

## İÇİNDEKİLER

|                                                | Sayfa No    |
|------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                | <b>II</b>   |
| <b>ÖZET</b>                                    | <b>III</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>                                | <b>IV</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>          | <b>V</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                         | <b>VI</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                         | <b>VIII</b> |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>                         | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER</b>                        | <b>2</b>    |
| 2.1.Epidemiyoloji                              | 2           |
| 2.2.Embriyoloji                                | 3           |
| 2.3.Histiyoloji                                | 4           |
| 2.4.Anatomi                                    | 5           |
| 2.5.Patoloji                                   | 9           |
| 2.5.1.Konjenital Uterin Anomaliler             | 9           |
| 2.5.2. Korpus Uterinin Benign Hastalıkları     | 15          |
| 2.5.3. Korpus Uterinin Pre-Malign Hastalıkları | 22          |
| 2.5.4. Korpus Uterinin Malign Hastalıkları     | 28          |
| <b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b>                       | <b>95</b>   |
| 3.1. Çalışma Popülasyonu                       | 95          |
| 3.2. Frozen ve Nihai Patoloji Prosedürü        | 95          |
| 3.3. Cerrahi Prosedür                          | 96          |
| 3.4 Transvajinal Ultrasonografi İncelemesi     | 97          |
| 3.5 Magnetik Rezonan Görüntüleme Protokolü     | 98          |
| 3.6 İstatistiksel Analiz                       | 98          |
| <b>4.BULGULAR</b>                              | <b>99</b>   |
| <b>5.TARTIŞMA</b>                              | <b>131</b>  |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                             | <b>157</b>  |
| <b>KAYNAKLAR</b>                               | <b>159</b>  |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğretimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağını bulduğum başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Abdullah KARAER'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazımında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip, her konuda destek olan, cerrahi nosyonu kazanmamızda üzerimizde büyük emeği olan, örnek aldığım değerli hocam Doç.Dr.Ercan YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımda emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr.Görkem TUNCAY'a, Yrd.Doç.Dr.Ebru İNCİ COŞKUN'a, değerli ablam Yrd.Doç.Dr.Senem ARDA DÜZ'e, -perinatoloji alanında bana çok büyük katkısı olan, eğitimim süresince sabırla desteğini esirgemeyen değerli abim-Yrd.Doç.Dr.Rauf MELEKOĞLU'na, -ürojenekoloji alanında beceri geliştirmemde büyük katkısı olan değerli hocam - Yrd.Doç.Dr.İşıl KÖLELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince her konuda bana yardımcı olan, bütün zorluklarda desteğini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr.Ayşe Gülçin BAŞTEMUR ve Dr.Gürkan ÖZBEY başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Ayşenur AKATLI ve Yrd.Doç.Dr.Serhat TOPRAK'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Leyla KARACA'ya ve İstatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevli'lerinden Zeynep TUNÇ' a teşekkürlerimi sunarım.

Değerli iş arkadaşlarım Birgül GÜLÜM, Emel ÇİMEN, Gönül ÜÇDEMİR başta olmak üzere doğumhane, servis, poliklinik ve ameliyathanede görevli tüm hemşirelerimize, personellerimize, sekreterlerimize ve ameliyathanemizin olmazsa olmazı, temel taşı olan İrfan ÇATALKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Gecelerin gündüzlere karışmasına aldırmandan, bıkmadan, usanmadan bana destek olan, sevgi dolu hayat arkadaşım ELİF'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, maddi ve manevi fedakarlıklarını esirgemeyen babam Yusuf KURAL, annem Zeynep KURAL ve tüm kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

.

## ÖZET

# ENDOMETRİYUM KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA MYOMETRİYAL İNVAZYON DERİNLİĞİNİN İNCELENMESİNDE TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ(TVS), MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) YÖNTEMİ VE FROZEN PATOLOJİ İNCELENMESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Bu çalışmada myometriyal invazyonu değerlendirmek amacıyla preop uyguladığımız transvajinal ultrasonografi (TVS), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi ve operasyon esnasında patologlar tarafından yapılan frozen incelemenin nihai patoloji sonucu ile karşılaştırarak, yöntemlerin miyometriyal invazyon derinliğini saptamadaki etkinlik düzeylerini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu prospektif çalışmada, Şubat 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde diagnostik probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan 65 hastada myometriyal invazyon derinliği için ameliyat öncesi TVS, MRI ve operasyon esnasında ise frozen inceleme yapıldı. Her üç yöntemde de tek bir jinekolog, radyolog ve patolog tarafından değerlendirildi. Sonuçlar altın standart olarak nihai patoloji ile karşılaştırıldı. Veriler SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

**Sonuçlar:** Yaptığımız çalışmaya 65 hasta alındı. Hastaların yaşları 38 ile 89 arasında olup, ortalama yaş  $60.75 \pm 12.28$  idi. Frozen, TVS ve MRI için sonuçlar sırasıyla; sensitivite % 100/88.64/63.64, spesifite % 85.71/90.48/95.24, PPD % 93.62/95.12/96.55, NPD % 100/79.17/55.56 ve doğruluk % 95.38/89.23/73.85 olarak tespit edilmişti. Aynı zamanda myometriyal invazyon derinliğinde grade, tümör boyutu, LVSİ, P53, Ki-67 gibi faktörlerinde etkili olduğu tespit edildi.

Frozen kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Frozen sonucuna bakılarak intraoperatif lenfadenektomi kararı alınabilir. TVS sonuçlarımızı daha önceki yapılan çalışmalarda sonuçlara benzer veya yüksek olduğunu tespit ettik. Fakat MRI için tam tersi bir durum mevcuttu. Literatüre ve çalışmamızdaki diğer iki yönteme oranla düşük izlendi. Doğruluk oranını frozen TVS'den, TVS ise MRI'dan daha yüksek olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, myometriyal invazyon derinliği, manyetik rezonans görüntüleme, transvajinal ultrasonografi, frozen, nihai patoloji

## ABSTRACT

### COMPARISON OF TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY (TVS), MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) METHODS WITH PATHOLOGICAL EXAMINATION OF FROZEN SECTION IN DETERMINING DEPTH OF MYOMETRIAL INVASION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ENDOMETRIAL CANCER

**Objective:** The aim of this study was to investigate the efficacy levels of transvaginal ultrasonography (TVS) and magnetic resonance imaging (MRI) methods in determining the depth of myometrial invasion by comparing the results of the methods performed preoperatively with the final results of frozen section examination performed by pathologists intraoperatively.

**Materials and Methods:** In this prospective study, preoperative TVS, MRI and intraoperative frozen section examinations were performed on 65 patients diagnosed with endometrial cancer using the diagnostic probe curettage in the Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Obstetrics and Gynecology Clinic between February 2017 and August 2018 to determine the depth of myometrial invasion. All three methods were evaluated by the same gynecologist, radiologist and pathologist. The results were compared with the final pathology result as the gold standard. The data were analyzed using SPSS 22.0 statistical package software.

**Results:** Our study included 65 patients. The patients' ages were between 38 and 89 and the mean age was  $60.75 \pm 12.28$  years. It was found that frozen, TVS and MRI had a sensitivity of 100/88.64/63.64%, a specificity of 85.71/90.48/95.24%, a PPV (positive predictive value) of 93.62/95.12/96.55%, a NPV (negative predictive value) of 100/79.17/55.56% and an accuracy of 95.38/89.23/73.85%, respectively. At the same time, factors such as grade, tumor size, LVSI, P53, Ki-67 were also found to be effective on the depth of myometrial invasion.

**Discussion:** We compared frozen, TVS and MRI methods to determine the depth of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. Among three methods, the frozen results were determined to be the closest to the final pathology results. Frozen section examination is an easy and reliable method. Intraoperative lymphadenectomy decision can be made by taking the result of frozen section examination into consideration. We found that our TVS results were similar or higher than the results of previous studies. However, it was exact opposite for MRI. The results of MRI were found to be lower than the other two methods in the literature and our study. The accuracy rates were found as follows: frozen was higher than TVS and TVS was higher than MRI.

**Keywords:** Endometrial cancer, depth of myometrial invasion, magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, frozen, final pathology

