%89.5 (17)	AGC	%0 (0)
Var	%10.5 (2)	ASCUS	%5.3 (1)
Hipertansiyon		LSIL	%5.3 (1)
Yok	%89.5 (17)	ASC-H	%5.3 (1)
Var	%10.5 (2)	HPV DNA	
Geçirilmiş batin operasyonu		Yok	%15.8 (3)
Yok	%63.2 (12)	Negatif	%78.9 (15)
Var	%36.8 (7)	Pozitif	%5.3 (1)
Doğum şekli		Evre*	
Nullipar	%15.8 (3)	AKH	%36.8 (7)
NSD ve / veya CS	%84.2 (16)	Evre 1	%57.9 (11)
Semptom durumu		Evre 2	%0 (0)
Aseptomatik	%5.3 (1)	Evre 3	%0 (0)
Anormal Uterin Kanama	%36.8 (7)	Evre 4	%5.3 (1)
Postmenopozal Kanama	%47.4 (9)		
Endometriyal Kalınlık Artışı	%5.3 (1)		
Diğer	%5.3 (1)		

*nihai patolojide malign tanı alan olgularda

Grup 1 olguların %21.1'ine (n:4) pelvik lenf nodu örnekleme, %15.8'ine (n:3) pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı görüldü. %63.2'sine (n:12) ise lenf nodu örnekleme yapılmadığı izlendi. Olguların %21.1'inde (n:4) omentektomi yapıldığı görülürken, olguların sadece %5.3'ünde (n:1) apendektomi yapıldığı izlendi.

Olguların %10.5'inin (n:2) adjuvan KT, %26.3'ünün (n:5) adjuvan RT aldığı görüldü. Olguların %15.8'inde (n:3) myometriyal invazyon >%50 üzerinde olduğu görülürken, %5.3'ünde (n:1) serozal tutulum, %10.5'inde (n:2) alt segment tutulumu, %5.3'ünde (n:1) servikal stromal tutulum, %5.3'ünde (n:1) adneksiyel tutulum, %10.5'inde (n:2) lenfovaasküler stromal invazyon varlığı izlendi. Batın periton sitolojisi alınan olguların (%68.5, n:13) incelemesinde ise sadece %5.3'ünde (n:1) malign sonuç izlendi.

Tablo 22. Grup 1 Olgularında Cerrahi Parametrelerin ve Prognostik Faktörlerin Gösterilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)
Laparoskopi		Seroza Tutulumu	
Yok	%36.8 (7)	Yok	%94.7 (18)
Var	%63.2 (12)	Var	%5.3 (1)
Lenf Nodu		Alt Segment Tutulumu	
Yok	%63.2 (12)	Yok	%89.5 (17)
Sentinel	%0 (0)	Var	%10.5 (2)
Pelvik	%21.1 (4)	Servikal Stromal Tutulum	
Pelvik ve Paraaortik	%15.8 (3)	Yok	%94.7 (18)
Omentektomi		Var	%5.3 (1)
Yok	%78.9 (15)	Adneksiyel Tutulum	
Var	%21.1 (4)	Yok	%94.7 (18)
Apendektomi		Var	%5.3 (1)
Yok	%94.7 (18)	LVSI	
Var	%5.3 (1)	Yok	%89.5 (17)
Nükleer Grade		Var	%10.5 (2)
AKH	%36.8 (7)	Periton Sitolojisi	
Grade 1	%15.8 (3)	Yok	%31.6 (6)
Grade 2	%42.1 (8)	Benign	%63.2 (12)
Grade 3	%5.3 (1)	Malign	%5.3 (1)
Myometriyal İnvazyon		Adjuvan KT	
AKH	%36.8 (7)	Yok	%89.5 (17)
< %50	%47.4 (9)	Var	%10.5 (2)
> %50	%15.8 (3)	Adjuvan RT	
		Yok	%73.7 (14)
		Var	%26.3 (5)

Endometriyal doku örneklerindeki rutin immünohistokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde %42.1'inin (n:8) ER kuvvetli boyandığı, %42.1'inin (n:8) boyanmadığı, %15.8'inin (n:3) ise orta derecede boyandığı görüldü. %36.8'inin (n:7) PR kuvvetli boyandığı, %52.6'sının (n:10) boyanmadığı ve %10.5'inin (n:2) de orta derecede boyandığı görüldü. Olguların %36.8'inin (n:7) vimentin boyandığı, %94.7'sinde (n:18) PAX2 kaybının olmadığı, %84.2'sinin (n:16) PAX8 negatif olduğu izlendi. %52.6'sında (n:10) P16 yamasal pozitifliği izlenirken, %36.8'inde (n:7) P53 wild tipe rastlanmadı. %89.5'i (n:17) CK7 negatif, %94.7'si (n:18) beta katenin negatif, %94.7'si (n:18) P40 negatif, %94.7'si (n:18) CEA negatif olduğu görüldü.

Grup 1 olguların %5.3'ünde (n:1) MLH1 ekspresyon kaybı, %5.3'ünde (n:1) PMS2 ekspresyon kaybı olduğu, MSH2 ve MSH6 ekspresyon kaybının ise bu grupta olmadığı izlendi.

Tablo 23. Grup 1 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)
ER		CK-7	
Yok	%42.1 (8)	Yok	%89.5 (17)
Zayıf	%0 (0)	Fokal	%5.3 (1)
Orta	%15.8 (3)	Pozitif	%5.3 (1)
Kuvvetli	%42.1 (8)		
PR		Beta Katenin	
Yok	%52.6 (10)	Yok	%94.7 (18)
Zayıf	%0 (0)	Var	%5.3 (1)
Orta	%10.5 (2)		
Kuvvetli	%36.8 (7)	P40	
Vimentin		Yok	%94.7 (18)
Yok	%63.2 (12)	Var	%5.3 (1)
Var	%36.8 (7)	CEA	
PAX-2 Kaybı		Yok	%94.7 (18)
Yok	%94.7 (18)	Var	%5.3 (1)
Var	%5.3 (1)	MLH 1 Kaybı	
PAX-8		Yok	%94.7 (18)
Yok	%84.2 (16)	Var	%5.3 (1)
Var	%15.8 (3)	PMS 2 Kaybı	
P16 Yamasal		Yok	%94.7 (18)
Yok	%47.4 (9)	Var	%5.3 (1)
Var	%52.6 (10)	MSH 2 Kaybı	
P53		Yok	%100 (19)
Yok	%52.6 (10)	Var	%0 (0)
Fokal	%10.5 (2)	MSH 6 Kaybı	
Wild Tip	%36.8 (7)	Yok	%100 (19)
Mutant Tip	%0 (0)	Var	%0 (0)

Grup 1 olguların OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %52.6'sının (n:10) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %31.6'sının (n:6) <%5 alanda, %10.5'inin (n:2) %5-50 alanda, %5.3'ünün (n:1) >%50 ve fazlası alanda boyandığı görüldü. OVGP-1 ekspresyon gücüne göre Grup 1 olgular değerlendirildiğinde ise %52.6'sının (n:10) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı görülürken, %5.3'ünün (n:1) orta düzeyde, %42.1'inin (n:8) ise güçlü boyandığı izlendi.

Olgular; histerektomi materyalindeki nihai patolojilerine göre; atipili kompleks hiperplazi ve malign olarak tekrar iki grupta incelendiğinde, sonucu atipili kompleks hiperplazi olan 7 olgunun OVGP-1 ekspresyon düzeyi değerlendirilmesinde %57.2 (n:4) olguda immünohistokimyasal olarak boyanma görülmezken, %28.5'inde (n:2) <%5 alanda, %14.3'ünde (n:1) %5-50 arası alanda boyanma olduğu görüldü. Sonucu malign olan 12 hastanın ise, %50'sinde (n:6) immünohistokimyasal olarak boyanma görülmezken, %33.4'ünde (n:4) <%5 alanda, %8.3'ünde (n:1) %5-50 arası alanda, %8.3'ünde (n:1) >%50 alanda boyanma olduğu görüldü. OVGP-1 ekspresyon gücü açısından değerlendirmede; atipili kompleks hiperplazi olan 7 olgunun, %57.2'sinde (n:4) immünohistokimyasal olarak boyanma görülmezken, %42.8'inde (n:3) güçlü boyanma olduğu görüldü. Sonucu malign olan 12 olgunun, %50'sinde (n:6) immünohistokimyasal olarak boyanma görülmezken, %8.3'ünde (n:1) orta şiddette ve %41.7'sinde (n:5) güçlü boyanma görüldü.

Bu olgular histerektomi sonucu elde edilen nihai patoloji sonuçları baz alınarak; olgular AKH ve endometrioid tip adenokarsinom olarak iki grupta tekrar değerlendirildiğinde, küretaj materyalinde saptanan OVGP-1 ekspresyon derecesi ve ekspresyon gücünde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 24. Grup 1 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%52.6 (10)	Yok	%52.6 (10)
< %5	%31.6 (6)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%10.5 (2)	Orta	%5.3 (1)
> %50	%5.3 (1)	Güçlü	%42.1 (8)

b) Grade 1 Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri Grubu (Grup 2)

Bu grupta; ortalama yaşı 60.66 ± 9.13 (n:18), vücut kitle indeksinin ortalaması ise 33.27 ± 5.91 (n:18) olarak bulundu. Ortalama gravida değeri 3.44 ± 2.17 (n:18), ortalama parite değeri 3 ± 1.87 (n:18), ortalama abortus değeri ise 0.44 ± 0.78 (n:18) olarak hesaplandı. Ortalama $\pm$ SEM takip süresi 374.05 ± 66.02 (n:18) gün olarak izlendi. Grup 2 olguların toplanan lenf nodu sayısı ortalama $\pm$ SD 19.77 ± 13.44 (n:18), tümör çapı ortalaması 42.27 ± 17.52 (n:18) olarak izlendi. Preoperatif CA-125 ortalama $\pm$ SEM değeri 20.33 ± 4.90 (n:18) olduğu görüldü.

Tablo 25. Grup 2 olguların tanımlayıcı verileri

Grade 1 Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri (n=18)	
Yaş	60.66 ± 9.13
VKİ	33.27 ± 5.91
Gravida	3.44 ± 2.17
Parite	3 ± 1.87
Abortus	0.44 ± 0.78
Preop Ca125	$20.33 \pm 4.90^*$
Tm çapı, mm	42.27 ± 17.52
Lenf Nodu Sayısı	$19.77 \pm 3.17^*$
Takip Süresi, gün	$374.05 \pm 66.02^*$

Olguların %88.9'unun (n:16) postmenopozal dönemde olduğu görüldü. %72.2'sinde (n:13) bilinen ek hastalık varlığı ve %27.8'inde (n:5) DM ve %61.1'inde (n:11) HT eşlik ettiği izlendi. Grup 2 olgular daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %72.2 olduğu görüldü.

Olguların %66.7'sinde (n:12) geçirilmiş batin operasyonu öyküsünün varlığı tespit edildi. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık hastaneye başvuru şikayetinin %83.3 (n:15) ile anormal uterin kanama olduğu, postmenopozal kanama ile başvuranların oranının %11.1 (n:2), hiçbir semptomu olmayanların oranının ise %5.6 (n:1) olduğu izlendi. Sigara kullanım oranına bakıldığında tamamının (%100, n:18) sigara kullanmadığı görüldü.

Preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %27.8'inin (n:5) benign, %5.6'sının (n:1) AGUS, %11.1'inin (n:2) AGC, %11.1'inin (n:2) ASCUS, %5.6'sının (n:1) LSIL olduğu görüldü. %38.9 (n:7) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %55.6 (n:10) hasta HPV DNA negatifken, diğer %44.4 (n:8) hastada preoperatif HPV DNA sonucu bilinmediği görüldü.

Operasyon şekline göre değerlendirildiğinde olguların %55.6'sına (n:10) laparoskopik cerrahi yapıldığı görüldü. Olguların operasyon sonrası nihai patoloji sonuçları; %100 (n:18) endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlendi. Endometrioid tip adenokarsinom olan olgular evrelerine göre incelendiğinde; %83.3'ünün (n:15) evre 1, %5.6'sının (n:1) evre 2, %11.1'inin (n:2) evre 3 olduğu görüldü. Nükleer derecelendirmeye göre incelendiğinde ise olguların %5.6'sının (n:1) grade 1, %83.3'ünün (n:15) grade 2, %11.1'inin (n:2) grade 3 olduğu görüldü. Upgrading oranının %94.4 (n:17) olduğu izlendi.

Tablo 26. Grup 2 olgularında klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)	PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)
Menopoz durumu		Sigara	
Premenopozal	%11.1 (2)	Yok	%100 (18)
Postmenopozal	%88.9 (16)	Var	%0 (0)
Ek hastalık varlığı		Smear	
Yok	%27.8 (5)	Yok	%38.9 (7)
Var	%72.2 (13)	Benign	%27.8 (5)
Diabetes Mellitus		AGUS	%5.6 (1)
Yok	%72.2 (13)	AGC	%11.1 (2)
Var	%27.8 (5)	ASCUS	%11.1 (2)
Hipertansiyon		LSIL	%5.6 (1)
Yok	%38.9 (7)	ASC-H	%0 (0)
Var	%61.1 (11)	HPV DNA	
Geçirilmiş batin operasyonu		Yok	%44.4 (8)
Yok	%33.3 (6)	Negatif	%55.6 (10)
Var	%66.7 (12)	Pozitif	%0 (0)
Doğum şekli		Evre	
Nullipar	%72.2 (13)	Evre 1	%83.3 (15)
NSD ve / veya CS	%27.8 (5)	Evre 2	%5.6 (1)
Semptom durumu		Evre 3	%11.1 (2)
Aseptomatik	%5.6 (1)	Evre 4	%0 (0)
Anormal Uterin Kanama	%83.3 (15)		
Postmenopozal Kanama	%11.1 (2)		
Endometriyal Kalınlık Artışı	%0 (0)		
Diğer	%0 (0)		

Olguların %22.2'sine (n:4) sentinel lenf nodu örnekleme, %22.2'sine (n:4) pelvik lenf nodu örnekleme, %50'sine (n:9) pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı, %5.6'sına (n:1) ise lenf nodu örnekleme yapılmadığı izlendi. Olguların %33.3'ünde (n:6) omentektomi yapıldığı, %100'ünde (n:18) ise apendektomi yapılmadığı izlendi.

Olguların %38.9'unun (n:7) adjuvan KT, %72.2'sinin (n:13) adjuvan RT aldığı görüldü. Olguların %44.4'ünde (n:8) myometriyal invazyon >%50 üzerinde olduğu görülürken, %5.6'sında (n:1) serozal tutulum, %33.3'ünde (n:6) alt segment tutulumu, %11.1'inde (n:2) servikal stromal tutulum, %5.6'sında (n:1) adneksiyel tutulum, %50'sinde (n:9) lenfovaasküler stromal invazyon varlığı izlendi. Batın periton sitolojisi alınan hastaların (%55.6, n:10) incelemesinde ise sadece %5.6'sında (n:1) malign sonuç izlendi.

Tablo 27. Grup 2 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi

PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)		PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)	
Laparoskopi			Seroza Tutulumu		
	Yok	%44.4 (8)		Yok	%94.4 (17)
	Var	%55.6 (10)		Var	%5.6 (1)
Lenf Nodu			Alt Segment Tutulumu		
	Yok	%5.6 (1)		Yok	%66.7 (12)
	Sentinel	%22.2 (4)		Var	%33.3 (6)
	Pelvik	%22.2 (4)	Servikal Stromal Tutulum		
	Pelvik ve Paraaortik	%50 (9)		Yok	%88.9 (16)
Omentektomi				Var	%11.1 (2)
	Yok	%66.7 (12)	Adneksiyel Tutulum		
	Var	%33.3 (6)		Yok	%94.4 (17)
Apendektomi				Var	%5.6 (1)
	Yok	%100 (18)	LVSI		
	Var	%0 (0)		Yok	%50 (9)
Nükleer Grade				Var	%50 (9)
	AKH	%0 (0)	Periton Sitolojisi		
	Grade 1	%5.6 (1)		Yok	%44.4 (8)
	Grade 2	%83.3 (15)		Benign	%50 (9)
	Grade 3	%11.1 (2)		Malign	%5.6 (1)
Myometriyal İnvazyon			Adjuvan KT		
	AKH	%0 (0)		Yok	%61.1 (11)
	< %50	%55.6 (10)		Var	%38.9 (7)
	> %50	%44.4 (8)	Adjuvan RT		
				Yok	%27.8 (5)
				Var	%72.2 (13)

Olgular endometriyal doku örneklerindeki rutin immünohistokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde %77.8'sinin (n:14) ER kuvvetli boyandığı, %5.6'sının (n:1) boyanmadığı, %11.1'inin (n:2) orta derecede, %5.6'sının (n:1) da zayıf derecede boyandığı görüldü. %61.1'inin (n:11) PR kuvvetli boyandığı, %22.2'sinin (n:4) boyanmadığı ve %11.1'inin (n:2) de orta derecede, %5.6'sının (n:1) da zayıf derecede boyandığı görüldü. Olguların %61.1'inin (n:11) vimentin boyandığı, %100'ünde (n:18) PAX2 kaybının olmadığı, %61.1'inin (n:11) PAX8 negatif olduğu izlendi. %88.9'unda (n:16) P16 yamasal pozitifliği izlenirken, %61.1'inde (n:11) P53 wild tipe rastlandı. %72.2'sinde (n:13) CK7 negatif, %66.7'sinde (n:12) beta katenin negatif, %83.3'ü (n:15) P40 negatif, %83.3'ü (n:15) CEA negatif olduğu izlendi.

Grup 2 olguların %16.7'sinde (n:3) MLH1 ekspresyon kaybı, %16.7'sinde (n:3) PMS2 ekspresyon kaybı, %5.6'sında (n:1) MSH2 ekspresyon kaybı, %5.6'sında da (n:1) MSH6 ekspresyon kaybı izlendi.

Ortalama±SEM takip süresi 280.11±66.02 (n:18) gün kadar olan süreçte olguların %5.6 (n:1) olguda vajen cuffında nüks bulgusuna rastlandı. Olgunun kemoradyoterapi aldığı görüldü.

Tablo 28. Grup 2 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları

PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)	PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)
ER		CK-7	
Yok	%5.6 (1)	Yok	%72.2 (13)
Zayıf	%5.6 (1)	Fokal	%0 (0)
Orta	%11.1 (2)	Pozitif	%27.8 (5)
Kuvvetli	%77.8 (14)		
PR		Beta Katenin	
Yok	%22.2 (4)	Yok	%66.7 (12)
Zayıf	%5.6 (1)	Var	%33.3 (6)
Orta	%11.1 (2)		
Kuvvetli	%61.1 (11)	P40	
Vimentin		Yok	%83.3 (15)
Yok	%38.9 (7)	Var	%16.7 (3)
Var	%61.1 (11)		
PAX-2 Kaybı		CEA	
Yok	%100 (18)	Yok	%83.3 (15)
Var	%0 (0)	Var	%16.7 (3)
PAX-8		MLH 1 Kaybı	
Yok	%61.1 (11)	Yok	%83.3 (15)
Var	%38.9 (7)	Var	%16.7 (3)
P16 Yamasal		PMS 2 Kaybı	
Yok	%11.1 (2)	Yok	%83.3 (15)
Var	%88.9 (16)	Var	%16.7 (3)
P53		MSH 2 Kaybı	
Yok	%22.2 (4)	Yok	%94.4 (17)
Fokal	%16.7 (3)	Var	%5.6 (1)
Wild Tip	%61.1 (11)		
Mutant Tip	%0 (0)	MSH 6 Kaybı	
		Yok	%94.4 (17)
		Var	%5.6 (1)

Grup 2 olguların OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %27.8'inin de (n:5) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı izlenirken, %44.4'ünün (n:8) <%5 alanda, %22.2'sinin (n:4) %5-50 alanda, %5.6'sının (n:1) >%50 ve fazlası alanda boyandığı görüldü. OVGP-1 ekspresyon gücüne göre değerlendirildiğinde ise %27.8'inin (n:5) OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %16.7'sinin (n:3) orta düzeyde, %55.6'sının (n:10) ise güçlü boyandığı izlendi.

Tablo 29. Grup 2 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)	PARAMETRELER	Grup 2 (n=18)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%27.8 (5)	Yok	%27.8 (5)
< %5	%44.4 (8)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%22.2 (4)	Orta	%16.7 (3)
> %50	%5.6 (1)	Güçlü	%55.6 (10)

c) Grade 2 endometrioid tip endometriyum kanseri (Grup 3)

Bu grupta; ortalama yaş değeri 61.46 ± 11.35 (n:13), vücut kitle indeksinin ortalaması ise 34.23 ± 8.22 (n:13) olarak bulundu. Ortalama gravida değeri 2.54 ± 2.29 (n:13), ortalama parite değeri 2.38 ± 2.10 (n:13), ortalama abortus değeri ise 0.15 ± 0.37 (n:13) hesaplandı. Ortalama±SEM takip süresi 498.69 ± 96.25 (n:13) gün olarak izlendi. Toplanan lenf nodu sayısı ortalama±SD 27.07 ± 18.36 (n:13), tümör çapı ortalaması 44.92 ± 20.27 (n:13) olduğu hesaplandı. Preoperatif CA-125 ortalama±SEM değeri 48.00 ± 17.22 (n:13) olduğu görüldü.

Tablo 30. Grup 3 olguların tanımlayıcı verileri

Grade 2 Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri (n=13)	
Yaş	61.46 ± 11.35
VKİ	34.23 ± 8.22
Gravida	2.54 ± 2.29
Parite	2.38 ± 2.10
Abortus	0.15 ± 0.37
Preop Ca125	$48 \pm 17.22^*$
Tm çapı, mm	44.92 ± 20.27
Lenf Nodu Sayısı	$27.07 \pm 5.09^*$
Takip Süresi, gün	$498.69 \pm 96.25^*$

Olguların %84.6'sı (n:11) postmenopozal dönemde olduğu görüldü. %61.5'inde (n:8) bilinen ek hastalık varlığı ve %23.1'inde (n:3) DM ve %38.5'inde (n:5) HT eşlik ettiği görüldü. Daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %84.6 (n:11) olduğu izlendi.

Olguların %38.5'inde (n:5) geçirilmiş batin operasyonu öyküsünün varlığı izlendi. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık hastaneye başvuru şikayetinin %46.2 (n:6) ile anormal uterin kanama olduğu, postmenopozal kanama ile başvuranların oranının %7.7 (n:1), hiçbir semptomu olmayanların oranının ise %30.8 (n:4) olduğu görüldü. Sigara kullanım oranına bakıldığında olguların %92.3'ünün (n:12) sigara kullanmadığı izlendi.

Preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %23.1'inin (n:3) benign, %15.4'ünün (n:2) AGUS, %7.7'sinin (n:1) AGC, %15.4'ünün (n:2) ASCUS olduğu görüldü. %38.5 (n:5) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %38.5 (n:5) hasta HPV DNA negatifken, %7.7 (n:1) hastanın HPV DNA pozitif olduğu izlendi. Diğer %53.8 (n:7) hastada preoperatif HPV DNA sonucu bilinmediği görüldü. HPV DNA pozitifliği saptanan olguların güncel kılavuzlara göre uygun servikal değerlendirmeleri preoperatif olarak yapıldı.

Operasyon şekline göre değerlendirilmesinde olguların %30.8'inin (n:4) laparoskopik cerrahi yapıldığı görüldü. Olguların operasyon sonrası nihai patoloji sonuçları; %100 (n:13) endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlendi. Endometrioid tip adenokarsinom olan olgular evrelerine göre incelendiğinde; %69.2'sinin (n:9) evre 1, %30.8'inin (n:4) evre 2 olduğu görüldü. Nükleer derecelendirmeye göre incelendiğinde ise olguların %7.7'sinin (n:1) grade 1, %76.9'unun (n:10) grade 2, %15.4'ünün (n:2) grade 3 olduğu görüldü. Upgrading oranının %15.4 (n:2) olduğu izlendi.

Tablo 31. Grup 3 olguların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

PARAMETRELER		Grup 3 (n=13)	PARAMETRELER		Grup 3 (n=13)
Menopoz durumu			Sigara		
	Premenopozal	%15.4 (2)		Yok	%92.3 (12)
	Postmenopozal	%84.6 (11)		Var	%7.7 (1)
Ek hastalık varlığı			Smear		
	Yok	%38.5 (5)		Yok	%38.5 (5)
	Var	%61.5 (8)		Benign	%23.1 (3)
Diabetes Mellitus				AGUS	%15.4 (2)
	Yok	%76.9 (10)		AGC	%7.7 (1)
	Var	%23.1 (3)		ASCUS	%15.4 (2)
Hipertansiyon				LSIL	%0 (0)
	Yok	%61.5 (8)		ASC-H	%0 (0)
	Var	%38.5 (5)	HPV DNA		
Geçirilmiş batin operasyonu				Yok	%53.8 (7)
	Yok	%61.5 (8)		Negatif	%38.5 (5)
	Var	%38.5 (5)		Pozitif	%7.7 (1)
Doğum şekli			Evre		
	Nullipar	%84.6 (11)		Evre 1	%69.2 (9)
	NSD ve / veya CS	%15.4 (2)		Evre 2	%30.8 (4)
Semptom durumu				Evre 3	%0 (0)
	Asemtomatik	%30.8 (4)		Evre 4	%0 (0)
	Anormal Uterin Kanama	%46.2 (6)			
	Postmenopozal Kanama	%7.7 (1)			
	Endometriyal Kalınlık Artışı	%15.4 (2)			
	Diğer	%0 (0)			

Olguların %38.5'ine (n:5) pelvik lenf nodu örnekleme, %53.8'ine (n:7) pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı, %7.7'sine (n:1) ise lenf nodu örnekleme yapılmadığı izlendi. Olguların %23.1'ine (n:3) omentektomi yapıldığı, hiçbirinde (%100, n:13) apendektomi yapılmadığı görüldü.

Olguların %23.1'inin (n:3) adjuvan KT, %76.9'unun (n:10) adjuvan RT aldığı görüldü. Olguların %38.5'inde (n:5) myometriyal invazyon >%50 üzerinde olduğu görülürken, %7.7'sinde (n:1) serozal tutulum, %46.2'sinde (n:6) alt segment tutulumu, %15.4'ünde (n:2) servikal stromal tutulum, %15.4'ünde (n:2) lenfovaasküler stromal invazyon varlığı izlendi. Adneksiyel tutulum ise olguların hiçbirinde izlenmedi. Batin periton sitolojisi alınan olguların (%76.9, n:10) incelemesinde ise hiçbirinde malign sonuç görülmeydi.