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                |                                                            |
|----------------|------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>     | : Amerikan Birleşik Devletleri                             |
| <b>MRI</b>     | : Magnetik Rezonans Görüntüleme                            |
| <b>AFS</b>     | : Amerikan Fertilite Derneği                               |
| <b>DES</b>     | : Dietilstilbestrol                                        |
| <b>ESHRE</b>   | : Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu          |
| <b>ESGE</b>    | : Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu                   |
| <b>HSG</b>     | : Histerosalpingografi                                     |
| <b>FİGO</b>    | : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu          |
| <b>PAP</b>     | : Papanicolaou                                             |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı Tomografi                                   |
| <b>USG</b>     | : Ultrasonografi                                           |
| <b>TVS</b>     | : Transvajinal Ultrasonografi                              |
| <b>JZ</b>      | : Junctional Zone                                          |
| <b>TAH+BSO</b> | : Transabdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi |
| <b>PLND</b>    | : Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu                             |
| <b>PPLND</b>   | : Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu               |
| <b>MI</b>      | : Myometriyal İnvazyon                                     |
| <b>BMI</b>     | : Vücut Kitle İndeksi                                      |
| <b>DNA</b>     | : Deoksiribonükleik Asit                                   |
| <b>CA125</b>   | : Kanseri Antijeni 125                                     |
| <b>β-hCG</b>   | : İnsan Koryonik Gonadotropini                             |
| <b>PCOS</b>    | : Polikistik Over Sendromu                                 |
| <b>BRCA</b>    | : Meme Kanseri Antijeni                                    |
| <b>OKS</b>     | : Oral kontraseptif                                        |
| <b>CEA</b>     | : Karsinoembriyonik Antijen                                |
| <b>PPD</b>     | : Pozitif Prediktif Değer                                  |
| <b>NPD</b>     | : Negatif Prediktif Değer                                  |
| <b>NCCN</b>    | : National Comprehensive Cancer Network                    |
| <b>EİN</b>     | : Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi                     |
| <b>EH</b>      | : Endometriyal Hiperplazi                                  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No                                                                                                                                                                       | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 2.1. Uterus Korpusu Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları<br>(Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)                                                                        | 3        |
| Şekil 2.2. ASRM Sınıflaması                                                                                                                                                    | 12       |
| Şekil 2.3. CONUTA Sınıflaması                                                                                                                                                  | 13       |
| Şekil 2.4. Endometriyal Polip Yönetimi                                                                                                                                         | 17       |
| Şekil 2.5. Myomların Lokalizasyonuna Göre İsimlendirilmesi                                                                                                                     | 18       |
| Şekil 2.6. Myomlarda FIGO Sınıflamasına                                                                                                                                        | 19       |
| Şekil 2.7. TVS’de Adenomyozis                                                                                                                                                  | 21       |
| Şekil 2.8. WHO ve EIN Sınıflama Sistemi ile Elde Edilen<br>Tanıların Karşılaştırılması.                                                                                        | 26       |
| Şekil 2.9. Endometrioid Adenokanser                                                                                                                                            | 56       |
| Şekil 2.10. Endometriyum Kanseri Evre III A Adjuvan Tedavi Protokolü                                                                                                           | 90       |
| Şekil 2.11. Endometriyum kanseri Evre III B ve III C Adjuvan Tedavi Protokolü                                                                                                  | 90       |
| Şekil 2.12. Endometriyum Kanseri Evre IV Tedavi Protokolü                                                                                                                      | 93       |
| Şekil 3.1. Transvajinal Ultrasonografi İncelemesi, Maksimum Tümör Derinliği<br>Arasındaki Mesafe (A), Toplam Myometriyal Kalınlık (B)<br>ve Myometriyal İnvazyon Oranı (A / B) | 97       |
| Şekil 4.1. Hastaların FIGO Evrelemesine Göre Dağılımı                                                                                                                          | 101      |
| Şeki 4.2. Hastaların Cerrahi Sonrası Radyoterapi Tedavisi Alma Oranları                                                                                                        | 102      |
| Şekil 4.3. Hastaların Cerrahi Sonrası Kemoterapi Tedavisi Alma Oranları                                                                                                        | 103      |
| Şekil 4.4. Hastaların Başvuru Şikayet Oranları                                                                                                                                 | 105      |
| Şekil 4.5. Cerrahi Prosedür                                                                                                                                                    | 106      |
| Şekil 4.6. Patoloji Sonuçlarına Göre Grade Düzeyi                                                                                                                              | 107      |
| Şekil 4.7. Patoloji Sonuçlarına Göre Lenfovasküler İnvazyon Düzeyi                                                                                                             | 108      |
| Şekil 4.8. Grade ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki                                                                                                                    | 115      |
| Şekil 4.9. Frozen için Sensitivite ve Spesifite                                                                                                                                | 121      |
| Şekil 4.10. TVS için Sensitivite ve Spesifite                                                                                                                                  | 122      |
| Şekil 4.11. MRI için Sensitivite ve Spesifite                                                                                                                                  | 122      |
| Şekil 4.12: TVS’de sagittal kesitte yüzeyel myometriyal invazyon                                                                                                               | 123      |
| Şekil 4.13: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte yüzeyel myometriyal invazyon                                                                                                  | 123      |

| <b>Şekil No</b>                                                                                         | <b>Sayfa No</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Şekil 4.14: Frozen incelemede yüzeyel myometriyal invazyon                                              | 124             |
| Şekil 4.15: TVS’de sagittal kesitte ½’den az myometriyal invazyon                                       | 124             |
| Şekil 4.16: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte ½’den az myometriyal invazyon                          | 125             |
| Şekil 4.17: Frozen incelemede ½’den az myometriyal invazyon                                             | 125             |
| Şekil 4.18: TVS’de sagittal kesitte ½’den az myometriyal invazyon                                       | 126             |
| Şekil 4.19: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte ½’den az myometriyal invazyon                          | 126             |
| Şekil 4.20: Frozen incelemede ½’den az myometriyal invazyon                                             | 127             |
| Şekil 4.21: TVS’de sagittal kesitte ½’den fazla myometriyal invazyon                                    | 127             |
| Şekil 4.22: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte ½’den fazla myometriyal invazyon                       | 128             |
| Şekil 4.23: Frozen incelemede ½’den fazla myometriyal invazyon                                          | 128             |
| Şekil 4.24: TVS’de sagittal kesitte serozaya kadar myometriyal invazyon                                 | 129             |
| Şekil 4.25: MRI’da T2 ağırlıklı ve T1 postkontrast sagittal kesitte serozaya kadar myometriyal invazyon | 129             |
| Şekil 4.26: Frozen incelemede serozaya kadar myometriyal invazyon                                       | 130             |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                                                                                              | <b>Sayfa No</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.1.</b> Tablo 2.1: Uluslararası Kanseri Ajansı (IARC) Tarafından<br>Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda<br>En Sık Görülen İlk Beş Kanseri Dağılımı | 2               |
| <b>Tablo 2.2.</b> Mülleryan Anomalilerin AFS Sınıflandırılması (1988)                                                                                                        | 11              |
| <b>Tablo 2.3.</b> Yeni ESHRE/ESGE Sınıflandırılması                                                                                                                          | 14              |
| <b>Tablo 2.4.</b> Endometriyal Polip Tanısı Alan 1196 Hastanın Histereskopi<br>Sonrası Histopatolojik Sonuçları                                                              | 16              |
| <b>Tablo 2.5.</b> WHO 94 Sınıflamasına Göre Farklı Endometriyal Hiperplazi Tiplerinde<br>Doğal Seyir                                                                         | 24              |
| <b>Tablo 2.6.</b> EİN ve WHO 94 EH Sınıflama Sistemlerinin Tanı Kategorileri<br>ve Önerilen Tedavi Yaklaşımları                                                              | 25              |
| <b>Tablo 2.7.</b> Uterusun Mezenkimal Tümörlerinin WHO Histolojik Sınıflaması                                                                                                | 30              |
| <b>Tablo 2.8.</b> Uterusun Mezenkimal Tümörlerinin WHO Histolojik Sınıflaması                                                                                                | 32              |
| <b>Tablo 2.9.</b> Endometrial Stromal Sarkom ve Adenosarkom FIGO 2009 Evrelemesi                                                                                             | 34              |
| <b>Tablo 2.10.</b> Uterin Sarkomların Histolojiye Göre Prognozları                                                                                                           | 35              |
| <b>Tablo 2.11.</b> Endometriyum Kanseriinde Klinik, Histopatolojik ve<br>Genetik Farklılıklar                                                                                | 39              |
| <b>Tablo 2.12.</b> Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri                                                                                                                 | 40              |
| <b>Tablo 2.13.</b> Kronik Anovulasyon Nedenleri                                                                                                                              | 43              |
| <b>Tablo 2.14.</b> Grade'in Değerlendirmesi için Histopatolojik Kriterler                                                                                                    | 55              |
| <b>Tablo 2.15.</b> Evre I Hastalarda Histolojik Grade ve Myometriyum İnvazyonu<br>Derinliğinin İlişkisi                                                                      | 59              |
| <b>Tablo 2.16.</b> Nodal Metastaz Riski ile Histolojik Grade ve Myometriyum İnvazyon<br>Derinliğini İlişkisi                                                                 | 60              |
| <b>Tablo 2.17.</b> Klinik Evre I Endometriyal Kanserde Cerrahi ve Patolojik Bulgular                                                                                         | 68              |
| <b>Tablo 2.18.</b> Klinik Evre I Endometriyal Kanseriinde Prognostik Faktörler                                                                                               | 69              |
| <b>Tablo 2.19.</b> FIGO 2009 Endometriyum Kanseri Evrelemesi                                                                                                                 | 80              |
| <b>Tablo 2.20.</b> FIGO Evrelemesine Göre Endometriyum Kanseriinin Dağılımı                                                                                                  | 83              |
| <b>Tablo 2.21.</b> Endometriyum Kanseriinde Evreye Göre Cerrahi Yaklaşım                                                                                                     | 86              |
| <b>Tablo 2.22.</b> Endometriyum Kanseriinde Adjuvan Tedavi                                                                                                                   | 87              |



| <b>Tablo No</b>                                                                                                       | <b>Sayfa No</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 2.23.</b> Endometriyum Kanserinde Evreye Göre Gerçek Sağ kalım (Klinik ve Cerrahi)                           | 94              |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Demografik Verileri 1                                                                    | 99              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Hastaların Demografik Verileri 2                                                                    | 100             |
| <b>Tablo 4.3.</b> Patoloji Sonuçlarına Göre İmmünohistokimyasal Analiz                                                | 104             |
| <b>Tablo 4.4.</b> Patoloji Sonuçlarına Göre Lenf Nodu Sayıları                                                        | 109             |
| <b>Tablo 4.5.</b> Operasyon Öncesi Tümör Marker Düzeyleri                                                             | 109             |
| <b>Tablo 4.6.</b> Endometriyal Kalınlık ve Tümör Boyutu Ölçümleri                                                     | 110             |
| <b>Tablo 4.7.</b> Nihai Patolojiye Göre Frozen, TVS ve MRI'nın Genel Doğruluk Oranı 1                                 | 111             |
| <b>Tablo 4.8.</b> Nihai Patolojiye Göre Frozen, TVS ve MRI'nın Genel Doğruluk Oranı 2                                 | 112             |
| <b>Tablo 4.9.</b> Grade ile Yapılan Cerrahi Prosedürün Karşılaştırması                                                | 113             |
| <b>Tablo 4.10.</b> P53, CEA ve LVSİ'nin Grade ile İlişkisi                                                            | 114             |
| <b>Tablo 4.11.</b> LVSİ ile CA 125 Arasındaki İlişki                                                                  | 115             |
| <b>Tablo 4.12.</b> Grade ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki                                                   | 116             |
| <b>Tablo 4.13.</b> P53 ve CEA'nın Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi                                                   | 117             |
| <b>Tablo 4.14.</b> Ki-67 Proliferasyon İndeksi ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki                             | 118             |
| <b>Tablo 4.15.</b> CA 125 ve CA 19-9'un Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi                                             | 118             |
| <b>Tablo 4.16.</b> Tümör Çapı'nın Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi                                                   | 119             |
| <b>Tablo 4.17.</b> Lenfovasküler İnvazyonun Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi                                         | 119             |
| <b>Tablo 4.18.</b> Nihai patoloji, Frozen, TVS ve MRI Sonuçlarına Göre Myometriyal Tutulum Düzeyleri                  | 120             |
| <b>Tablo 4.19.</b> Frozen, TVS ve MRI'da Sensitivite, Spesifite, Pozitif-Negatif Prediktif Değer ve Doğruluk Oranları | 121             |