Tablo 32. Grup 3 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi

PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)		PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)	
Laparoskopi			Seroza Tutulumu		
	Yok	%69.2 (9)		Yok	%92.3 (12)
	Var	%30.8 (4)		Var	%7.7 (1)
Lenf Nodu			Alt Segment Tutulumu		
	Yok	%7.7 (1)		Yok	%53.8 (7)
	Sentinel	%0 (0)		Var	%46.2 (6)
	Pelvik	%38.5 (5)	Servikal Stromal Tutulum		
	Pelvik ve Paraaortik	%53.8 (7)		Yok	%84.6 (11)
Omentektomi				Var	%15.4 (2)
	Yok	%76.9 (10)	Adneksiyal Tutulum		
	Var	%23.1 (3)		Yok	%100 (13)
Apendektomi				Var	%0 (0)
	Yok	%100 (13)	LVSI		
	Var	%0 (0)		Yok	%84.6 (11)
Nükleer Grade				Var	%15.4 (2)
	AKH	%0 (0)	Periton Sitolojisi		
	Grade 1	%7.7 (1)		Yok	%23.1(3)
	Grade 2	%76.9 (10)		Benign	%76.9 (10)
	Grade 3	%15.4 (2)		Malign	%0 (0)
Myometriyal İnvazyon			Adjuvan KT		
	AKH	%0 (0)		Yok	%76.9 (10)
	< %50	%61.5 (8)		Var	%23.1 (3)
	> %50	%38.5 (5)	Adjuvan RT		
				Yok	%23.1 (3)
				Var	%76.9 (10)

Olgular endometriyal doku örneklerindeki rutin immünohistokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde %46.2'sinin (n:6) ER kuvvetli boyandığı, %15.4'ünün (n:2) boyanmadığı, %30.8'inin (n:4) orta derecede, %7.7'sinin (n:1) de zayıf derecede boyandığı görüldü. %69.2'sinin (n:9) PR kuvvetli boyandığı, %15.4'ünün (n:2) boyanmadığı ve %7.7'sinin (n:1) orta derecede, %7.7'sinin de (n:1) zayıf derecede boyandığı görüldü. Olguların %53.8'inin (n:7) vimentin boyandığı, %100'ünde (n:13) PAX2 kaybının olmadığı, %76.9'unun (n:10) PAX8 negatif olduğu izlendi. %76.9'unda (n:10) P16 yamasal pozitifliği izlenirken, %61.5'inde (n:8) P53 wild tipe rastlandı. %84.6'sında (n:11) CK7 negatif,

%92.3'ünde (n:12) beta katenin negatif, %84.6'sı (n:11) P40 negatif, %100'ünün de (n:13) CEA negatif olduğu görüldü.

Grup 3 olguların %38.5'inde (n:5) MLH1 ekspresyon kaybı, %46.2'sinde (n:6) PMS2 ekspresyon kaybı izlendi. MSH2 ve MSH6 ekspresyon kaybının ise bu grupta olmadığı izlendi.

Tablo 33. Grup 3 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları

PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)	PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)
ER		CK-7	
Yok	%15.4 (2)	Yok	%84.6 (11)
Zayıf	%7.7 (1)	Fokal	%7.7 (1)
Orta	%30.8 (4)	Pozitif	%7.7 (1)
Kuvvetli	%46.2 (6)		
PR		Beta Katenin	
Yok	%15.4 (2)	Yok	%92.3(12)
Zayıf	%7.7 (1)	Var	%7.7 (1)
Orta	%7.7 (1)		
Kuvvetli	%69.2 (9)	P40	
Vimentin		Yok	%84.6 (11)
Yok	%46.2 (6)	Var	%15.4 (2)
Var	%53.8 (7)	CEA	
PAX-2 Kaybı		Yok	%100 (13)
Yok	%100 (13)	Var	%0 (0)
Var	%0 (0)	MLH 1 Kaybı	
PAX-8		Yok	%61.5 (8)
Yok	%76.9 (10)	Var	%38.5 (5)
Var	%23.1 (3)	PMS 2 Kaybı	
P16 Yamasal		Yok	%53.8 (7)
Yok	%23.1(3)	Var	%46.2 (6)
Var	%76.9 (10)	MSH 2 Kaybı	
P53		Yok	%100 (13)
Yok	%23.1 (3)	Var	%0 (0)
Fokal	%15.4 (2)	MSH 6 Kaybı	
Wild Tip	%61.5 (8)	Yok	%100 (13)
Mutant Tip	%0 (0)	Var	%0 (0)

Grup 3 olguların OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %30.8'inin (n:4) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %61.5'inin (n:8) <%5 alanda, %7.7'sinin (n:1) %5-50 alanda boyandığı görüldü. OVGP-1 ekspresyon gücüne göre değerlendirildiğinde ise %30.8'inin (n:4) OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %69.2'sinin (n:9) ise güçlü boyandığı izlendi.

Tablo 34. Grup 3 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)	PARAMETRELER	Grup 3 (n=13)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%30.8 (4)	Yok	%30.8 (4)
< %5	%61.5 (8)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%7.7 (1)	Orta	%0 (0)
> %50	%0 (0)	Güçlü	%69.2 (9)

d) Grade 3 endometrioid tip endometriyum kanseri (Grup 4)

Bu grupta; ortalama yaş değeri 54.44 ± 8.17 (n:9), vücut kitle indeksinin ortalaması ise 30.55 ± 8.42 (n:9) olarak bulundu. Ortalama gravida değeri 2.56 ± 2.35 (n:9), ortalama parite değeri 2 ± 1.87 (n:9), ortalama abortus değeri ise 0.56 ± 0.72 (n:9) olarak hesaplandı. Ortalama±SEM takip süresi 618.66 ± 83.00 (n:9) gün olarak izlendi. Grup 4 olguların toplanan lenf nodu sayısı ortalama±SD 35.55 ± 25.73 (n:9), tümör çapı ortalaması 51.11 ± 18.53 (n:9) olduğu izlendi. Preoperatif CA-125 ortalama±SEM değeri 29.33 ± 7.75 (n:9) olduğu görüldü.

Tablo 35. Grup 4 olguların tanımlayıcı verileri

Grade 3 Endometrioid Tip Endometriyum Kanseri (n=9)	
Yaş	54.44 ± 8.17
VKİ	30.55 ± 8.42
Gravida	2.56 ± 2.35
Parite	2 ± 1.87
Abortus	0.56 ± 0.72
Preop Ca125	$29.33 \pm 7.75^*$
Tm çapı, mm	51.11 ± 18.53
Lenf Nodu Sayısı	$35.55 \pm 8.57^*$
Takip Süresi, gün	$618.66 \pm 83^*$

Olguların %55.6'sının (n:5) premenopozal dönemde olduğu görüldü. %66.7'sinde (n:6) bilinen ek hastalık varlığının olduğu %33.3'ünde (n:3) DM ve %44.4'ünde (n:4) HT eşlik ettiği izlendi. Daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %55.6 (n:5) olduğu görüldü.

Olguların %44.4'ünde (n:4) geçirilmiş batin operasyonu öyküsü varlığı görüldü. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde, %22.2'sinin (n:2) anormal uterin kanama, %22.2'sinin (n:2) postmenopozal kanama, %22.2'sinin (n:2) endometriyal kalınlık artışı şikayeti ile başvurduğu izlendi. Hiçbir semptomu olmayanların oranının ise %33.3 (n:3) olduğu görüldü. Sigara kullanım oranına bakıldığında hiçbirinin sigara kullanmadığı izlendi.

Olguların preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %33.3'ünün (n:3) benign, %33.3'ünün (n:3) AGUS olduğu izlendi. %33.3 (n:3) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %55.6 (n:5) olgu HPV DNA negatifken, %44.4 (n:4) olguda preoperatif HPV DNA sonucunun bilinmediği görüldü.

Operasyon şekline göre olguların değerlendirilmesinde %22.2'sinin (n:2) laparoskopik cerrahi yapıldığı görüldü. Olguların operasyon sonrası nihai patoloji sonuçları %100 (n:9) endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlendi. Endometrioid adenokarsinom olan olgular evrelerine göre incelendiğinde; %88.9'unun (n:8) evre 1, %11.1'inin (n:1) evre 2 olduğu görüldü. Nükleer derecelendirmeye göre incelendiğinde ise olguların %100'ünün (n:9) grade 3 olduğu görüldü.

Tablo 36. Grup 4 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER		Grup 4 (n=9)	PARAMETRELER		Grup 4 (n=9)
Menopoz durumu			Sigara		
	Premenopozal	%55.6 (5)		Yok	%100 (9)
	Postmenopozal	%44.4 (4)		Var	%0 (0)
Ek hastalık varlığı			Smear		
	Yok	%33.3 (3)		Yok	%33.3 (3)
	Var	%66.7 (6)		Benign	%33.3 (3)
Diabetes Mellitus				AGUS	%33.3 (3)
	Yok	%66.7 (6)		AGC	%0 (0)
	Var	%33.3 (3)		ASCUS	%0 (0)
Hipertansiyon				LSIL	%0 (0)
	Yok	%55.6 (5)		ASC-H	%0 (0)
	Var	%44.4 (4)	HPV DNA		
Geçirilmiş batin operasyonu				Yok	%44.4 (4)
	Yok	%55.6 (5)		Negatif	%55.6 (5)
	Var	%44.4 (4)		Pozitif	%0 (0)
Doğum şekli			Evre		
	Nullipar	%55.6 (5)		Evre 1	%88.9 (8)
	NSD ve / veya CS	%44.4 (4)		Evre 2	%11.1 (1)
Semptom durumu				Evre 3	%0 (0)
	Aseptomatik	%33.3 (3)		Evre 4	%0 (0)
	Anormal Uterin Kanama	%22.2 (2)			
	Postmenopozal Kanama	%22.2 (2)			
	Endometriyal Kalınlık Artışı	%22.2 (2)			
	Diğer	%0 (0)			

Olguların %22.2'sine (n:2) pelvik lenf nodu örnekleme, %77.8'ine (n:7) pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldığı izlendi. Olguların %66.7'sine (n:6) omentektomi yapıldığı, %11.1'ine (n:1) apendektomi yapıldığı görüldü.

Olguların %44.4'ünün (n:4) adjuvan KT, %100'ünün (n:9) adjuvan RT aldığı izlendi. %44.4'ünde (n:4) myometriyal invazyon >%50 üzerinde olduğu görülürken, %77.8'inde (n:7) alt segment tutulumu, %22.2'sinde (n:2) servikal stromal tutulum, %33.4'ünde (n:3) lenfovaasküler stromal invazyon varlığı izlendi. Serozal tutulum ve adneksiyel tutulumun ise olguların hiçbirinde olmadığı görüldü. Batin periton sitolojisi alınan hastaların (%77.8, n:7) incelemesinde ise hiçbirinde malign sonuç izlenmedi.

Tablo 37. Grup 4 olgularında cerrahi parametrelerin ve prognostik faktörlerin gösterilmesi

PARAMETRELER	Grup 4 (n=9)	PARAMETRELER	Grup 4 (n=9)
Laparoskopi		Myometriyal İnvazyon	
Yok	%77.8 (7)	AKH	%0 (0)
Var	%22.2 (2)	< %50	%55.6 (5)
		> %50	%44.4 (4)
Lenf Nodu		Seroza Tutulumu	
Yok	%0 (0)	Yok	%100 (9)
Sentinel	%0 (0)	Var	%0 (0)
Pelvik	%22.2 (2)		
Pelvik ve Paraaortik	%77.8 (7)	Alt Segment Tutulumu	
Omentektomi		Yok	%22.2 (2)
Yok	%33.3 (3)	Var	%77.8 (7)
Var	%66.7 (6)	Servikal Stromal Tutulum	
Apendektomi		Yok	%77.8 (7)
Yok	%88.9 (8)	Var	%22.2 (2)
Var	%11.1 (1)	Adneksiyal Tutulum	
Adjuvan KT		Yok	%100 (9)
Yok	%55.6 (5)	Var	%0 (0)
Var	%44.4 (4)	LVSI	
Adjuvan RT		Yok	%66.7 (6)
Yok	%0 (0)	Var	%33.3 (3)
Var	%100 (9)	Periton Sitolojisi	
Nükleer Grade		Yok	%22.2 (2)
AKH	%0 (0)	Benign	%77.8 (7)
Grade 1	%0 (0)	Malign	%0 (0)
Grade 2	%0 (0)		
Grade 3	%100 (9)		

Olgular endometriyal doku örneklerindeki rutin immünohistokimyasal belirteçler açısından değerlendirildiğinde %33.3'ünün (n:3) ER kuvvetli boyandığı, %66.7'sinin (n:6) de zayıf derecede boyandığı görüldü. %33.3'ünün (n:3) PR kuvvetli boyandığı, %11.1'inin (n:1) boyanmadığı ve %55.6'sının (n:5) da zayıf derecede boyandığı görüldü. Olguların %66.7'sinin (n:6) vimentin boyandığı, %100'ünde (n:9) PAX2 kaybının olmadığı, %55.6'sının (n:5) PAX8 negatif olduğu izlendi. %44.4'ünde (n:4) P16 yamasal pozitifliği izlenirken, %77.8'inde (n:7) P53 wild tipe rastlandı. %66.7'sinde (n:6) CK7 negatif, %55.6'sında (n:5) beta katenin negatif, %100'ünde (n:9) ise P40 ve CEA negatif olduğu görüldü.

Grup 4 olguların %22.2'sinde (n:2) MLH1 ekspresyon kaybı, %33.3'ünde (n:3) PMS2 ekspresyon kaybı, %11.1'inde (n:1) MSH2 ekspresyon kaybı, %11.1'inde ise (n:1) MSH6 ekspresyon kaybı izlendi.

Ortalama±SEM takip süresi 249.00±83.00 (n:9) gün kadar olan süreçte olguların %11.1'inde (n:1) vajen cuffında nüks bulgusuna rastlandı. Olgunun kemoradyoterapi aldığı görüldü.

Tablo 38. Grup 4 olgularında endometriyal immünohistokimyasal tetkik sonuçları

PARAMETRELER	Grup 4 (n=9)	PARAMETRELER	Grup 4 (n=9)
ER		CK-7	
Yok	%0 (0)	Yok	%66.7 (6)
Zayıf	%66.7 (6)	Fokal	%11.1 (1)
Orta	%0 (0)	Pozitif	%22.2 (2)
Kuvvetli	%33.3 (3)		
PR		Beta Katenin	
Yok	%11.1 (1)	Yok	%55.6 (5)
Zayıf	%55.6 (5)	Var	%44.4 (4)
Orta	%0 (0)		
Kuvvetli	%33.3 (3)	P40	
Vimentin		Yok	%100 (9)
Yok	%33.3 (3)	Var	%0 (0)
Var	%66.7 (6)	CEA	
PAX-2 Kaybı		Yok	%100 (9)
Yok	%100 (9)	Var	%0 (0)
Var	%0 (0)	MLH 1 Kaybı	
PAX-8		Yok	%77.8 (7)
Yok	%55.6 (5)	Var	%22.2 (2)
Var	%44.4 (4)	PMS 2 Kaybı	
P16 Yamasal		Yok	%66.7 (6)
Yok	%44.4 (4)	Var	%33.3 (3)
Var	%55.6 (5)	MSH 2 Kaybı	
P53		Yok	%88.9 (8)
Yok	%0 (0)	Var	%11.1 (1)
Fokal	%11.1 (1)	MSH 6 Kaybı	
Wild Tip	%77.8 (7)	Yok	%88.9 (8)
Mutant Tip	%11.1 (1)	Var	%11.1 (1)

Grup 4 hastaların küretaj ve histerektomi materyallerinin OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve ekspresyon gücüne göre grup içi incelenmesinde;

Histerektomi materyallerinin OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %44.4'ünün (n:4) immünhistokimyasal olarak boyanmadığı, %44.4'ünde (n:4) <%5 alanda, %11.1'inin de (n:1) %5-50 alanda boyandığı görüldü. Ekspresyon gücüne göre değerlendirilmesinde ise %44.4'ünün (n:4) OVGP-1 ile immünhistokimyasal olarak boyanmadığı, %55.6'sının (n:5) ise güçlü boyandığı izlendi.

Küretaj materyallerinin OVGP-1 ekspresyon düzeyine bakıldığında %77.7'sinde (n:7) immünhistokimyasal olarak boyanmanın olmadığı, %22.3'ünün (n:2) <%5 alanda boyandığı görüldü. Ekspresyon gücüne göre değerlendirilmesinde ise %77.7'sinin (n:7) immünhistokimyasal olarak boyanmadığı, %22.3'ünün de (n:2) güçlü boyandığı görüldü.

Grup 4 hastaların endometriyal örnekleme ve histerektomi materyallerinin; OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücüne göre grup içi karşılaştırılmasında, küretaj materyalinin ve histerektomi materyalinin ekspresyon düzeyleri ve gücü açısından grup içerisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Tablo 39. Grup 4 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER		Grup 4 (n=9)	PARAMETRELER		Grup 4 (n=9)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi			OVGP-1 Ekspresyon Gücü		
	Yok	%44.4 (4)		Yok	%44.4 (4)
	< %5	%44.4 (4)		Zayıf	%0 (0)
	%5 - %50	%11.1 (1)		Orta	%0 (0)
	> %50	%0 (0)		Güçlü	%55.6 (5)

e) Premenopozal kontrol grubu (Grup 5)

Bu grupta; ortalama yaş değeri 45.80 ± 4.07 (n:10), ortalama vücut kitle indeksi değeri ise 28.30 ± 5.65 (n:10) olacak şekilde bulundu. Ortalama gravida değeri 3.80 ± 2.78 (n:10), ortalama parite değeri 3.20 ± 2.65 (n:10), ortalama abortus değeri ise 0.50 ± 0.70 (n:10) olarak hesaplandı.

Tablo 40. Grup 5 olguların tanımlayıcı verileri

Premenopozal Kontrol Grubu (n=10)	
Yaş	45.80 ± 4.07
VKİ	28.30 ± 5.65
Gravida	3.80 ± 2.78
Parite	3.20 ± 2.65
Abortus	0.50 ± 0.70

Olguların %100'ünün (n:10) premenopozal dönemde olduğu görüldü. Olguların %50'sinde (n:5) bilinen ek hastalık varlığı izlendi. %10'unda (n:1) DM ve %10'unda (n:1) HT eşlik ettiği görüldü. Olgular daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %33.3 (n:3) olduğu görüldü.

Olguların %60'ında (n:6) geçirilmiş batin operasyonu öyküsünün olduğu görüldü. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru şikayetinin %77.8 (n:7) ile anormal uterin kanama olduğu görülürken, %22.2'sinin (n:2) endometriyal kalınlık artışı şikayeti başvurduğu izlendi. Sigara kullanım oranına bakıldığında tamamının (%100, n:10) sigara kullanmadığı görüldü.

Preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %90'ının (n:9) benign olduğu görüldü. %10 (n:1) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %90 (n:9) olgu HPV DNA negatifken, %10 (n:1) olguda preoperatif HPV DNA sonucunun bilinmediği görüldü.

Operasyon şekline göre değerlendirilmesinde olguların %100'ünün (n:10) vajinal histerektomi olduğu görüldü. Operasyon sonrası nihai patoloji sonuçlarının ise %100'ünün (n:10) benign olduğu izlendi.

Tablo 41. Grup 5 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 5 (n=10)	PARAMETRELER	Grup 5 (n=10)
Menopoz durumu		Semptom durumu	
Premenopozal	%100 (10)	Aseptomatik	%0 (0)
Postmenopozal	%0 (0)	Anormal Uterin Kanama	%77.8 (7)
Ek hastalık varlığı		Postmenopozal Kanama	%0 (0)
Yok	%50 (5)	Endometriyal Kalınlık Artışı	%22.2 (2)
Var	%50 (5)	Diğer	%0 (0)
Diabetes Mellitus		Sigara	
Yok	%90 (9)	Yok	%100 (10)
Var	%10 (1)	Var	%0 (0)
Hipertansiyon		Smear	
Yok	%90 (9)	Yok	%10 (1)
Var	%10 (1)	Benign	%90 (9)
Geçirilmiş batin operasyonu		AGUS	%0 (0)
Yok	%40 (4)	AGC	%0 (0)
Var	%60 (6)	ASCUS	%0 (0)
Doğum şekli		LSIL	%0 (0)
Nullipar	%33.3 (3)	ASC-H	%0 (0)
NSD ve / veya CS	%66.7 (6)	HPV DNA	
Laparoskopi		Yok	%10 (1)
Yok	%100 (10)	Negatif	%90 (9)
Var	%0 (0)	Pozitif	%0 (0)

Grup 5 olguların histerektomi materyallerinin; OVGP-1 ekspresyon düzeyine göre değerlendirildiğinde, %60'ının (n:6) immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %20'sinde (n:2) <%5 alanda, %20'sinin de (n:2) %5-50 alanda boyandığı görüldü. Ekspresyon gücüne göre ise %60'ının (n:6) OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %40'ının (n:4) ise güçlü boyandığı izlendi.

Tablo 42. Grup 5 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 5 (n=10)	PARAMETRELER	Grup 5 (n=10)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%60 (6)	Yok	%60 (6)
< %5	%20 (2)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%20 (2)	Orta	%0 (0)
> %50	%0 (0)	Güçlü	%40 (4)

f) Postmenopozal kontrol grubu (Grup 6)

Bu grupta; ortalama yaş değeri 62.90 ± 7.59 (n:10), vücut kitle indeksi ortalamaları ise 28.80 ± 5.13 (n:10) olarak gözlemlendi. Gravida ortalaması değeri 4.30 ± 2.66 (n:10), ortalama parite değeri 3.30 ± 2.40 (n:10), ortalama abortus değeri ise 1.11 ± 1.16 (n:10) olarak hesaplandı.

Tablo 43. Grup 6 olguların tanımlayıcı verileri

Postmenopozal Kontrol Grubu (n=10)	
Yaş	62.90 ± 7.59
VKİ	28.80 ± 5.13
Gravida	4.30 ± 2.66
Parite	3.30 ± 2.40
Abortus	1.11 ± 1.16

Olguların %100'ü (n:10) postmenopozal dönemde olduğu görüldü. %70'inde (n:7) bilinen ek hastalık varlığı ve %20'sinde (n:2) DM ve %50'sinde (n:5) HT eşlik ettiği gözlemlendi. Olgular daha önceki doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde ise nullipar hastaların oranının %50 (n:5) olduğu görüldü.

Olguların %60'ında (n:6) geçirilmiş batin operasyonu öyküsünün varlığı izlendi. İlk başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru şikayeti %80 (n:8) ile anormal uterin kanama olduğu görülürken, %10'unun (n:1) endometriyal kalınlık artışı şikayeti ile başvurduğu izlendi. %10 (n:1) olgunun başvuru esnasında şikayetinin olmadığı görüldü. Sigara kullanım oranına bakıldığında tamamının (%100, n:10) sigara kullanmadığı görüldü.

Preoperatif değerlendirilen smear sonuçlarının %90'ının (n:9) benign olduğu görüldü. %10 (n:1) oranında olgunun smear sonucuna ulaşamadı. %90 (n:9) olguda HPV DNA negatifken, %10 (n:1) olguda preoperatif HPV DNA sonucu bilinmediği görüldü.

Operasyon şekline göre değerlendirilmesinde olguların %100'ünün (n:10) vajinal histerektomi olduğu görüldü. Operasyon sonrası nihai patoloji sonuçlarının ise %100'ünün (n:10) benign olduğu izlendi.

Tablo 44. Grup 6 olgularında klinik özelliklerin değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 6 (n=10)	PARAMETRELER	Grup 6 (n=10)
Menopoz durumu		Semptom durumu	
Premenopozal	%0 (0)	Aseptomatik	%10 (1)
Postmenopozal	%100 (10)	Anormal Uterin Kanama	%80 (8)
Ek hastalık varlığı		Postmenopozal Kanama	%0 (0)
Yok	%30 (3)	Endometriyal Kalınlık Artışı	%10 (1)
Var	%70 (7)	Diğer	%0 (0)
Diabetes Mellitus		Sigara	
Yok	%80 (8)	Yok	%100 (10)
Var	%20 (2)	Var	%0 (0)
Hipertansiyon		Smear	
Yok	%50 (5)	Yok	%10 (1)
Var	%50 (5)	Benign	%90 (9)
Geçirilmiş batin operasyonu		AGUS	%0 (0)
Yok	%40 (4)	AGC	%0 (0)
Var	%60 (6)	ASCUS	%0 (0)
Doğum şekli		LSIL	%0 (0)
Nullipar	%50 (5)	ASC-H	%0 (0)
NSD ve / veya CS	%50 (5)	HPV DNA	
Laparoskopi		Yok	%10 (1)
Yok	%100 (10)	Negatif	%90 (9)
Var	%0 (0)	Pozitif	%0 (0)

Grup 6 olguların histerektomi materyallerinin OVGP-1 ekspresyon düzeyine göre değerlendirilmesinde %70'inin (n:7) OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %30'unun (n:3) <%5 alanda boyandığı görüldü. Ekspresyon gücüne göre ise %70'inin (n:7) OVGP-1 ile immünohistokimyasal olarak boyanmadığı, %30'unun (n:3) ise güçlü boyandığı izlendi.

Tablo 45. Grup 6 olgularında OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünün değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 6 (n=10)	PARAMETRELER	Grup 6 (n=10)
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi		OVGP-1 Ekspresyon Gücü	
Yok	%70 (7)	Yok	%70 (7)
< %5	%30 (3)	Zayıf	%0 (0)
%5 - %50	%0 (0)	Orta	%0 (0)
> %50	%0 (0)	Güçlü	%30 (3)

3) Çalışmaya dahil edilen tüm olguların gruplar arası karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen grupların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılmasında Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama yaşları Grup 1 ve Grup 4'e göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu ($p<0.05$). Vücut kitle indeksi, gravida, parite ve abortus sayıları açısından ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Malign sonuç alınan olguların klinik takibinin beklenildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer gruplardan farklı olduğu izlendi ($p>0.05$). Olguların toplanan lenf nodu sayısı ortalamalarına göre gruplar arası anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Grup 3 ve Grup 4 olgularında toplanan ortalama lenf nodu sayısının diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Tümör çapı ortalamalarına göre gruplar karşılaştırıldığında malignite izlenen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu izlendi ($p<0.05$). Ortalama tümör çapı en fazla olan olguların Grup 4 olgularında olduğu görüldü. Preoperatif CA-125 değerlerinde, malign sonuç alınan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Grupların menopoz durumuna göre değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Grup 1'de premenopozal dönemdeki olguların, Grup 2 ve Grup 3'te ise postmenopozal dönemdeki olguların daha fazla olduğu izlendi.

Ek hastalık varlığına göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü ($p=0.161$). Gruplar arası analizde DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p=0.637$); HT varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi ($p=0.009$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 olgulara diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede HT eşlik ettiği görüldü.

Geçirilmiş batin operasyonu öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı izlendi ($p=0.442$). Grupların doğum şekline göre karşılaştırılmasında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı ($p<0.001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te nullipar olguların daha fazla oranda olduğu görüldü.