## 1. GİRİŞ-AMAÇ

Tüm dünya genelinde kanser epidemiyolojisi incelendiğinde doku ve organ kanserlerinin insidansında değişen çevresel faktörlerin etkisi ile (uv ışınları, beslenme, sigara gibi) arttığı günümüzde bilinenen bir gerçektir. Kadınlarda görülen tümörlere baktığımızda ilk sırada meme kanserinin yer aldığı, bununla birlikte genital kanserler incelendiğinde gelişmiş ülkelerde endometriyum kanserinin en sık görülen jinekolojik malignite iken gelişmekte olan ülkelerde de serviks kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir. Her yıl dünya çapında 287.100 kadın bu hastalığın tanısını almaktadır (1). Endometriyum kanserinde hastalar genellikle vajinal kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Endometriyum kanserinde hastalar erken dönemde semptom vermelerinden dolayı hastaların yaklaşık % 75-80'i evre I de tanı almaktadır.

Endometriyum kanserinde, hastalığın prognozunu ve tedavi şeklini değiştiren faktörler arasında; evre, histolojik grade, myometriyal invazyon derinliği yer almaktadır. Temel tedavisi cerrahi olmakla birlikte hem Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) 2009 evreleme sisteminde, hem de cerrahinin seklini değiştirmesinden dolayı myometriyal invazyon derinliği büyük önem taşımaktadır. Bu tezimizde de myometriyal invazyonu değerlendirmek amacıyla preop uyguladığımız transvajinal ultrasonografi (TVS), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi ve operasyon esnasında patoloğlar tarafından yapılan frozen incelemenin nihai patoloji sonucu ile karşılaştırarak yöntemlerin miyometriyal invazyon derinliğini saptamadaki etkinlik düzeylerini incelemeyi amaçladık. Aynı zamanda myometriyal invazyon derinliğinin grade, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, CA 125, CA 19-9, P53 reseptör pozitifliği, Östrojen reseptör pozitifliği, progesteron reseptör pozitifliği, CEA reseptör pozitifliği ve Ki-67 gibi faktörlerle olan ilişkisinde incelemek istedik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

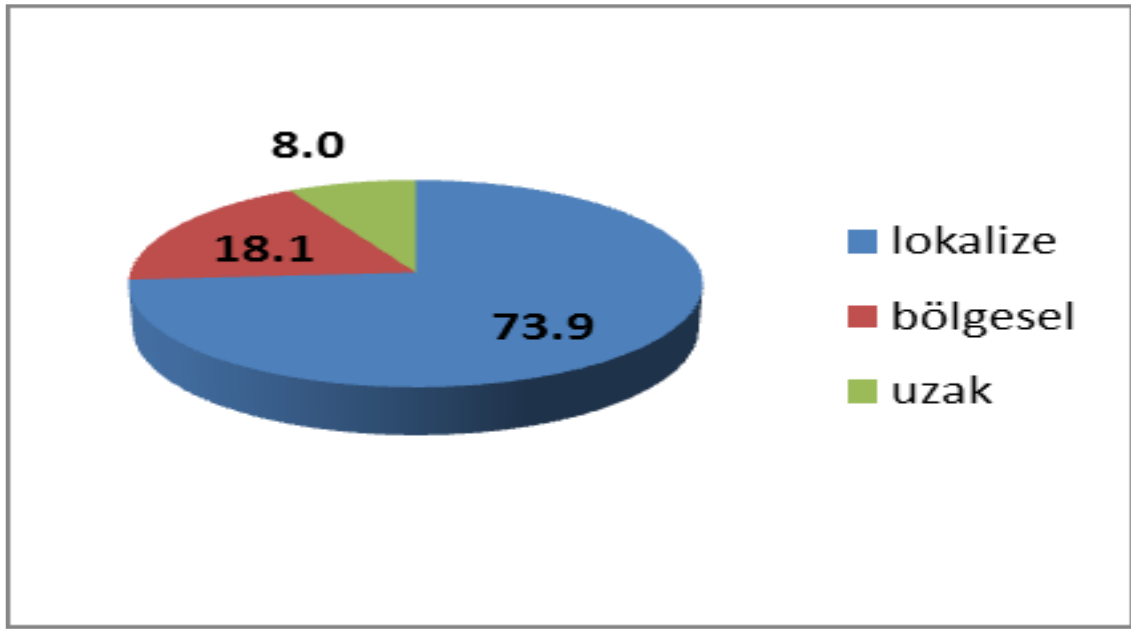
Endometriyum kanseri kadınlarda en sık görülen invaziv jinekolojik kanserdir. İnsidansı son 30 yıllık dönemde karşılanmamış östrojen kullanımına bağlı olarak artmış iken, son dekada artan obezite endometriyum kanserinin önemli nedeni olmuştur. Globacan'nın 2012 deki verilerine baktığımızda dünyada her yıl 319.605 yeni hasta endometriyum kanseri tanısı almakta, tanı almış bu hastaların da 76.155 kişi endometriyum kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Endometriyum kanserinde tüm dünyadaki insidansı yaklaşık 8.3/100.000 iken, ABD'de bu oran artmış obeziteye bağlı olarak dünya ortalamasının yaklaşık 3 katı (23.9/100.000) olarak bildirilmiştir (2).

Endometriyum kanseri olgularının % 53'ü gelişmiş ülkelerde görülür. Endometriyum kanseri görülme oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'da yüksek seyrederken Asya ve Afrika'nın büyük kısmında insidansı daha düşüktür. Hastaların yaklaşık % 75'i postmenopozal dönemde görülmekte olup, 45 yaşın altında ise nadir görülmektedir (3,4).

**Tablo 2.1: Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı**

|          | <b>Türkiye</b>            | <b>Dünya</b>              | <b>IARC'a üye<br/>24 ülke</b> | <b>AB<br/>(28 ülke)</b>   | <b>ABD</b>                |
|----------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>1</b> | Meme                      | Meme                      | Meme                          | Meme                      | Meme                      |
| <b>2</b> | Tiroid                    | Kolorektal                | Kolorektal                    | Kolorektal                | Akciğer                   |
| <b>3</b> | Kolorektal                | Uterus<br>serviksi        | Akciğer                       | Akciğer                   | Kolorektal                |
| <b>4</b> | <i>Uterus<br/>korporu</i> | Akciğer                   | Uterus<br>serviksi            | <i>Uterus<br/>korporu</i> | Tiroid                    |
| <b>5</b> | Akciğer                   | <i>Uterus<br/>korporu</i> | <i>Uterus<br/>korporu</i>     | Uterus<br>serviksi        | <i>Uterus<br/>korporu</i> |

Türkiye Sağlık Bakanlığı, Kansere Savaş Dairesi verilerine göre ülkemizde endometriyum kanseri, kadın kanserleri arasında 4. sırada yer almakta olup, görülme sıklığı yaklaşık 8.6/100.000'dir (5). 50-69 yaş grubundaki kanserlerin yaklaşık % 7,3'ünü oluşturmaktadır. Ortalama sağkalım 51.5 ay olarak tespit edilmiştir (6). Endometriyum kanserleri % 73,9 lokalize, % 18,1 bölgesel yayılım ve % 8 uzak yayılım ile tanı almaktadır.



**Şekil 2.1: Uterus Korpusu Kansere Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014) (7)**

## 2.2 EMBRİYOLOJİ

Fertilizasyon sırasında spermin etkisiyle embriyonun cinsiyeti belirlenir. Buna rağmen yedinci haftaya kadar gelişmekte olan gonadların erkek veya dişiye ait olduğunu belirleyen herhangi bir özellik olmadığından bu dönem farklılaşmamış gonad evresi olarak tanımlanır. Y kromozomunun kısa kolundaki SRY geninin (sex determining region of the Y chromosome) indüktörü olan TDF (testis determining factor) farklılaşmamış gonadı testis yönünde uyarır ve farklılaşmasını düzenler. Dişi fenotipin gelişmesi için 2 adet X kromozomu esastır. X kromozomunun çeşitli genleri ve bölgeleri bu gelişimde özgün rollere sahiptir (8).

Paramezonefrik veya müllerian kanallar gebeliğin tahmini altıncı haftasında oluşmaya başlar (9). Paramezonefrik kanallar, gonadların ve mezonefronun lateralinde çift taraflı olarak mezotelin (sölm epiteli) uzunlamasına invajinasyonu ve çöküntü uçlarının birleşerek kanala dönüşmesiyle oluşurlar. Kanalların kranial uçları iki taraflı olarak huni biçiminde bir genişlemeyle periton boşluğuna açılırlar. Paramezonefrik kanallar, mezonefrik kanallara paralel olarak pelvik bölgeye doğru uzanıp, pelvik bölgede mezonefrik kanalları ventralden çaprazlayarak birbirlerine yaklaşırlar ve orta hatta gebeliğin altmış üçüncü gününde birleşerek kabaca Y harfine benzeyen bir taslak oluştururlar. Bu taslağa uterovajinal primordiyum denir (10,11).