Hastaneye başvuru şikayeti açısından karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Preoperatif smear

sonuçlarının gruplar arası değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p=0.008$). Grup1, Grup 5 ve Grup 6’da benign sonuca sahip olgu oranlarının daha fazla olduğu izlendi. Malign olgularda ise preoperatif alınan smear sonuçlarına anormal bulguların daha fazla eşlik ettiği görüldü. Preoperatif HPV sonuçlarını açısından gruplar arası analizinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı ($p<0.05$). Grup 1 ve kontrol grubu olgularının HPV DNA negatifliğinin daha yüksek oranda olduğu görüldü.

Tablo 46. Klinik özelliklerin çalışmaya dahil edilen tüm gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi

		Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=13)	Grup 4 (n=9)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)	p Değeri	
Menopoz durumu									
	Premenopozal	%57.9 (11)	%11.1 (2)	%15.4 (2)	%55.6 (5)	%100 (10)	%0 (0)	p<0.001	
	Postmenopozal	%42.1 (8)	%88.9 (16)	%84.6 (11)	%44.4 (4)	%0 (0)	%100 (10)		
Ek hastalık varlığı									
	Yok	%68.4 (13)	%27.8 (5)	%38.5 (5)	%33.3 (3)	%50 (5)	30% (3)	p=0.161	
	Var	%31.6 (6)	%72.2 (13)	%61.5 (8)	%66.7 (6)	%50 (5)	70% (7)		
Diabetes Mellitus									
	Yok	%89.5 (17)	%72.2 (13)	%76.9 (10)	%66.7 (6)	%90 (9)	%80 (8)	p=0.637	
	Var	%10.5 (2)	%27.8 (5)	%23.1 (3)	%33.3 (3)	%10 (1)	%20 (2)		
Hipertansiyon									
	Yok	%89.5 (17)	%38.9 (7)	%61.5 (8)	%55.6 (5)	%90 (9)	%50 (5)	p=0.09	
	Var	%10.5 (2)	%61.1 (11)	%38.5 (5)	%44.4 (4)	%10 (1)	%50 (5)		
Geçirilmiş batin operasyonu									
	Yok	%63.2 (12)	%33.3 (6)	%61.5 (8)	%55.6 (5)	%40 (4)	%40 (4)	p=0.442	
	Var	%36.8 (7)	%66.7 (12)	%38.5 (5)	%44.4 (4)	%60 (6)	%60 (6)		
Doğum şekli									
	Nullipar	%15.8 (3)	%72.2 (13)	%84.6 (11)	%55.6 (5)	%33.3 (3)	%50 (5)	p<0.001	
	NSD ve / veya CS	%84.2 (16)	%27.8 (5)	%15.4 (2)	%44.4 (4)	%66.7 (6)	%50 (5)		
Semptom durumu									
	Aseptomatik	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%30.8 (4)	%33.3 (3)	%0 (0)	%10 (1)	p>0.05	
	Anormal Uterin Kanama	%36.8 (7)	%83.3 (15)	%46.2 (6)	%22.2 (2)	%77.8 (7)	%80 (8)		
	Postmenopozal Kanama	%47.4 (9)	%11.1 (2)	%7.7 (1)	%22.2 (2)	%0 (0)	%0 (0)		
	Endometriyal Kalınlık Artışı	%5.3 (1)	%0 (0)	%15.4 (2)	%22.2 (2)	%22.2 (2)	%10 (1)		
	Diğer	%5.3 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
Sigara									
	Yok	%100 (19)	%100 (18)	%92.3 (12)	%100 (9)	%100 (10)	%100 (10)		p=0.532
	Var	%0 (0)	%0 (0)	%7.7 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
Smear									
	Yok	%5.3 (1)	%38.9 (7)	%38.5 (5)	%33.3 (3)	%10 (1)	%10 (1)	p=0.008	
	Benign	%73.7 (14)	%27.8 (5)	%23.1 (3)	%33.3 (3)	%90 (9)	%90 (9)		
	AGUS	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%15.4 (2)	%33.3 (3)	%0 (0)	%0 (0)		
	AGC	%0 (0)	%11.1 (2)	%7.7 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
	ASCUS	%5.3 (1)	%11.1 (2)	%15.4 (2)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
	LSIL	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
	ASC-H	%5.3 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
HPV DNA									
	Yok	%15.8 (3)	%44.4 (8)	%53.8 (7)	%44.4 (4)	%10 (1)	%10 (1)	p=0.048	
	Negatif	%78.9 (15)	%55.6 (10)	%38.5 (5)	%55.6 (5)	%90 (9)	%90 (9)		
	Pozitif	%5.3 (1)	%0 (0)	%7.7 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		

Hastalık evresine göre gruplar arası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi ($p=0.004$). Grup 2 ve Grup 4 olguların evrelerinin çoğunlukla evre 1 olduğu görölürken, Grup 3 hastaların daha çok evre 2 oldukları görölüdü.

Operasyon şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi. ($p<0.001$). Grup1 ve Grup 2 olgularda laparoskopik cerrahi tercih edilmesinin diğer gruplara kıyasla yüksek olduğu bulundu. Laparoskopik cerrahinin en az oranda Grup 4 olgularda tercih edildiği görölüdü.

Malign olgularda yapılan pelvik lenf nodu diseksiyonuna göre gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görölüdü ($p<0.001$). Sentinel lenf nodu örneklemeinin sadece Grup 2 olgularda yapıldığı izlendi. Paraortik lenf nodu örneklemeinin ise en fazla Grup 4 olgularda yapıldığı görölüdü. Malign olgularda omentektomi ve apendektomi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Malign sonuç alınan gruplar arası analizde adjuvan KT açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), adjuvan RT açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi. Grup 4 hastaların tamamının adjuvan RT aldığı görölüdü.

Histolojik ve nükleer derecelendirmeye göre malign olguların değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi. ($p<0.001$). Grup 4 olguların tamamının nükleer grade 3 olduğu görölüdü. Upgrading oranının en fazla Grup 2 olgularda olduğu, Grup 1 olguların ise %63.2'sinin nihai patolojide endometrioid tip adenokarsinom olduğu görölüdü.

Myometriyal invazyon oranına göre gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlendi. ($p=0.017$). Grade arttıkça myometriyal invazyon oranının daha fazla olduğu görölüdü. Alt segment tutulumuna göre ve lenfovasküler alan invazyonunun gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı ($p<0.05$). En fazla alt uterin segment tutulumunun grup 4 hastalarda olduğu, en az tutulumun ise grup 1 hastalarda olduğu izlendi. Lenfovasküler alan invazyonunun ise grup 2 hastalarda diğer gruplara göre daha fazla olduğu görölüdü. Malign olguların serozal tutulum, servikal stromal tutulum, adneksiyel tutulum varlığı ve periton sitoloji sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görölüdü ($p>0.05$).

Tablo 47. Cerrahi özelliklerin çalışmaya dahil edilen gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=13)	Grup 4 (n=9)	P değeri
Evre					
AKH	%36.8 (7)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
Evre 1	%57.9 (11)	%83.3 (15)	%69.2 (9)	%88.9 (8)	
Evre 2	%0 (0)	%5.6 (1)	%30.8 (4)	%11.1 (1)	
Evre 3	%0 (0)	%11.1 (2)	%0 (0)	%0 (0)	
Evre 4	%5.3 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	p<0.001
Laparoskopi					
Yok	%36.8 (7)	%44.4 (8)	%69.2 (9)	%77.8 (7)	
Var	%63.2 (12)	%55.6 (10)	%30.8 (4)	%22.2 (2)	p<0.001
Lenf Nodu					
Yok	%63.2 (12)	%5.6 (1)	%7.7 (1)	%0 (0)	
Sentinel	%0 (0)	%22.2 (4)	%0 (0)	%0 (0)	
Pelvik	%21.1 (4)	%22.2 (4)	%38.5 (5)	%22.2 (2)	
Pelvik ve Paraaortik	%15.8 (3)	%50 (9)	%53.8 (7)	%77.8 (7)	p<0.001
Omentektomi					
Yok	%78.9 (15)	%66.7 (12)	%76.9 (10)	%33.3 (3)	
Var	%21.1 (4)	%33.3 (6)	%23.1 (3)	%66.7 (6)	p=0.114
Apendektomi					
Yok	%94.7 (18)	%100 (18)	%100 (13)	%88.9 (8)	
Var	%5.3 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%11.1 (1)	p=0.519
Nükleer Grade					
AKH	%36.8 (7)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
Grade 1	%15.8 (3)	%5.6 (1)	%7.7 (1)	%0 (0)	
Grade 2	%42.1 (8)	%83.3 (15)	%76.9 (10)	%0 (0)	
Grade 3	%5.3 (1)	%11.1 (2)	%15.4 (2)	100% (9)	p<0.001
Myometriyal İnvazyon					
AKH	%36.8 (7)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
< %50	%47.4 (9)	%55.6 (10)	%61.5 (8)	%55.6 (5)	
> %50	%15.8 (3)	%44.4 (8)	%38.5 (5)	%44.4 (4)	p=0.017
Seroza Tutulumu					
Yok	%94.7 (18)	%94.4 (17)	%92.3 (12)	%100 (9)	
Var	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%7.7 (1)	%0 (0)	p>0.05
Alt Segment Tutulumu					
Yok	%89.5 (17)	%66.7 (12)	%53.8 (7)	%22.2 (2)	
Var	%10.5 (2)	%33.3 (6)	%46.2 (6)	%77.8 (7)	p=0.004
Servikal Stromal Tutulum					
Yok	%94.7 (18)	%88.9 (16)	%84.6 (11)	%77.8 (7)	
Var	%5.3 (1)	%11.1 (2)	%15.4 (2)	%22.2 (2)	p=0.623
Adneksiyal Tutulum					
Yok	%94.7 (18)	%94.4 (17)	%100 (13)	%100 (9)	
Var	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%0 (0)	%0 (0)	p>0.05
LVSI					
Yok	%89.5 (17)	%50 (9)	%84.6 (11)	%66.7 (6)	
Var	%10.5 (2)	%50 (9)	%15.4 (2)	%33.3 (3)	p=0.041
Periton Sitolojisi					
Yok	%31.6 (6)	%44.4 (8)	%23.1 (3)	%22.2 (2)	
Benign	%63.2 (12)	%50 (9)	%76.9 (10)	%77.8 (7)	
Malign	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%0 (0)	%0 (0)	p=0.745
Adjuvan KT					
Yok	%89.5 (17)	%61.1 (11)	%76.9 (10)	%55.6 (5)	
Var	%10.5 (2)	%38.9 (7)	%23.1 (3)	%44.4 (4)	p=0.134
Adjuvan RT					
Yok	%73.7 (14)	%27.8 (5)	%23.1 (3)	%0 (0)	
Var	%26.3 (5)	%72.2 (13)	%76.9 (10)	%100 (9)	p<0.001

Malign olguların östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptörü (PR) boyanma durumuna göre karşılaştırılmasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde farklılık olduğu izlendi ($p<0.05$). Grup 1 olguların en fazla boyanmama oranına sahip olduğu görüldü. Grup 2 olguların ise kuvvetli boyanma oranının diğer gruplara kıyasla yüksek oranda olduğu görüldü. Progesteron reseptör (PR) pozitifliğinin ise malign sonuç alınan olgularda, Grup 1 hastalara göre daha fazla oranda PR pozitifliğinin olduğu görüldü. Vimentin boyanması, PAX2 ekspresyon kaybı, PAX8 ekspresyon kaybı, p53 tipi, CK7 pozitifliği, p40 durumu, CEA durumuna göre gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı izlendi ($p>0.05$). Yine bu grup olgularda beta katenin ekspresyon düzeyinde ve p16 pozitifliğinde gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi ($p<0.05$) Beta katenin boyanmasının en fazla Grup 4 olgularda olduğu, en az oranda ise Grup 1 olgularda izlendiği görüldü. P16 yamasal pozitifliğinin ise en fazla oranda Grup 2 ve Grup 3 olgularda olduğu bulundu.

Malignite varlığında MLH1 ekspresyon kaybı, MSH2 ekspresyon kaybı, MSH6 ekspresyon kaybına göre gruplar arası analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). PMS2 ekspresyon kaybına göre karşılaştırılmasında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu izlendi ($p<0.05$). Grup3 ve Grup 4 olgularda PMS2 ekspresyon kaybının diğer gruplara göre yüksek oranda olduğu görüldü.