Paramezonefrik kanalların birbirleriyle birleşmeyip periton boşluğuna açılan kranial parçaları ve Wolf kanalını çaprazlayan horizontal bölümlerinden tuba uterinalar oluşur. Y harfi biçiminde birbirleriyle birleşen kaudal bölümünden (utero vajinal primordiyum veya utero vajinal kanal ) uterus ve vajinanın üst bölümünün epiteli ve bezleri gelişir. Taslağın çevresindeki splanknik mezenşim ise endometriyum stromasına ve myometriyuma farklanır (10).

Paramezonefrik kanallar birbirleriyle birleşirken sağlı iki peritoneal katlantıyı da orta hatta çekerek uterus broad ligamentlerini oluştururlar, uterus ve broad ligamentler yoluyla pelvik bölge rekto-uterin ve veziko-uterin poşlara ayrılır (10). Uterin korpus, endometriyum, myometriyum ve seroza katları gebeliğin dokuzuncu haftasında farklılaşmaya başlar. Bir hafta sonra da endometriyumdaki bezler oluşur, gebeliğin ilerleyen haftalarında gerek endometriyum gerekse de myometriyum gelişmeye devam eder. Doğumdan bir ay sonra annenin etkisindeki hormonal aktivite fonksiyonunu kaybederek, endometriyum puberteye kadar atrofik olarak kalır (12,13).

### 2.3. HISTOLOJİ

Uterus korpus ve fundus histolojik olarak üç tabakalı bir yapılanma gösterir ve bu tabakalar uterusu özgü olarak isimlendirilmişlerdir. Bu yapılar içten dışa doğru;

**Endometriyum:** Uterusun tunika mukozasıdır. Gelişen embriyonun implante olmasına ve plasantanın maternal bölümünün oluşmasına olanak sağlayacak yapıdadır. Uterus mukozası basit prizmatik epitelle lamina propriyadan meydana gelmiştir. Endometriyumun yüzey epiteli silyasız prizmatik salgı hücreleriyle silyalı hücrelerden meydana gelmiştir. Lamina propriya ise dens, irregüler bağ dokusu yapısındadır. Çok

sayıda yıldız biçimli bağ dokusu hücreleriyle lökosit ve makrofajları içerir. Endometriyumun en önemli özelliklerinden biride çok sayıda glandüler yapı içermesidir. Bu glandlar oldukça uzun, bazen bazal bölümleri lamina propriyanın altındaki kas tabakasına kadar uzanan tübüler bezlerdir. Uterus bezleri genel olarak yüzey epiteli ile döşeli olarak kabul ediliplerse de silyalı hücre içermeyler. Temel yapısal özellikleri yukarıda tanımlanan endometriyum iki tabakalıdır ve bu tabakalar yapısal ve işlevsel farklılıklar gösterirler. Endometriyumun fonksiyonel tabakası yüzeyel bölümdür, kalın olan bu tabaka menstrüasyon sırasında dökülür.

Endometriyum bazalis lamina propriyanın myometriyuma komşu olan derin bölgesidir. Fonksiyonel tabakaya göre oldukça ince olan bazal tabakada glandların bazal bölümleri ve bağ dokusu elamanları proliferasyon olarak menstrüel siklusta dökülen endometriyum fonksiyonalsin rejenerasyonunu sağlarlar. Endometriyumun kanlanması baktığımızda arkuat arterer bazal tabakayı besler iken spiral arterler fonksiyonel tabakayı besler.

**Myometriyum:** Uterusun en kalın tabakası olup düz kas lifleri, kan ve lenf damarlarından oluşmuştur. Düz kaslar myometriyumda üç farklı düzenleme gösterirler. Longitudinal dizilimli düz kaslar iç ve dış tabakaları meydana getirirken sirküler düz kaslar orta tabakayı oluşturur. Arkuat arter tarafından beslenen ve dolayısıyla vaskülarizasyonu iyi olan orta tabaka stratum vaskulare olarak da isimlendirilir. Serviks doğru myometriyum inceler ve servikste yerini dens, elastik fibril ve seyrek kas içeren irregüler bağ dokusu alır (14).

**Adventisya ve Seroza :** Uterusun ön yüzeyinin büyük bir bölümü adventisya ile kaplıdır. Fundus ve korpusun posterior bölümleri ise seroza ile kaplıdır ve seroza mezotelyal tek katlı yassı epitel ile altındaki gevşek bağ dokusundan meydana gelmiştir. Serviks uteri histolojik olarak içte tek katlı silialı kolumnar epitelten oluşan endoserviksten ve bunun dışında fibröz ve musküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur.

## 2.4.ANATOMİ

M.Ö 2500 yıllarındaki papirüs yazıtlarına baktığımızda eski mısırlıların vajina ve uterusu iki farklı anatomik yapı olarak gördükleri anlaşılmaktadır. Herophilus M.Ö

4.yüzyılda uterusun farklı pozisyonlarını tarif etmiştir. Efesli Soranus (M.S 93-133 yıllarında) kadavralarda yapmış olduğu multipl diseksiyonlar sonucu uterusu doğru olarak tarif etmiştir. Uterus, küçük pelviste mesane ile rektum arasında yer alan kalın duvarlı kas yapısında bir organdır. Uterus yan üst kısımlarda tuba uterinalar ve aşağıda ise vajina ile bağlantı halindedir. Neonatal uterus, plasental ve maternal öströjenin uyarısından dolayı prepubertal döneme göre yapılan çalışmalarda daha büyük olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda neonatal dönemde uterusun ortalama uzunluğu 3.4 cm olarak bildirilmiştir (15). Neonatal dönemden sonra uterusun uzunluğu 2.5 cm'e kadar regrese olup, puberteye doğru hormonların etkisiyle tekrar büyüme gösterir. Prepubertal serviks, uterin fundustan daha kalın ve daha büyüktür. Pubertal dönemde, uterus fundusu uzar, kalınlaşır ve serviksten daha büyük bir yapı haline gelir (16). Erişkin nulliparlarda ortalama 7,5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde (en geniş yerinde) ve 2.5 cm kalınlığında ölçülebilir. Ortalama ağırlığı 30-40 gramdır. Multiparlarda ise bu ölçüler biraz daha fazladır. Gebelerde uterusun yaklaşık ağırlığı 1000 gramdır.

Uterus anatomik olarak dört bölüme ayrılır: Fundus, corpus, istmus ve serviks (17).

Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden horizontal bir çizgi çizildiğinde bu çizginin üzerinde kalan kısımdır. Fundus uteri, uterusun en geniş kısmıdır. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. Korpus uteri fundustan isthmus'a giderek daralan iki yüzü vardır.

**Facies anterior (Vesicalis)**, ön yüz vesica urinaria'ya uyar. Yassıdır ve periton ile örtülüdür. Periton isthmus 'a kadar iner ve buradan mesaneye uzanır. Uterus ile mesane arasındaki periton çıkmasına excavatio vesica uterina denir.

**Facies posterior (İntestinalis)**, periton ile örtülüdür. Periton aşağıya servikse ve vajinanın üst kısmından rektuma doğru uzanır. Uterus ile rektum arasındaki periton çıkmasına excavatio rectouterina denir. Bu yüz kolon sigmoideum ile komşudur. İstmus 0,5 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür.

Serviks uteri yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Korpus uteriden daha dar ve daha yuvarlaktır. Serviks uteriden daha az hareketlidir. Serviks uterinin ekseni nadir olarak korpus uterinin ekseni ile aynı çizgi üzerindedir. Normal durumda uterus isthmus

yüksekliğinde öne doğru kıvrılır ve pozisyonu antefleksiyon olarak tanımlanır. Mesane boş olduğu zaman serviks uterusun uzun eksenini vajinanın uzun eksenine ile ön alt yüzde bir açı yaparak birleşir. Bu açı özellikle portio vaginalis serviks ile vajina arasındadır. Tüm uterus bu açı nedeniyle vajina üzerinde öne doğru uzanır. Bu durum antevertion olarak tanımlanır. Serviks uteri vajinanın ön duvarında arkaya doğru bir çıkıntı yapar. Üst (portio supravaginalis cervicis) ve alt (portio vaginalis cervicis) olmak üzere iki parçaya ayrılır.

**Portio supravaginalis cervicis**, serviks uterusun vajinanın üçte iki üst kısmında kalan parçasıdır. Önde ligamentum latum uterusun yaprakları arasında yer alan ve parametrium adı verilen bağ dokusu ile vesica urinariadan ayrılır. Arteria uterina bu doku içinde serviks uterusun yan tarafından uzanır. Pars supravaginalis arkada periton ile örtülüdür. Bu periton aşağıya vajinanın posterior duvarına uzanır ve oradan rektuma atlar. Burada meydana gelen çıkmaza excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) adı verilir (10).

**Portio vaginalis cervicis**, vajinanın ön duvarında bulunur. Vajinanın ön duvarından arkaya doğru çıkıntı yapar. Bu çıkıntılı kısmın yuvarlak ağzında dairesel bir ağız (ostium uteri) vardır. Ostium uteri serviks boşluğunu vajinaya bağlar. Ostium uteri labium anterior ve labium posterius denilen iki anatomik yapı ile sınırlanmıştır (10). Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vajinaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile rektum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşuluk yapar (18). Uterus, bağları ile vesica urinaria, rectum ve pelvis yan duvarlarına bağlanır. Bu bağların bir kısmı periton plikasıdır ve çok az mekanik destek sağlar. Diğer bağlar düz kas lifleri ve fibröz doku ihtiva eder ve uterusu anatomik pozisyonunda tutan gerçek bağlardır.

**Plica rectovaginalis**, vajinanın forniks posteriorundan rektumun ön kısmına uzanan periton plikasıdır. Bu bölgenin en derin yerine excavatio rectouterina denir.

**Ligamentum Latum Uteri (Broad ligamenti)**, uterusun kenarında pelvisin yan duvarına uzanır. Ligamentum latum uteri, lamina anterior ve lamina posterior denilen iki periton yaprağından oluşur. Bu yapraklar serbest üst kenarda birbirleriyle devam



eder. Periton ile diafragma pelvis arasında bağ dokusundan oluşan parametrium bulunur. Ligamentum latum uteri üç kısımdan oluşur. Bu kısımlar Mesosalpinks, Mesovarium, Mesometrium'dur.

**Ligamentum Rotundum (Ligamentum Teres uteri)**, ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında, tuba uterinanın ön alt kısmında bulunur. Ligamentum rotundum uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majustaki bağ dokusunda sonlanır. Uterusun dış köşesinden öne ve dışa doğru uzanır. Aa.vesicalis ve a. v. İliaca externayı çaprazlar. Bu bağ içinde çok sayıda düz kas lifleri bulunurken bağın terminal kısmı yalnızca fibröz dokudan oluşmuştur.

**Ligamentum Uterosacralis**, serviksin supravaginal kısmından rektumun yanlarına doğru uzanır. Rektumu yanlardan sardıktan sonra Sakral 2-3 vertebraların üzerini örten faciada sonlanır. Bu ligament içinde bağ dokusu ve düz kas lifleri bulunur. Excavatio rectouterina ve Douglas çukmazının lateral sınırını bu ligament oluşturur.

**Ligamentum Servikale transversus (Kardinal ligament, Mackenrodt Bağı)**, serviks uteri ve vajinanın forniks lateralisinden başlayıp pelvisin lateral duvarına uzanan fibromusküler bir bağıdır.

**Ligamentum Puboservikale**, uterusu alttan destekler.

Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterden gelen uterin arterlerle beslenir. Bu arterler üstte arteria ovarica, altta arteria vaginalis ile anastomoz yaparlar. Arteria uterinanın uterus duvarına giren dalları aa.arcoatae anteriores ve aa.arcoatae posteriores olmak üzere gruplara ayrılır. Bu dallar dairesel olarak myometriyumda ilerler ve karşı taraftan gelen dallar ile anastomoz yaparlar. Arteria arcoata myometriyumun derin tabakalarını besleyen ve endometriyuma gidecek olan rami radialesin spiral dalları (aa spirales) mukozaya geçer ve morfolojik olarak endometriyal siklustan etkilenir. Siklusun proliferasyon fazında spiral arterler daha az belirgin iken sekretuar fazında uzunluk ve çapları artar. Arteria uterina gebelikte hipertrofiye uğrar. Her iki arteria uterina orta çizgide çaprazlaşan küçük dallar ile anastomoz yaparlar. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Uterus duvarında venler arterlerden daha belirgindir. Gebelik esnasında vena ovaricalar bariz bir şekilde genişlemeler gözlenir. Uterusun lenf damarları iki grup halindedir. Yüzeyel olanlar peritonun altında ve derin grup damarlar ise uterus duvarında yer alırlar. Serviks uteriden gelen lenf

damarları iliaka eksterna, iliaka interna ve sakralis nodlarına giderler. Korpus uterinin alt kısmından gelen lenf damarları iliaka eksterna noduna drene olur. Korpus uterinin üst kısmı, fundus uteriden gelen lenf damarları aortika lateralis ve preaortika nodlarına giderler. Birkaç adet lenf damarları da iliaka eksterna noduna açılır. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür (19).

Uterusa gelen sinirler ligamentum latum uterinin tabanında vaginanın üst tarafında yer alan plexus uterovaginalisten gelir. Bu plexustan ayrılan bazı lifler, arteria vaginalis ile aşağıya serviks uteriye ve daha yukarı kısımlara gider. Serviks uteriye giden sinirler bir plexus oluştururlar. Bu plexus içinde küçük paraservikal gangliyonlar bulunur. Bunlardan biri diğerlerine göre daha büyüktür. Bu gangliyona ganglion servikale uterin adı verilir. Nervi uterini arteria uterina ile beraber korpus uteri ve tuba uterinaya dağılır. Bu dallar plexus ovarikus ile plexus hypogastrikus inferiorundan ayrılıp tuba uterinaya gelen liflerle birleşir. Nervi uterinin dalları arterlerle beraber myometriyum ve endometriyum içinde dallara ayrılır. Preganglioner sempatik lifler medulla spinalisin T 12-L1 segmentlerinden gelir. Preganglioner parasempatik lifler medulla spinalisin S2-4 spinal segmentlerinden gelir. Sempatik lifler uterusu kontraksiyon ve vasokontraksiyon, parasempatik lifler uterusu inhibisyon ve vasodilatasyon oluşturur.

## **2.5. PATOLOJİ**

### **2.5.1. KONJENİTAL UTERİN ANOMALİLER**

Müller kanalından kadın iç genital organlarının ortaya çıkışı her aşamada sapmaya uğrayabilir. Sonucunda çeşitli anomaliler ortaya çıkar. Genitoüriner organların gelişimi embriyolojik yaşamın 6. haftasında başlamaktadır. Embriyogenez döneminde oluşabilecek bir regresyonda müllerian kanal anomalileri görülmektedir. Embriyolojik gelişimde Müllerian ve Wolf kanalları çok yakın ilişkide bulunduğu için genital organ anomalileri ürener sistem anomalileri ile birliktelik gösterebilir (20).

Asemptomatik olduğu için tanı almamış hastalar nedeniyle konjenital uterin anomalilerin gerçek sıklığını saptamak zordur. Konjenital uterin anomaliler genel

popülasyonda % 2,4, infertil kadınlarda % 5,6, tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda % 7,1 sıklıkta görülmektedir (21).

Günümüzde konjenital uterin anomalileri ile ilgili iki farklı sınıflama sistemi bildirilmiştir.

### **ASRM (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) Sınıflaması**

#### **Class 1:** Hipoplazi ve/veya agenezi

Her iki müller kanalı normal gelişimini göstermez ise iç genital yolların agenezisi veya hipoplazisi görülür.

#### **Class 2:** Uterus unikornus

Her iki müller kanalından birinin gelişmemesi veya inkomplet gelişimi sonucu görülür. Rudimenter horn mevcutsa 2A yoksa 2B olarak sınıflandırılır.

#### **Class 3:** Uterus didelfis

Her iki müller kanalının füzyonundaki tam defekt sonucu iki ayrı uterin korpus ve serviks vardır.

#### **Class 4:** Uterus bikornus

Her iki müller kanalının inkomplet füzyonu sonucu bir servikste birleşen iki ayrı horn vardır.

#### **Class 5:** Uterus septus

Her iki müller kanalının tam füzyonundan sonra rezorbsiyon yetersizliğine bağlı olarak uterin kaviteyi ikiye bölen septa bulunmasıdır.

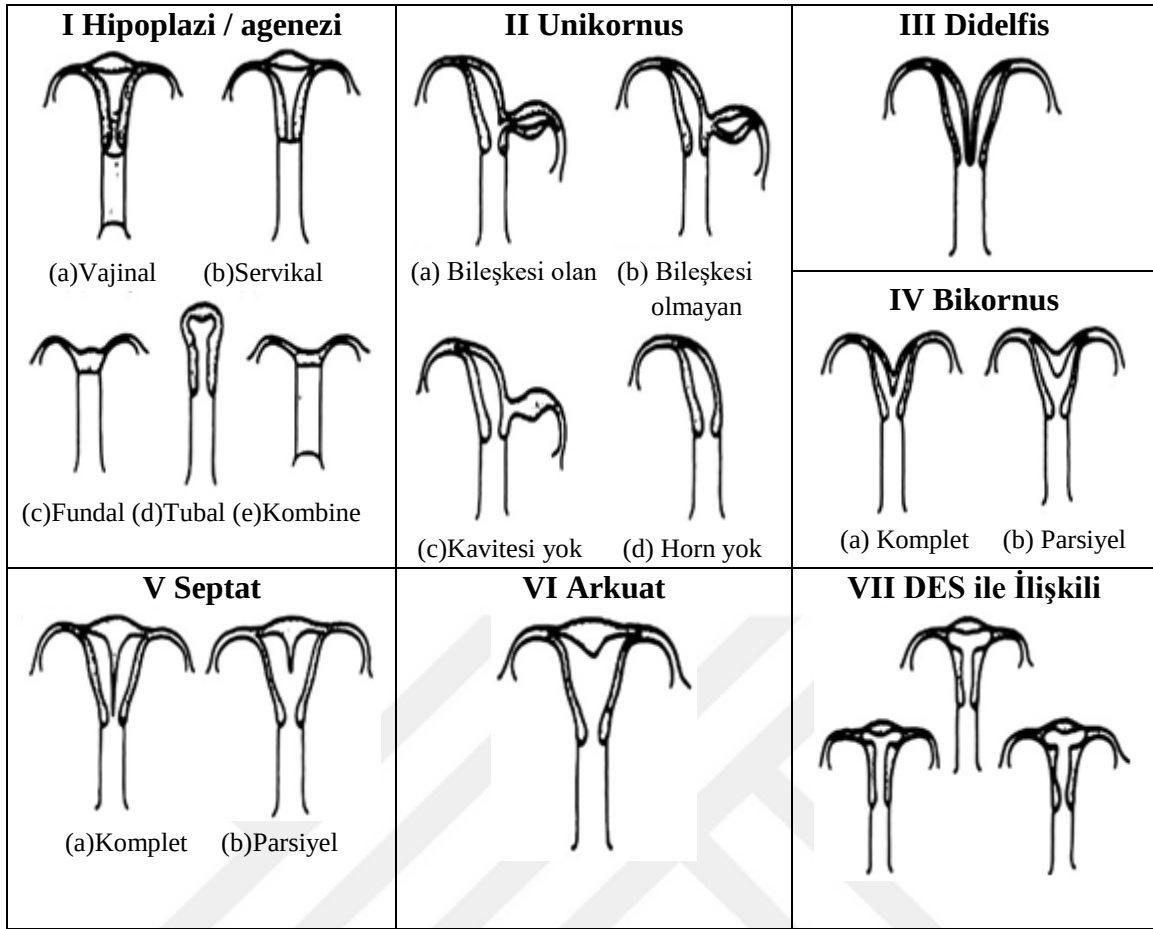
#### **Class 6:** Uterus arkuat

Her iki müller kanalının füzyon defekti sadece fundusta indentasyon şeklinde minimal ise arkuat uterus meydana gelir.