Malign olguların takipleri sırasında nüks durumuna göre karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 48. Endometriyal immünohistokimyasal belirteçlerin çalışmaya dahil edilen gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=13)	Grup 4 (n=9)	P değeri
ER					
Yok	%42.1 (8)	%5.6 (1)	%15.4 (2)	%0 (0)	p<0.001
Zayıf	%0 (0)	%5.6 (1)	%7.7 (1)	%66.7 (6)	
Orta	%15.8 (3)	%11.1 (2)	%30.8 (4)	%0 (0)	
Kuvvetli	%42.1 (8)	%77.8 (14)	%46.2 (6)	%33.3 (3)	
PR					
Yok	%52.6 (10)	%22.2 (4)	%15.4 (2)	%11.1 (1)	p=0.007
Zayıf	%0 (0)	%5.6 (1)	%7.7 (1)	%55.6 (5)	
Orta	%10.5 (2)	%11.1 (2)	%7.7 (1)	%0 (0)	
Kuvvetli	%36.8 (7)	%61.1 (11)	%69.2 (9)	%33.3 (3)	
Vimentin					
Yok	%63.2 (12)	%38.9 (7)	%46.2 (6)	%33.3 (3)	p=0.386
Var	%36.8 (7)	%61.1 (11)	%53.8 (7)	%66.7 (6)	
PAX-2 Kaybı					
Yok	%94.7 (18)	%100 (18)	%100 (13)	%100 (9)	p>0.05
Var	%5.3 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
PAX-8					
Yok	%84.2 (16)	%61.1 (11)	%76.9 (10)	%55.6 (5)	p=0.293
Var	%15.8 (3)	%38.9 (7)	%23.1 (3)	%44.4 (4)	
P16 Yamasal					
Yok	%47.4 (9)	%11.1 (2)	%23.1 (3)	%44.4 (4)	p=0.034
Var	%52.6 (10)	%88.9 (16)	%76.9 (10)	%55.6 (5)	
P53					
Yok	%52.6 (10)	%22.2 (4)	%23.1 (3)	%0 (0)	p=0.097
Fokal	%10.5 (2)	%16.7 (3)	%15.4 (2)	%11.1 (1)	
Wild Tip	%36.8 (7)	%61.1 (11)	%61.5 (8)	%77.8 (7)	
Mutant Tip	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%11.1 (1)	
CK-7					
Yok	%89.5 (17)	%72.2 (13)	%84.6 (11)	%66.7 (6)	p=0.273
Fokal	%5.3 (1)	%0 (0)	%7.7 (1)	%11.1 (1)	
Pozitif	%5.3 (1)	%27.8 (5)	%7.7 (1)	%22.2 (2)	
Beta Katenin					
Yok	%94.7 (18)	%66.7 (12)	%92.3 (12)	%55.6 (5)	p=0.027
Var	%5.3 (1)	%33.3 (6)	%7.7 (1)	%44.4 (4)	
P40					
Yok	%94.7 (18)	%83.3 (15)	%84.6 (11)	%100 (9)	p=0.475
Var	%5.3 (1)	%16.7 (3)	%15.4 (2)	%0 (0)	
CEA					
Yok	%94.7 (18)	%83.3 (15)	%100 (13)	%100 (9)	p=0.385
Var	%5.3 (1)	%16.7 (3)	%0 (0)	%0 (0)	
MLH 1 Kaybı					
Yok	%94.7 (18)	%83.3 (15)	%61.5 (8)	%77.8 (7)	p=0.107
Var	%5.3 (1)	%16.7 (3)	%38.5 (5)	%22.2 (2)	
PMS 2 Kaybı					
Yok	%94.7 (18)	%83.3 (15)	%53.8 (7)	%66.7 (6)	p=0.029
Var	%5.3 (1)	%16.7 (3)	%46.2 (6)	%33.3 (3)	
MSH 2 Kaybı					
Yok	%100 (19)	%94.4 (17)	%100 (13)	%88.9 (8)	p=0.319
Var	%0 (0)	%5.6 (1)	%0 (0)	%11.1 (1)	
MSH 6 Kaybı					
Yok	%100 (19)	%94.4 (17)	%100 (13)	%88.9 (8)	p=0.319
Var	%0 (0)	%5.6 (1)	%0 (0)	%11.1 (1)	

Çalışmaya dahil edilen gruplarda gruplar arası OVGP-1 ekspresyon düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü. ($p>0.05$). Gruplar arası OVGP-1 ekspresyon gücü açısından da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görüldü. ($p>0.05$).

Histerektomi materyallerinin nihai patolojik değerlendirmesine göre olgular atipili kompleks hiperplazi, Grade 1-2-3 endometrioid tip endometriyum kanseri ve benign histoloji olarak tekrar gruplandırıldığında; OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücü açısından yeniden oluşturulan gruplar arasında da endometriyal örnekleme materyalinden elde edilen verilere benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 49. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücüne göre gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirilmesi

PARAMETRELER	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=13)	Grup 4 (n=9)	Grup 5 (n=10)	Grup 6 (n=10)	P değeri
OVGP-1 Ekspresyon Düzeyi							
Yok	%52.6 (10)	%27.8 (5)	%30.8 (4)	%44.4 (4)	%60 (6)	%70 (7)	p=0.580
< %5	%31.6 (6)	%44.4 (8)	%61.5 (8)	%44.4 (4)	%20 (2)	%30 (3)	
%5 - %50	%10.5 (2)	%22.2 (4)	%7.7 (1)	%11.1 (1)	%20 (2)	%0 (0)	
> %50	%5.3 (1)	%5.6 (1)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
OVGP-1 Ekspresyon Gücü							
Yok	%52.6 (10)	%27.8 (5)	%30.8 (4)	%44.4 (4)	%60 (6)	%70 (7)	p=0.336
Zayıf	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
Orta	%5.3 (1)	%16.7 (3)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)	
Güçlü	%42.1 (8)	%55.6 (10)	%69.2 (9)	%55.6 (5)	%40 (4)	%30 (3)	

5. TARTIŞMA

Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık karşılaşılan malignitesidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Endometriyum kanseri erken teşhisi ve tedavisi 5 yıllık sağ kalım üzerinde oldukça önemlidir.¹⁸¹

Endometriyal hiperplazi uterus endometriyum tabakasında gland/stroma oranındaki artış ile karakterize fizyolojik olmayan değişiklikleri ifade eder. Sınıflandırılmasında, patologlar arasında gözlem içi ve gözlemciler arasındaki tanı tutarsızlığı, endometriyal kansere ilerleme riskindeki artış ve eş zamanlı endometriyal kanser varlığı klinik önemini artırmaktadır. Özellikle atipi varlığı endometrioid tip endometriyum kanserinin öncü lezyonu olarak kabul edilmektedir. Bu öncü lezyonlarının morfolojik olarak sınıflandırılmasına ek olarak, immünohistokimyasal, moleküler analiz, genomik hibridizasyon ve DNA mikroarray teknolojisi ile olası öncü lezyonlar tanımlanmıştır.⁵¹ Atipi/EIN varlığı, tedavi edilmezse %27,5 gibi daha yüksek bir invaziv maligniteye ilerleme riskine sahiptir.¹⁸² Ayrıca vakaların %43'ünde endometriyal malignite ile birlikte bulunma olasılığına sahiptir. Çalışmamızda nihai patoloji sonuçlarına göre bakıldığında atipili kompleks hiperplazili grup 1 hastaların, eş zamanlı kanser bulunma oranı incelendiğinde, olguların %63'ünde endometriyal adenokarsinom tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu bulguların olduğu görülmüştür.

Çalışmada OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin hastaların klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca demografik olarak tanımlayıcı özelliklerin istatistiksel olarak literatür bulgularıyla kıyaslanması amaçlanmıştır. Çalışmada atipili kompleks hiperplazi ve endometrioid tip endometriyum kanseri olgularının endometriyal örnekleme ve küretaj materyalinde OVGP-1 ekspresyon düzeyleri incelenmiştir.

Endometriyal kanserin postmenopozal yaş grubunda sıklığı artmaktadır. Hastaların %75'i postmenopozal dönemde ve sıklıkla postmenopozal kanama şikayeti olarak bize başvurur. Çalışmada gruplar arası menopoz durumu ile istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur. Grade 1 ve grade 2 hasta gruplarına postmenopozal dönemde daha sık rastlanmıştır. Grade 3 ile uyumlu hastaların daha

ileri yaşıta gözlenmesi beklenirken, literatürden farklı olarak diğer gruplara kıyasla daha erken ortalama yaş değerinde izlendiği görülmüştür.

Doğum şeklinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Tek başına doğum şeklini yorumlamak bize katkı sağlamasa da endometriyal kanser için risk faktörü olan nulliparitenin grade 1 (%72.2), grade 2 (%84.6), grade 3 (%50) endometriyum kanseri hastalık gruplarında daha fazla olması literatür bulgularıyla uyumlu olduğu dikkati çekmiştir.

Tagomi ve ark. düşük riskli endometriyum kanserine sahip 155 hasta ile yaptıkları çalışmada, 82 hastayı laparoskopik yöntemle geri kalan 73 hastayı da laparotomik yöntemle opere etmişlerdir. Bu hastaların 5 yıllık takiplerinde hastalıksız sağkalım oranları ve genel sağkalım oranları arasında istatistiksel fark tespit edememişlerdir.¹⁸³ Vardar ve ark. yaptığı çalışmada ise çok merkezli 2765 hastayı dahil ettikleri çalışmada, yüksek riskli hastaların 734'ü laparotomik 307'si laparoskopik olarak opere edilmişlerdir. Bu hastaların uzun dönem sonuçlarında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.¹⁸⁴ Özellikle operasyon yönteminin seçimi burada cerrahın deneyimine bağlıdır. Tümör boyutunun büyüklüğü ve ileri morselasyon gereksinimi ileri evre hastalarda laparotomik cerrahinin seçilmesine yönlendirmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada laparoskopik operasyon tercihinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Endometriyal örnekleme materyalinde grade 3 gelen hastaların %77.8'inde laparotomik cerrahi tercih edilmişken, atipili kompleks hiperplazi olan grupta ve grade 1 olan grupta ise sırasıyla laparoskopik operasyon oranlarımız %63.2 ve %55.6 olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımızın literatür bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

Lenf nodu tutulumun endometriyum kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmekle birlikte, pelvik ve paraaortik lenfadenektominin tam yapılmasının klinik önemi ile ilgili kanıtlarımız yetersizdir.^{185 186} Kilgore ve ark. yaptıkları çalışmada lenfadenektominin terapotik olarak faydalı olduğunu belirtmişlerdir.¹⁸⁷ Larson ve ark. ise bir başka çalışmada lenf nodu pozitif olan kadınlarda prognozu iyileştirdiğini göstermişlerdir.¹⁸⁸ Cragun ve ark. ise yaptıkları retrospektif analizde total lenfadenektominin grade 3 tümörü olan hastalarda sağ kalıma etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.¹⁸⁹ Buna karşılık yapılan 2 kohort çalışmasında ise pelvik

lenfadenketominin terapötik etkisinin olmadığı gösterilmiştir.^{190 191} Çalışmamızda gruplar arasında yapılan lenf nodu diseksiyonun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Atipili kompleks hiperplazi grubunda %36.8 oranında lenf nodu örnekleme yapıldığı görülmüştür. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonun ise ileri evre grade 3 kanserli hastalarda %77.8 oranında yapıldığı izlenmiştir. Çalışmada grade 3 hastaların takip süresinin diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür. Takiplerimiz sırasında gruplar arasında nüks açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılıkların olmadığı görülmüştür. Literatürle uyumlu sonuçları olan çalışmamızın, daha uzun süre hasta takiplerinin yapılmasının, nüks ve sağ kalıma etkisinin incelenmesinde daha iyi yol gösterici olabileceğini düşünülmektedir.

Woo ve ark. over kanseri öncü lezyonlarında tespit edilen, tubadan salınan fakat ektopik olarak endometriyumda tespit edilen OVGP-1'in, endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser gelişimine etkisini incelemişlerdir. Normal endometriumdan salınmamasına rağmen endometriyumun karşılanmamış östrojen maruziyeti altında hiperöstrojenizm durumlarında bazalis tabakasında ve komşu fonksiyonel tabaka hücrelerinde boyandığı gösterilmiştir.⁶ Woo ve ark. yaptıkları çalışmada normal endometriyuma sahip 15 olgu, tipik hiperplazili 16 olgu, atipik hiperplazili 27 olgu, grade 1 olan 15 olgu ve grade 3 olan 9 olgunun histerektomi materyallerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada hiperplaziler ve karsinom materyallerinde OVGP-1 ekspresyon derecesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında hiperplazi ve Grade 1 olan olgular belirgin bir boyanmaya sahipken, grade 3 ve seröz karsinomda anlamlı bir boyanma izlenmemiştir. Normal endometriumdan salınmamasına rağmen endometriyumun karşılanmamış östrojen maruziyeti altında hiperöstrojenizm durumlarında bazalis tabakasında ve komşu fonksiyonel tabaka hücrelerinde boyandığı gösterilmiş olması ve endometriyal kanser öncü lezyonlarının tanınmasında ek çalışmalara olan ihtiyaçtan dolayı planladığımız çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak premenopozal ve postmenopozal olacak şekilde 2 adet kontrol grubu oluşturulmuş ve normal endometriyal doku yanında probe küretaj örneklerinde atipili kompleks hiperplazi, grade 1-2 ve 3 endometrioid tip endometriyum kanseri örnekleri sistematik olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Probe küretaj örneklerine göre

grupların belirlenmesi ile nihai patolojiler sayesinde atipili kompleks hiperplazi grubunda insidental tümör oranları ve malign olgularda upgrading oranları prezante edilmiştir. Histerektomi materyallerinin nihai patolojik incelenmesine göre histolojik çalışma grupları benzer şekilde tekrar oluşturulmuş ve OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücü açısından gruplar tekrar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda sadece Grup 4 de (grade 3 endometrioid tip endometriyum kanseri olguları) probe küretaj materyalinde ve histerektomi materyalinde OVGP-1 ekspresyon derecesi ve gücü grup içi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Ancak grade 3 tümörlerde endometriyal örnekleme materyali ve histerektomi materyalinde karşılaştırmalı olarak OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücünde farklılık izlenmemiş olması ve %63.1 oranda upgrading izlenen atipili kompleks hiperplazi grubunda; operasyon sonrası histerektomi materyalindeki nihai patolojide izlenen histolojiye göre, endometriyal örnekleme materyalindeki OVGP-1 ekspresyon derece ve gücü yeniden değerlendirildiğinde, ekspresyon derecesi ve gücü açısından malign ya da atipili hiperplazi olan olgularında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle OVGP-1'in immunhistokimyasal olarak değerlendirilmesinin, küretaj ile endometriyal değerlendirmesi yapılan ve atipili kompleks hiperplazi varlığı saptanan olguların küretaj materyalinde kullanılmasında, histerektomi materyalinin nihai parafin incelenmesindeki endometrioid tip endometriyum kanseri varlığının tanısal saptanabilirliğinin artırılması amacıyla uygun olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamız literatürde bu tasarımda ilk çalışma olma özelliğini göstermekte ve probe küretaj materyalinde endometriyum kanseri tanısının doğruluğunun artırılmasına yönelik belirteç olarak OVGP-1 ekspresyon derecesini ve gücünü değerlendirmesi açısından önemlidir. Tümör grade, tümör çapı, hastalık evresi, LVSI oranı, lenf nodu metastaz oranı, MMRD varlığı ve rutin bakılan immunhistokimyasal belirteçlerin düzeyi ile OVGP-1 ekspresyon düzeyi ve gücü ilişkisi incelendiğinde farklı histolojik tipte endometriyal patolojileri saptamada OVGP-1 ekspresyonunun rolünün olmadığı ve bu nedenle ekspresyon derecelerinin prognostik önem taşımadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda preparatların immunhistokimyasal açıdan değerlendirilmesinde standart ve otomatize cihazların kullanılmasıyla olası teknik hata riskinin minimize edilmiş olduğunu düşünülmektedir. Histerektomi materyalinde, OVGP-1 ekspresyon

derecesi ve gücünün sadece grade 3 endometrioid tip endometriyum kanseri olgularında değerlendirilmiş olması çalışmanın zayıf yönü olarak düşünülebiyecek olsa da farklı histolojik gruplar arasında ve grade 3 tümörlerde grup içi değerlendirmede ekspresyon düzeyleri ile prognostik açıdan önemli parametrelerin varlığı açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması bu etkiyi minimize etmektedir.