#### **Class 7:** DES (Dietilstilbestrol) ile ilişkili anomalilerdir.

**Tablo 2.2: Mülleryan Anomalilerin AFS Sınıflandırılması (1988)**

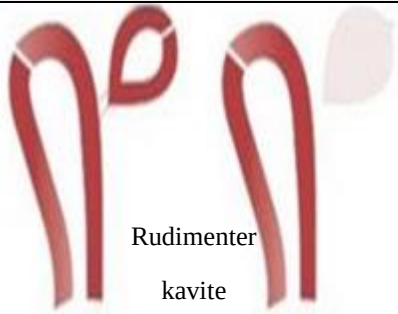
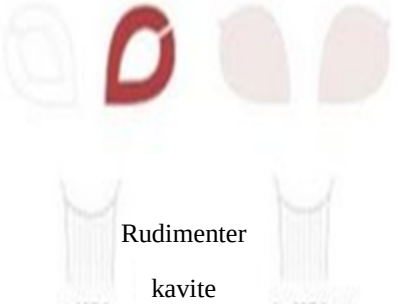
| Class   | Class 1                                                                                                                                                                                        | Class 2                                                                                                           | Class 3  | Class 4                                 | Class 5                               | Class 6 | Class 7      |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------|--------------|
| Anomali | Vajinal<br>Hipoplazi<br>/Agenezi<br><br>Servikal<br>Hipoplazi<br>/Agenezi<br><br>Fundal<br>Hipoplazi<br>/Agenezi<br><br>Tubal<br>Hipoplazi<br>/Agenezi<br><br>Kombine<br>Hipoplazi<br>/Agenezi | Unikornus<br><br>Bileşkesi<br>olan<br><br>Bileşkesi<br>olmayan<br><br>Unikornus -<br>Kavitesi yok<br><br>Horn yok | Didelfis | Bikornus<br><br>Komplet<br><br>Parsiyel | Septat<br><br>Komplet<br><br>Parsiyel | Arkuat  | DES<br>etkin |



**Şekil 2.2: ASRM Sınıflaması (22)**

### **CONUTA (CONgenital UTerina Anomalies) Sınıflaması**

En son Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/ Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (**ESHRE/ESGE**) ortak çalışmasında tüm bu sistemlerin anomalileri etkin olarak kategorize edemediği, klinikte kullanılabilirliği ve basitlik açısından ciddi sınırlamaları olduğu için konjenital uterin anomaliler (**CONUTA**) adını verdikleri yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır (**ESHRE/ ESGE 2013**). Bu sınıflamanın özelliği, anomalilerin sistematik kategorizasyonu anatomi baz alınarak yapılmıştır. Aynı embriyolojik orjinden gelen uterin anatomi farklılıkları ana sınıfların şekillenmesinde kullanılmıştır. Alt sınıflar aynı anatomik deformitenin farklı derecelerine göre oluşturulmuştur. Servikal ve vajinal anomaliler bağımsız alt gruplar olarak sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma anatomik deformitenin derecesine göre hafiften ağıra doğru yapılmıştır.

|                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Class U0/Normal uterus</p>                                                        | <p>Class U1/Dismorfik uterus</p>  <p>a. T-Şekli b. İnfantil c. Diğer</p>              |
| <p>Class U2/Septat uterus</p>  <p>a. Parsiyel b. Komplet</p>                        | <p>Class U3/ Bikornual uterus</p>  <p>a. Parsiyel b. Komplet c. Bikornual septat</p> |
| <p>Class U4/Hemi uterus</p>  <p>Rudimenter kavite<br/>a. İlişkili b. İlişkisiz</p> | <p>Class U5/Aplastik uterus</p>  <p>Rudimenter kavite<br/>b. İlişkisiz</p>          |
| <p>Class U6/Sınıflandırılmamış malformasyonlar</p>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                         |

Şekil 2.3: CONUTA Sınıflamsı (23)

**Tablo2.3: Yeni ESHRE/ESGE Sınıflandırılması**

|           | Ana sınıf                                 | Alt sınıf                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>U0</b> | <b>Normal uterus</b>                      |                                                                                                                                                                   |
| <b>U</b>  | <b>Disformik uterus</b>                   | <b>a.</b> T-şekilli<br><b>b.</b> İnfanıl<br><b>c.</b> Diğer                                                                                                       |
| <b>U2</b> | <b>Septat uterus</b>                      | <b>a.</b> Parsiyal<br><b>b.</b> Komplete                                                                                                                          |
| <b>U3</b> | <b>Bikornual uterus</b>                   | <b>a.</b> Parsiyal<br><b>b.</b> Komplet<br><b>c.</b> Bikornual septat                                                                                             |
| <b>U4</b> | <b>Hemi-uterus</b>                        | <b>a.</b> Rudimenter horn var<br>(kavite ile ilişkili veya ilişkisiz)<br><b>b.</b> Rudimenter horn yok<br>(kavite ile ilişkili/veya ilişkisiz)                    |
| <b>U5</b> | <b>Aplastik</b>                           | <b>a.</b> Rudimenter horn var<br>(bilateral veya tek taraflı kavite var)<br><b>b.</b> Rudimenter horn yok<br>(bilateral veya tek taraflı uterus kalıntısı/aplazi) |
| <b>U6</b> | <b>Sınıflandırılmamış malformasyonlar</b> |                                                                                                                                                                   |

Konvansiyonel transabdominal, translabial ya da transrectal ultrasonografi üç boyutlu ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda yardımcıdır. Bir diğer tanı yöntemi infertil kadınlarda tarama yöntemi olarak rutin uygulanan histerosalpingografi (HSG) işlemidir. HSG ile uterin anomaliler kolayca tanınır, fakat bazı alt grupları sınıflamaya imkan vermemektedir. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) laparoskopiyi pelvik ağrı varlığında önermektedir (24).

## 2.5.2. KORPUS UTERİNİN BENİGN HASTALIKLARI

### Endometriyal Polipler

Endometriyal polipler, endometriyal bezler, stroma ve kan damarlarının hiperplastik büyümesinin, epitelle kaplanarak uterusun yüzeyine doğru çıkıntı oluşturması ile oluşur. Endometriyal kavite içine doğru büyür, en çok fundal bölgede görülür. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlara kadar büyüyebilir. Tek veya çok sayıda, kaviteye yapışık veya saplı olabilir. Prevalansı, polip tanısında kullanılan yöntem ve çalışılan popülasyona bağlı olarak % 7,8 -34,9'dur. 20 yaş altında nadirdir, yaşla sıklığı artar, 35 yaşından sonra sık görülmekle birlikte 50 yaş civarı pik yapar. Postmenopozal insidansı % 11,8 iken premenopozal dönemde bu oran % 5,8'dir. Postmenopozal gruptaki poliplerin fazla olmasının nedeni bu grupta, p63 gen artışıyla açıklanabilir (25,26). Endometriyal poliplerin risk faktörlerine baktığımızda obezite, karşılanmamış östrojen tedavisi, polikistik over sendromu (PCOS), tamoksifen tedavisi, lynch ve cowden sendromu yer almaktadır.

Endometriyal polipin beş tipi vardır: Hiperplastik polipler, atrofik polipler, adenomyomatöz polipler, psödopolipler, fonksiyonel polipler. Sıklıkla asemptomatiktir, asemptomatik olanlar çoğunlukla infertilite tetkikleri sırasında saptanır. Premenopozal ve postmenopozal endometriyal poliplerin en sık semptomu anormal uterin kanama (AUK)'dır. Premenopozal dönemde endometriyal polipler sıklıkla semptomatiktirler. Premenopozal kadınlardaki AUK'ların % 39'undan endometriyal polipler sorumludur. Postmenopozal polipli kadınların çoğu asemptomatiktir (27). Bazen serviksten prolobe olup kötü kokulu akıntı yapabilirler. Semptomlar polip sayısı, yeri ve çapı ile bağlantılı değildir. Tanısal değerlendirmede TVS, salin infüzyon sonografi (SIS), histeroskopi, MRI kullanılır. Diffüzyon MRI'da görüntülemeye sinyal yoğunluğu değerlendirilerek benign-malign ayrımı yapılabilir.

Poliplerin klinik seyrine baktığımızda 1 cm'in altındaki poliplerin önemli bir kısmının regrese olduğu, % 12,9'a kadar malign transformasyona uğrayabileceği ve premalign-malign insidansının % 1,7-5,4 (üreme çağındaki insidans % 1,7, postmenapozal dönemde ise 5,4) olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (28). Postmenopozal dönem, ileri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, 1 cm'den büyük ve PCOS'lu olgularda malignite riskinin yüksek olduğu görülmüştür (29). Başka bir çalışmada görüldüğü gibi endometriyal poliplerin premalign ve malign olma riskinin

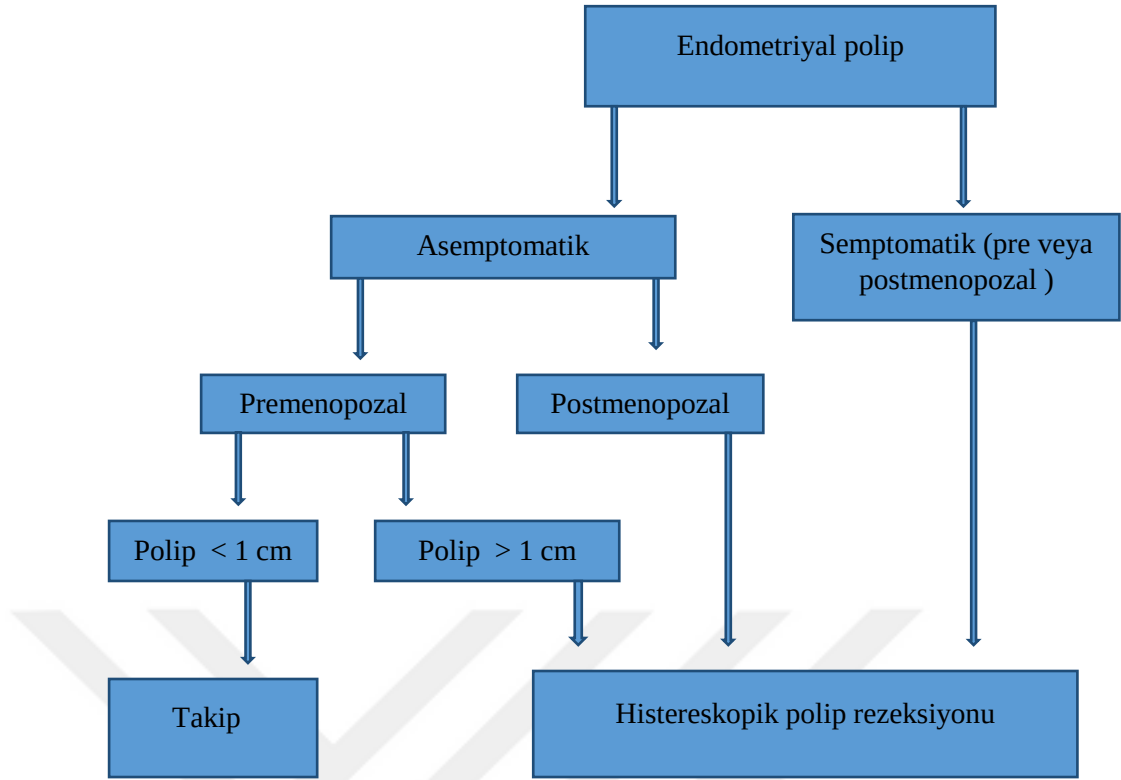


% 3,3 olduğu tespit edilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise atipik bir endometriyal polip rezeksiyonu sonrası eş zamanlı endometriyal kanser olma riskinin % 5,6 olduğu tespit edildi (108).

**Tablo 2.4: Endometriyal Polip Tanısı Alan 1196 Hastanın Histereskopi Sonrası Histopatolojik Sonuçları**

| Patoloji                                                | %    |
|---------------------------------------------------------|------|
| Benign                                                  |      |
| <b>Endometriyal polip</b>                               | 83.4 |
| <b>Endometriyal polip + Basit hiperplazi</b>            | 1.3  |
| <b>Endometriyal polip + Kompleks hiperplazi</b>         | 19   |
| <b>Toplam</b>                                           | 86.2 |
| Premalign veya malign                                   |      |
| <b>Endometriyal polip + Atipili basit hiperplazi</b>    | 0.1  |
| <b>Endometriyal polip + Atipili kompleks hiperplazi</b> | 1    |
| <b>Endometriyal kanser</b>                              | 2.2  |

Endometriyal polip yönetiminde premenopozal dönemde asemptomatik olanlar malignite riski düşük olduğu için takip edilebilir. Postmenopozal dönemde semptomatik olanlar için polipektomi yapılabilir. Semptomatik premenopozal ve asemptomatik postmenopozal olan polipler orta risk grubu olduğu için cerrahinin riskleri ve yararları hasta ile tartışılarak tedavi bireyselleştirilmelidir.



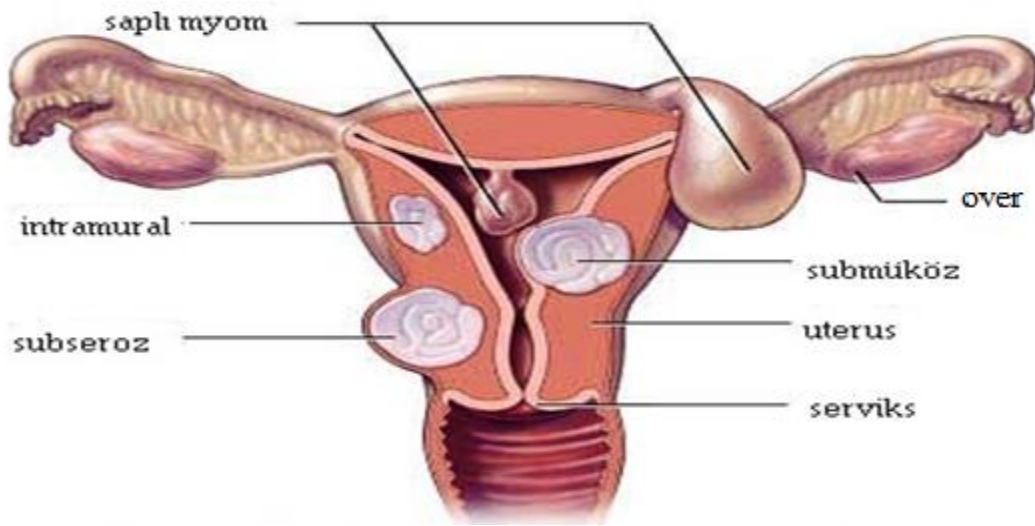
**Şekil 2.4: Endometriyal Polip Yönetimi (31)**

### **Uterin Leiomyomlar**

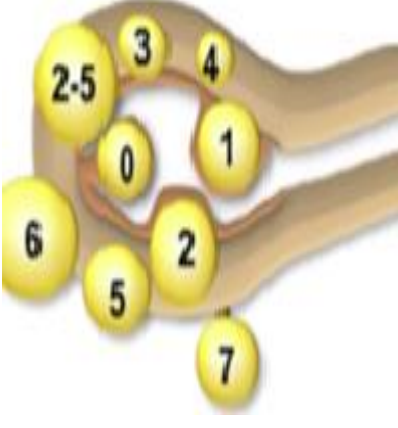
Uterin leiomyoma, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen benign tümörüdür ve tüm yumuşak doku tümörleri içinde ilk sırayı alır. Postmortem incelemelerde, kadınların % 50'sinde tespit edilmiştir (32). Üreme çağındaki kadınların % 20-30'unda görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık histerektomi endikasyonudur (33). Leiomyomlar kadın üreme sistemindeki patolojik gelişmenin en sık rastlanan formunu oluşturmaktadır. Uterin leiomyomlar en çok 40-50'li yaşlarda görülmektedir. 50 yaşından sonra menopoza girildiği için, uterin leiomyomların tüm kadınların yaklaşık % 40'ını etkileyeceği ileri sürülmüştür (34). Leiomyoma uterusun tam olarak insidansının saptanması oldukça güçtür. Leiomyomlar olabildiğince büyük boyutlarda olmasına karşın asemptomatik olabileceği gibi, çok küçük boyutlarda semptomatik olabilir. Histerektomi materyallerinin patolojik incelenmesinde leiomyoma uteri insidansı % 77'ye yükseldiği tespit edilmiştir (35). Leiomyomalı kadınların aile öykülerinde de leiomyoma sık rastlanılmıştır (36). Bunun yanında epidemiyolojik çalışmalar leiomyoma uteri ile infertilite hikayesi, obezite arasında pozitif ilişki olduğu

tespit edilmiş olup, parite, ileri yaşta doğum, sigara (20 yaş ve üzeri) ile de negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Üreme çağındaki kadınların % 20-25 kadarında semptom verirler. Kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak myomlar hormon bağımlı tümörlerdir. Leiomyoma uterusun görülme sıklığını karşılanmamış östrojen arttırmaktadır. Aynı zamanda endojen östrojen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör leiomyoma uterusun görülme sıklığını (gebelik ve oral kontraseptif kullanımı gibi) azaltmaktadır (38). Leiomyoma uterusun yaklaşık % 40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler görülmüştür (39). Leiomyomlar patolojik olarak sınırları düzenli, sert, yuvarlak ve gri beyaz renkte tümörlerdir. Patolojik kesitlerde yüzeyleri kabarık ve birbirinin içine girmiş gibi görünürler. Bazı bölgelerinde yumuşama ve sarı-kahverengi renk değişikliği görülebilir, bu bölgeler kırmızı dejenerasyon alanlarıdır. İgisi hücrelerden oluşan bir benign tümördür.

Myomlar bulunduğu yere göre gruplandırılırlar (40). Uterin korpusta yerleşenler intramural (en sık yerleşim), subseröz (peritonun viseral tabakasının altında) veya submüköz (endometriyumda) olabilirler. Uterusta leiomyomlar en çok korpusta % 91,2, devamında isthmusta % 7,2 ve servikte % 2,6 yerleşirler.



**Şekil 2.5: Myomların Lokalizasyonuna Göre İsimlendirilmesi (41)**

|                                                                                                                                        |           |       |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|----------------------------------------|
|  <p><b>Leiomyom<br/>subklassifikasyon sistemi</b></p> | Submukoz  | Tip 0 | Tamamen intrakaviter, saplı            |
|                                                                                                                                        |           | Tip 1 | İntramural kısım %50'den az            |
|                                                                                                                                        |           | Tip 2 | İntramural kısım %50'den fazla         |
|                                                                                                                                        | Diğerleri | Tip 3 | Kaviye ile ilişkili, %100 intramural   |
|                                                                                                                                        |           | Tip 4 | intramural                             |
|                                                                                                                                        |           | Tip 5 | Subserozal, %50'den fazlası intramural |
|                                                                                                                                        |           | Tip 6 | Subserozal, %50'den azı intramural     |
|                                                                                                                                        |           | Tip 7 | Saplı subserozal                       |
|                                                                                                                                        |           | Tip 8 | Diğerleri ( servikal, parazitik vb.)   |

**Şekil 2.6: Myomlarda FIGO Sınıflamasına (42)**

Myomlarda sarkom sıklığı oldukça farklı rapor edilmiştir. Montague ve arkadaşlarının 13.000 myomlu hastada yaptığı çalışmada myomlarda tespit edilen sarkom insidansı % 0,29'dur (36,43). Uterin sarkom tanısı hayli zordur. Patologların bir kısmı mitoz sayısına göre sarkom tanısını koyarlar. 10'luk büyütmede tüm tümör alanında beşten daha az mitoz varsa bu tümör benign olarak kabul edilir. 10'luk büyütmede mitoz sayısı ondan fazla ise malign olarak kabul edilir. Bazı patoloğlara göre de; mitoz sayısı önemlidir, ama nükleer hiperkromazi, nükleer pleomorfizm ve dev hücrelerin bulunması da tanıda olması gereken diğer özelliklerdir (36).