Sonraki çalışmalarda, nonendometrioid tip tümörlerde OVGP-1 ekspresyon derecelerinin değerlendirilmesinin ve prognostik faktörler açısından etkisinin incelenmesinin literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Endometriyum kanserinin tanı ve sınıflandırılmasındaki zorluklar tedavi yönetiminde karışıklıklara yol açmaktadır. Bu nedenle moleküler düzeyde ve immünohistokimyasal düzeyde yapılan çalışmalar devam etmektedir. Elde edilen verilere göre; normal endometriyal doku, atipili kompleks hiperplazi ve farklı diferansiyasyon derecesine sahip endometrioid tip endometriyum kanseri dokusunda OVGP-1 ekspresyon düzeyleri ve ekspresyon gücü değişiklik göstermemektedir. Ekspresyon düzeylerinin tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastaz varlığı, myometriyal invazyon, servikal invazyon, adneks tutulumu, peritoneal sitoloji pozitifliği, hastalık evresi, tanısal immünohistokimyasal belirteçlerin yanında MLH 1, PMS 2, MSH 2 ve MSH 6 ekspresyon kaybı arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Tek başına OVGP-1 ekspresyon düzeylerinin ve ekspresyon gücünün endometriyal örnekleme materyali ve histerektomi materyalinde tümör varlığını saptamada etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S.** The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* **1991**;41(1):1-16. doi:10.1016/0090-8258(91)90246-2
2. **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.** Cancer Statistics, **2008**. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96. doi:10.3322/CA.2007.0010
3. **Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG.** Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* **2015**;126(4):897. doi:10.1097/AOG.0000000000001071
4. **Ring KL, Mills AM, Modesitt SC.** Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* **2022**;140(6):1061. doi:10.1097/AOG.0000000000004989
5. **Woo MMM, Gilks CB, Verhage HG, Longacre TA, Leung PCK, Auersperg N.** Oviductal glycoprotein, a new differentiation-based indicator present in early ovarian epithelial neoplasia and cortical inclusion cysts. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):315-319. doi:10.1016/j.ygyno.2004.01.047
6. **Mm W, A A, Hg V, et al.** Gain of OGP, an estrogen-regulated oviduct-specific glycoprotein, is associated with the development of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* **2004**;10(23). doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1261
7. **Morton DA, Peterson KD, Albertine KH.** *Gray's Dissection Guide for Human Anatomy.* Churchill Livingstone Elsevier; **2007**.
8. Histology for Pathologists, Fourth Edition. Accessed June 19, **2023**. <https://solution.lww.com/book/show/258301>
9. **Sherman ME.** Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* **2000**;13(3):295-308. doi:10.1038/modpathol.3880051
10. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, **2018**. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
11. **Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK.** New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* **2017**;23(2):232-254. doi:10.1093/humupd/dmw042
12. **Baak JPA, Mutter GL.** EIN and WHO94. *J Clin Pathol.* **2005**;58(1):1-6. doi:10.1136/jcp.2004.021071
13. **Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A.** Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest.* **2011**;72(1):10-14. doi:10.1159/000321390
14. **Ash SJ, Farrell SA, Flowerdew G.** Endometrial biopsy in DUB. *J Reprod Med.* **1996**;41(12):892-896.
15. **Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L.** Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* **2011**;37(2):232-240. doi:10.1002/uog.8871
16. **Göl K, Saraçoğlu F, Ekici A, Sahin I.** Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* **2001**;15(1):63-67.
17. **Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al.** Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):678.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2009.02.032

18. **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. **1985**;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x
19. **Singh G, Puckett Y.** *Endometrial Hyperplasia*. StatPearls Publishing; **2022**. Accessed May 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
20. **Lindahl B, Willén R.** Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. *Anticancer Res*. **1994**;14(5B):2141-2146.
21. **Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, et al.** The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. **1994**;55(1):66-71. doi:10.1006/gyno.1994.1249
22. **Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ.** Endometrial Hyperplasia: A Review: *Obstet Gynecol Surv*. **2004**;59(5):368-378. doi:10.1097/00006254-200405000-00025
23. **Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P:** Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res*. **2004**;6(3):133. doi:10.1186/bcr788
24. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. **1996**;275(5):370-375. doi:10.1001/jama.1996.03530290040035
25. **Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al.** Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. **2002**;12(3):257-260. doi:10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x
26. **Herrinton LJ, Weiss NS.** Postmenopausal unopposed estrogens. Characteristics of use in relation to the risk of endometrial carcinoma. *Ann Epidemiol*. **1993**;3(3):308-318. doi:10.1016/1047-2797(93)90035-3
27. **Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al.** Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol*. **2018**;150(1):92-98. doi:10.1016/j.ygyno.2018.04.566
28. **Mills AM, Sloan EA, Thomas M, et al.** Clinicopathologic Comparison of Lynch Syndrome-associated and “Lynch-like” Endometrial Carcinomas Identified on Universal Screening Using Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. **2016**;40(2):155-165. doi:10.1097/PAS.0000000000000544
29. **Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, et al.** High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc*. **2006**;38(1):177-179. doi:10.1016/j.transproceed.2005.12.007
30. **Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Bablok L, Wielgos M.** Gynecological issues after organ transplantation. *Neuro Endocrinol Lett*. **2008**;29(6):852-856.
31. **Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD.** Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. **1977**;59(4):1055-1060. doi:10.1093/jnci/59.4.1055
32. **Mutter GL.** Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*. **2000**;76(3):287-290. doi:10.1006/gyno.1999.5580
33. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS.** *World Health Organisation Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. International Agency for Research on Cancer; **2014**. Accessed April 29, **2023**. <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/world-health-organisation-classification-of-tumours-of-the-female>

34. **Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al.** Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. **2019**;74(5):676-687. doi:10.1111/his.13776
35. **Kurman RJ, Norris HJ.** Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. **1982**;49(12):2547-2559. doi:10.1002/1097-0142(19820615)49:12<2547::aid-cnrcr2820491224>3.0.co;2-0
36. **Janicek MF, Rosenshein NB.** Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. **1994**;52(3):373-378. doi:10.1006/gyno.1994.1064
37. **Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al.** Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. **2006**;106(4):812-819. doi:10.1002/cncr.21650
38. **Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al.** Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. **1998**;22(8):1012-1019. doi:10.1097/00000478-199808000-00012
39. **Baak JPA, Ørbo A, van Diest PJ, et al.** Prospective Multicenter Evaluation of the Morphometric D-Score for Prediction of the Outcome of Endometrial Hyperplasias. *Am J Surg Pathol*. **2001**;25(7):930.
40. **Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ, Acheson N, Phillips A.** Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. **2010**;20(4):116-120. doi:10.1016/j.ogrm.2010.01.002
41. **Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ.** Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. **2007**;26(2):103. doi:10.1097/PGP.0b013e31802e4696
42. **Hecht JL, Ince TA, Baak JPA, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL.** Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. **2005**;18(3):324-330. doi:10.1038/modpathol.3800328
43. **Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC.** Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol*. **2000**;190(4):462-469. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<462::AID-PATH590>3.0.CO;2-D
44. **Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al.** Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. **1992**;167(5):1317-1325. doi:10.1016/s0002-9378(11)91709-8
45. **Baak JPA, Wisse-Brekemans ECM, Fleege JC, van der Putten HWHM, Bezemer PD.** Assessment of the Risk on Endometrial Cancer in Hyperplasia, by Means of Morphological and Morphometrical Features. *Pathol - Res Pract*. **1992**;188(7):856-859. doi:10.1016/S0344-0338(11)80244-X
46. **Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al.** The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. **2005**;103(11):2304-2312. doi:10.1002/cncr.21058
47. **Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL.** Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res*. **1996**;56(8):1917-1921.
48. **Semere LG, Ko E, Johnson NR, et al.** Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol*. **2011**;118(1):21-28. doi:10.1097/AOG.0b013e31821d78af

49. **Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P**, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **2015**;75(2):135-136. doi:10.1055/s-0034-1396256
50. **Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K**. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* **2010**;21(2):97-101. doi:10.3802/jgo.2010.21.2.97
51. **Dietel M**. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. Is there a need to simplify? *Virchows Arch Int J Pathol.* **2001**;439(5):604-608. doi:10.1007/s004280100503
52. **Jindal A, Mohi MK, Kaur M, Kaur B, Singla R, Singh S**. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *J -Life Health.* **2015**;6(2):59-65. doi:10.4103/0976-7800.158947
53. **Sanam M, Majid MMK**. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle - a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* **2015**;16(12):4971-4975. doi:10.7314/APJCP.2015.16.12.4971
54. **Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al**. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer.* **2010**;46(13):2369-2380. doi:10.1016/j.ejca.2010.06.012
55. **Gücer F, Reich O, Tamussino K, et al**. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* **1998**;69(1):64-68. doi:10.1006/gyno.1997.4911
56. **Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al**. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res.* **1997**;23(3):223-230. doi:10.1111/j.1447-0756.1997.tb00836.x
57. **Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM**. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* **2012**;19(5):562-571. doi:10.1016/j.jmig.2012.05.009
58. **Trimble CL, Method M, Leitaio M, et al**. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* **2012**;120(5):1160-1175. doi:10.1097/aog.0b013e31826bb121
59. **Moore E, Shafi M**. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* **2013**;23(3):88-93. doi:10.1016/j.ogrm.2013.01.002
60. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia - Zaino - **2006** - Cancer - Wiley Online Library. Accessed May 21, 2023. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21649>
61. **Montalto SA, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A**. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre- malignant and malignant lesions of the endometrium.
62. **Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM**. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* **2007**;196(5):e40-e42. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.886
63. Treatment of Non-Atypic Endometrial Hyperplasia Using Thermal Balloon Endometrial Ablation Therapy | Gynecologic and Obstetric Investigation | Karger Publishers. Accessed May 22, 2023. <https://karger.com/goi/article-abstract/59/4/202/152336/Treatment-of-Non-Atypic-Endometrial-Hyperplasia?redirectedFrom=fulltext>
64. **Aoki Y, Kanao H, Wang X, et al**. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn J Clin Oncol.* **2020**;50(7):753-765. doi:10.1093/jjco/hyaa071
65. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D**. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* **2011**;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107

66. **Ott JJ.** Fundamentals of cancer epidemiology – 2nd edition. *Bull World Health Organ.* **2009**;87(8):644. doi:10.2471/BLT.08.062638
67. Latest world cancer statistics – GLOBOCAN **2012**: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 – IARC. Accessed June 11, 2023. <https://www.iarc.who.int/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>
68. Cancer of the Endometrium - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed June 11, **2023**. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
69. **Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al.** Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* **2010**;116(5):1141-1149. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f39849
70. **Smith M, McCartney AJ.** Occult, high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* **1985**;22(2):154-161. doi:10.1016/0090-8258(85)90021-6
71. **Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM.** Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol.* **1979**;54(1):74-79. doi:10.1097/00006250-197907000-00017
72. **MacMahon B.** Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* **1974**;2(2-3):122-129. doi:10.1016/0090-8258(74)90003-1
73. **Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ.** Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer; **1994**:439-486. doi:10.1007/978-1-4757-3889-6_12
74. **Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL.** Epidemiology of cancer of the endometrium. *Clin Obstet Gynecol.* **1982**;25(1):5-17. doi:10.1097/00003081-198203000-00004
75. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. **Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer.** *Am J Obstet Gynecol.* **1985**;151(8):1009-1015. doi:10.1016/0002-9378(85)90371-0
76. **John A. Rock, John D. Thomson:** Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity. *Hypertens TeLindes Oper Gynecol.* **1997**;50:1504.
77. **Maass H.** Epidemiologie gynäkologischer Tumoren. *Gynakologie Geburtshilfe.* **1988**;3:14-44.
78. **Onsrud M, Kolstad P, Normann T.** Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. *Gynecol Oncol.* **1976**;4(2):222-231. doi:10.1016/0090-8258(76)90064-0
79. **Atasü T, Şahmay S.** Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji İkinci Baskı Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul.* Published online **2001**:299-322.
80. **Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F.** Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* **1991**;164(2):522-527. doi:10.1016/S0002-9378(11)80012-8
81. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden) | SpringerLink. Accessed June 14, 2023. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1008860615584>
82. **Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS.** Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* **1983**;61(4):403-407.
83. **Hammond CB, ory SJ.** Endocrine problems in the menopause. *Clin Obstet Gynecol.* **1982**;25(1):19-38. doi:10.1097/00003081-198203000-00005
84. **Gusberg SB, Hall RE.** Precursors of corpus cancer. III. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstet Gynecol.* **1961**;17:397-412.

85. **Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al.** Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. **1989**;298(6667):147-151.
86. **Sturdee DW.** *The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women*. Taylor & Francis; **2003**.
87. **Weiss NS, Farewell VT, Szekely DR, English DR, Kiviat N.** Oestrogens and endometrial cancer: Effect of other risk factors on the association. *Maturitas*. **1980**;2(3):185-190. doi:10.1016/0378-5122(80)90003-1
88. **Stockwell HG, Lyman GH.** Cigarette smoking and the, risk of female reproductive cancer. *Am J Obstet Gynecol*. **1987**;157(1):35-40. doi:10.1016/S0002-9378(87)80341-1
89. **Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I.** Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control CCC*. **1999**;10(4):277-284. doi:10.1023/a:1008945721786
90. **Quereux C, Gabriel R.** [Non contraceptive benefits of oral contraception]. *Gynecol Obstet Fertil*. **2003**;31(12):1047-1051. doi:10.1016/j.gyobfe.2003.04.001
91. **Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, et al.** A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol*. **1982**;116(2):333-342. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a113417
92. **Egeland GM, Matthews KA, Kuller LH, Kelsey SF.** Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Prev Med*. **1988**;17(4):403-411. doi:10.1016/0091-7435(88)90039-4
93. **Gruber SB, Thompson WD.** A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. **1996**;5(6):411-417.
94. **Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG, et al.** The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **1999**;82(2):139-141. doi:10.1016/s0301-2115(98)00215-2
95. **Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK.** Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep*. **1985**;69(2):237-238.
96. **Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL, et al.** Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol*. **1998**;22(11):1379-1385. doi:10.1097/00000478-199811000-00008
97. **Bokhman JV.** Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. **1983**;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
98. **Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al.** Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control CCC*. **2010**;21(11):1851-1856. doi:10.1007/s10552-010-9612-8
99. **Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E.** Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer*. **2007**;120(2):378-383. doi:10.1002/ijc.22260
100. **Moore KN, Fader AN.** Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. **2011**;54(2):278-291. doi:10.1097/GRF.0b013e318218c755
101. **McCullough ML, Patel AV, Patel R, et al.** Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. **2008**;17(1):73-79. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2567
102. **Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, O'Brien PC, Naessens JM.** Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. **1990**;162(2):418-423; discussion 423-426. doi:10.1016/0002-9378(90)90399-r

103. Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol.* **1991**;40(3):207-217. doi:10.1016/0090-8258(90)90279-t
104. Boruta DM, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol.* **2009**;115(1):142-153. doi:10.1016/j.ygyno.2009.06.011
105. Wright JD, Fiorelli J, Schiff PB, et al. Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time. *Cancer.* **2009**;115(6):1276-1285. doi:10.1002/cncr.24160
106. Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer.* **2003**;98(1):176-186. doi:10.1002/cncr.11484
107. Maxwell GL, Tian C, Risinger J, et al. Racial disparity in survival among patients with advanced/recurrent endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* **2006**;107(9):2197-2205. doi:10.1002/cncr.22232
108. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl.* **2005**;366(9484):491-505. doi:10.1016/S0140-6736(05)67063-8
109. Boruta DM, Gehrig PA, Groben PA, et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer.* **2004**;101(10):2214-2221. doi:10.1002/cncr.20645
110. Murphy KT, Rotmensch J, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2003**;55(5):1272-1276. doi:10.1016/s0360-3016(02)04404-8
111. Cirisano FD, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol.* **2000**;77(1):55-65. doi:10.1006/gyno.2000.5737
112. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer.* **1982**;49(8):1511-1523. doi:10.1002/1097-0142(19820415)49:8<1511::aid-cncr2820490802>3.0.co;2-6
113. Williams KE, Waters ED, Woolas RP, Hammond IG, McCartney AJ. Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus: pathologic and cytopathologic analysis of a high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* **1994**;4(1):7-18. doi:10.1046/j.1525-1438.1994.04010007.x
114. Tornos C, Silva EG, Khorana SM, Burke TW. High-stage endometrioid carcinoma of the ovary. Prognostic significance of pure versus mixed histologic types. *Am J Surg Pathol.* **1994**;18(7):687-693. doi:10.1097/00000478-199407000-00004
115. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* **1992**;47(3):298-305. doi:10.1016/0090-8258(92)90130-b
116. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**;85(6):2334-2338. doi:10.1210/jcem.85.6.6652
117. Mutter GL, Baak JP, Fitzgerald JT, et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol.* **2001**;83(2):177-185. doi:10.1006/gyno.2001.6352

118. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol.* **1997**;81:228-232.
119. Bussaglia E, del Rio E, Matias-Guiu X, Prat J. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol.* **2000**;31(3):312-317. doi:10.1016/s0046-8177(00)80244-0
120. Zhou XC, Dowdy SC, Podratz KC, Jiang SW. Epigenetic considerations for endometrial cancer prevention, diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol.* **2007**;107(1):143-153. doi:10.1016/j.ygyno.2007.06.019
121. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature.* **1997**;386(6627):761, 763. doi:10.1038/386761a0
122. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* **2000**;92(11):924-930. doi:10.1093/jnci/92.11.924
123. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res.* **2001**;61(11):4311-4314.
124. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch Int J Pathol.* **2004**;444(3):213-223. doi:10.1007/s00428-003-0947-3
125. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* **2005**;11(18):6422-6430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0508
126. 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 Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* **2004**;85(2):145-150. doi:10.1016/j.ijgo.2003.12.001
127. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer.* **2009**;9:460. doi:10.1186/1471-2407-9-460
128. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* **2007**;34(4):717-737, ix. doi:10.1016/j.ogc.2007.09.001
129. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int.* **2010**;16(1):9-11. doi:10.1258/mi.2010.010008
130. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* **2002**;9(3):277-282. doi:10.1016/s1074-3804(05)60404-5
131. Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol.* **2011**;21(3):468-473. doi:10.1007/s00330-010-2010-5
132. Vergote I, Kjørstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer.* **1989**;64(5):1011-1016. doi:10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1011::aid-cnrcr2820640507>3.0.co;2-7
133. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* **2012**;120(2 Part 1):383. doi:10.1097/AOG.0b013e3182605bf1

134. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002;288(13):1610-1621. doi:10.1001/jama.288.13.1610
135. Bennett GL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(®) on abnormal vaginal bleeding. *J Am Coll Radiol JACR*. 2011;8(7):460-468. doi:10.1016/j.jacr.2011.03.011
136. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280(17):1510-1517. doi:10.1001/jama.280.17.1510
137. Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(9):799-816. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.810902.x
138. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):409-411. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b48feb
139. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):998-1004. doi:10.1097/aog.0b013e31826b9fef
140. Twu NF, Chen SS. Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi Chin Med J Free China Ed*. 2000;63(8):628-633.
141. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1995;86(1):38-42. doi:10.1016/0029-7844(95)00105-Z
142. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):463-468. doi:10.1016/j.ygyno.2004.07.016
143. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers*. 2021;13(6):1478. doi:10.3390/cancers13061478
144. Shevelev IV, Hübscher U. The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(5):364-376. doi:10.1038/nrm804
145. Rayner E, van Gool IC, Palles C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):71-81. doi:10.1038/nrc.2015.12
146. Henninger EE, Pursell ZF. DNA polymerase ϵ and its roles in genome stability. *IUBMB Life*. 2014;66(5):339-351. doi:10.1002/iub.1276
147. Church DN, Briggs SEW, Palles C, et al. DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet*. 2013;22(14):2820-2828. doi:10.1093/hmg/ddt131
148. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic Significance of POLE Proofreading Mutations in Endometrial Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1):dju402. doi:10.1093/jnci/dju402
149. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2016;22(12):2865-2873. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2233
150. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):15-19. doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.006

151. Stasenکو M, Tunnage I, Ashley CW, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):194-202. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.028
152. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2020;30(12):2002-2007. doi:10.1136/ijgc-2020-001929
153. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chrétien AS, et al. Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicines.* 2021;9(6):632. doi:10.3390/biomedicines9060632
154. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, et al. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011;17(6):1331-1340. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0540
155. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113
156. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):124-130. doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.097
157. de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019;25(3):1087-1097. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1443
158. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-3397. doi:10.1200/JCO.20.00549
159. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4215-4224. doi:10.1158/1078-0432.ccr-15-2878
160. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, et al. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(2):245-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000764
161. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923
162. Matsuo K, Matsuzaki S, Miller H, et al. Clinico-pathological significance of suspicious peritoneal cytology in endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2021;124(4):687-698. doi:10.1002/jso.26570
163. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, Mariani A, Dowdy SC. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(1):97-112. doi:10.4065/83.1.97
164. Peters WA, Andersen WA, Thornton WN, Morley GW. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146(3):285-289. doi:10.1016/0002-9378(83)90750-0
165. Yu CKH, Cutner A, Mould T, Olaitan A. Total laparoscopic hysterectomy as a primary surgical treatment for endometrial cancer in morbidly obese women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(1):115-117. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00335.x

166. **Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al.** Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* **1991**;40(1):55-65. doi:10.1016/0090-8258(91)90086-k
167. **Einhorn N, Tropé C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Ståhl E.** A systematic overview of radiation therapy effects in uterine cancer (corpus uteri). *Acta Oncol Stockh Swed.* **2003**;42(5-6):557-561. doi:10.1080/02841860310014417
168. **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):1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335
169. **Elliott P, Green D, Coates A, et al.** The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* **1994**;4(2):84-93. doi:10.1046/j.1525-1438.1994.04020084.x
170. **Seltzer V, Vogl SE, Kaplan BH.** Adriamycin and cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of metastatic endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* **1984**;19(3):308-313. doi:10.1016/0090-8258(84)90197-5
171. **Tropé C, Johnsson JE, Simonsen E, Christiansen H, Cavallin-Ståhl E, Horváth G.** Treatment of recurrent endometrial adenocarcinoma with a combination of doxorubicin and cisplatin. *Am J Obstet Gynecol.* **1984**;149(4):379-381. doi:10.1016/0002-9378(84)90147-9
172. **Pasmanter MW, Coleman M, Silver RT, Mamaril AP, Quiguyan CC, Galindo A.** Treatment of advanced endometrial carcinoma with doxorubicin and cisplatin: effects on both untreated and previously treated patients. *Cancer Treat Rep.* **1985**;69(5):539-542.
173. **Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, Twiggs L, Webster KD.** Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* **1993**;16(6):494-496. doi:10.1097/00000421-199312000-00007
174. **Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al.** Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* **2001**;19(20):4048-4053. doi:10.1200/JCO.2001.19.20.4048
175. **Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT.** High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* **1996**;14(2):357-361. doi:10.1200/JCO.1996.14.2.357
176. **Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S.** An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* **1994**;55(2):229-233. doi:10.1006/gyno.1994.1282
177. **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(2):221-225. doi:10.1006/gyno.1995.0012
178. **Rapisarda JJ, Mavrogianis PA, O'Day-Bowman MB, Fazleabas AT, Verhage HG.** Immunological characterization and immunocytochemical localization of an oviduct-specific glycoprotein in the human. *J Clin Endocrinol Metab.* **1993**;76(6):1483-1488. doi:10.1210/jcem.76.6.8501154
179. **Arias EB, Verhage HG, Jaffe RC.** Complementary deoxyribonucleic acid cloning and molecular characterization of an estrogen-dependent human oviductal glycoprotein. *Biol Reprod.* **1994**;51(4):685-694. doi:10.1095/biolreprod51.4.685
180. **Laheri S, Ashary N, Bhatt P, Modi D.** Oviductal glycoprotein 1 (OVGP1) is expressed by endometrial epithelium that regulates receptivity and trophoblast adhesion. *J Assist Reprod Genet.* **2018**;35(8):1419-1429. doi:10.1007/s10815-018-1231-4

181. **Moore K, Brewer MA.** Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* **2017**;37:435-442. doi:10.1200/EDBK_175666
182. **Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, et al.** Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* **2010**;28(5):788-792. doi:10.1200/JCO.2009.24.1315
183. **Togami S, Kawamura T, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H.** Comparison of survival outcomes between laparoscopic and open surgery in patients with low-risk endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol.* **2020**;50(11):1261-1264. doi:10.1093/jjco/hyaa116
184. **Vardar MA, Guzel AB, Taskin S, et al.** Could the Long-Term Oncological Safety of Laparoscopic Surgery in Low-Risk Endometrial Cancer also Be Valid for the High-Intermediate- and High-Risk Patients? A Multi-Center Turkish Gynecologic Oncology Group Study Conducted with 2745 Endometrial Cancer Cases. (TRSGO-End-001). *Curr Oncol.* **2021**;28(6):4328-4340. doi:10.3390/curroncol28060368
185. **Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al.** ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* **2016**;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
186. **Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ.** ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol.* **2010**;116(3):293-294. doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.065
187. **Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al.** Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995;56(1):29-33. doi:10.1006/gyno.1995.1005
188. **Larson DM, Broste SK, Krawisz BR.** Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* **1998**;91(3):355-359. doi:10.1016/s0029-7844(97)00698-4
189. **Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al.** Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* **2005**;23(16):3668-3675. doi:10.1200/JCO.2005.04.144
190. **Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al.** Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* **2008**;100(23):1707-1716. doi:10.1093/jnci/djn397
191. **ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB.** Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet Lond Engl.* **2009**;373(9658):125-136. doi:10.1016/S0140-6736(08)61766-3