Myomlar çok çeşitli semptomlara neden olmasına karşılık, genellikle asemptomatik seyir gösterirler. Semptomatik olan hastaların şikayetleri tek olabileceği gibi, birden fazla da olabilir. Semptomlar myomun yerine, büyüklüğüne ve myomun sayısına göre değişebilir. Myomlu olgularda görülen semptomlar anormal uterin kanama, dispareni, dismenore, infertilite, pelvik basınç hissi, tekrarlayan gebelik kayıpları, kabızlık, erken doğum, sık idrara çıkma, abdominal distansiyondur (44). İnfertilitenin yaklaşık % 2-3'ünden myomlar sorumludurlar. Myomlu olgularda gebelik oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Buna karşın birçok hastada infertilitenin en önemli sebebi myomlar değildir, eğer myom tuba uterinaya bası yapıyorsa, uterin

kaviteyi bozuyorsa; tubal geçişi ve endometriyal fonksiyonu etkiliyor ise infertiliteye sebep olabilirler (45).

Birçok vakada tanı pelvik muayene ve ultrasonografi (USG) ile konur (45). Transvajinal ultrasonografinin myom tanısındaki sensitivitesi % 99, spesivitesi % 91'dir (46). Submukozal myomların saptanmasında en iyi yöntemler arasında histerosalpingografi, salin infüzyon sonografi ve histeroskopi yer alır (45).

Myomlar asemptomatik ise takip edilebilir, semptomatik oldukları zaman tedavisi; hastanın yaşına, hastanın uterusunu muhafaza etme arzusuna, myomun büyüklüğüne, myomun lokalizasyonuna, hastanın semptomlarının şiddetine, hastanın daha önce tedavi görüp görmediğıne bakılarak karar verilir (47).

Myom uteride tedavi gözlem, medikal tedavi; progesteronlar, mifepriston, tamoksifen, raloksifen, danazol, GnRH analogları ve cerrahi tedavi (histeroskopi, laparaskopi, laparotomi) olarak sınıflandırılabilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında myolizis ve kriomyolizis ve uterin arter embolizasyonu sayılabilir.

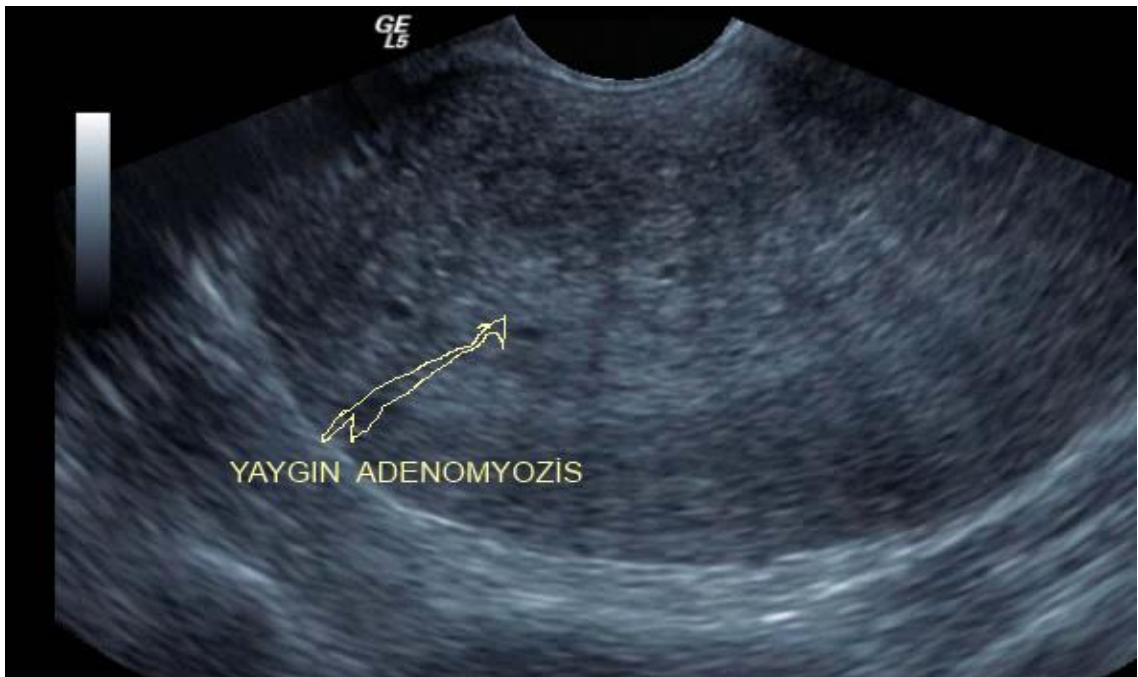
### **Adenomyozis**

Adenomyozis, endometriyal gland ve stromanın myometriyum dokusu içerisinde bulunması olarak tanımlanır. Adenomyozisin kesin tanısı histopatolojik olarak konulmaktadır (48). Endometriyozisten farklı olarak adenomyoziste stratum bazalisin nonfonksiyone olmasından dolayı mikroskobik incelemede hemosiderin pigmentasyonu nadir olarak izlenir (49). Genellikle 30 yaş ve üstü, multipar kadınlarda görülmektedir. Adenomyozis çoğı olguda semptom verirken vakaların % 30'u asemptomatiktir ve bunlarda tanı histerektomi materyallerinde rastlantısal olarak konulur (50). Adenomyozisin, endometriyum kanseri ile birlikteliğı halinde ortaya çıkan endometriyum kanserinin invazyonunu kolaylaştırması nedeniyle daha kötü bir prognozu taşımaktadır (51).

Adenomyozisli kadınların yaklaşık üçte birinde semptom vardır. Menoraji ve dismenore yaygındır. Menoraji, endometriyum kalınlığındaki artış ve anormal damarlanmadan kaynaklanıyor olabilir. Dismenoreye, normal myometriyum ile karşılaştırıldığında adenomyozisli dokuda artmış prostaglandin üretimine neden olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak adenomyozis, 40'lı yaşlarda görüldüğü için infertilite sık bir yakınma değildir (52,53).

Adenomyozisli olguların pelvik muayenesinde uterus normalden büyük, yumuşak ve özellikle premenstruel dönemde hassas olarak palpe edilir. Transvajinal ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme, radyolojik tanının temel araçlarıdır. Ancak kesin tanı histopatolojiktir (54).

Ultrasonografide özellikle uterus arka duvarda kalınlaşma ve kistik yapıların görülmesi uyarıcı olabilir. Magnetik rezonans görüntülemesi tanıda yardımcı ancak pahalı bir yöntemdir. Özellikle adenomyozise myom eşlik ettiğinde MRI görüntülemesinin tanısal değeri artar (55).



**Şekil 2.7: TVS’de Adenomyozis**

Fertilite isteği olmayan olgularda en etkili ve kesin tedavi histerektomidir. Bununla birlikte, tıbbi veya cerrahi tedavi konservatif tedaviye kıyasla pahalı, radikal ve morbidite riski taşımaktadır. Literatürde, çeşitli tedaviler geçiren çeşitli hasta serileri rapor edilmiş, böylece farklı terapötik seçeneklere izin verilmiştir. Levonorgestrel rahim içi araç (L-RİA), etkinliğini tek başına veya histeroskopik tedavi ile kombinasyon halinde göstermiştir. Oral progestinler, GnRH agonistleri kısa vadede veya preoperatif koşullarda faydalıdır. Ultrason terapileri veya uterus koruyucu cerrahi tedavi gibi bazı konservatif tedaviler değerlendirme altında kalmakta ve etkili görünmektedir.

Embolizasyon çeşitli çalışmaların konusu olmuştur. Ayrıca, progesteron reseptörlerinin modulatorleri ve aromataz inhibitörleri gibi çeşitli moleküller kısa bir süre önce araştırılmıştır ve belki de gelecek tedavilerdir (54).

### 2.5.3. KÖRÖÖS ÜTERİNİN PRE-MALİĞN HASTALIKLARI

#### Endometriyal Hiperplazi

Endometriyum kanserine progrese olabilen ya da kanserle eş zamanlı bulunabilen, endometriyal gland ve stromadaki düzensiz proliferasyondur. Gerçekte, endometriyal hiperplazi (EH), invaziv hastalığın bilinen tek doğrudan öncül lezyonudur. Endometriyal hiperplaziler, karşılanmamış endojen veya eksojen östrojenik stimülasyona bir cevap olarak meydana gelmektedir. Bu bakımdan risk faktörleri tip 1 endometriyum kanseri gelişiminde rol oynayan etkenlerle benzerdir. Buna göre en önemli risk faktörleri progesteronsuz postmenopozal östrojen tedavisi, nulliparite, PCOS gibi kronik anovulasyona neden olan klinik durumlar, obezite, granuloza hücreli ve tekomalr gibi östrojen salgılayan tümörlerdir (56). Endometriyal hiperplazi açısından değerlendirilmesi gereken hasta grupları:

- > 40 yaş anormal uterin kanama
- < 40 yaş anormal kanamaları + risk faktörlerini taşıyan hastalar (PCOS, obezite, tmx, aile hikayesi)
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen kanama
- Karşılanmamış postmenopozal östrojen tedavisi alanlar
- Smear de anormal endometriyal hücre varlığı
- 35 yaş üstü smearde atipik glandüler hücre (+) hastalar
- > 40 yaş, smearde endometriyal hücre saptananlar
- Herediter non-polipozis kolorektal kanseri olan olgular (30-35 yaş)

Hiperplazinin en sık semptomu anormal uterin kanamadır.

Günümüze kadar endometriyal hiperplaziler, birçok kez değişik şekillerde sınıflandırılmışlardır. Sınıflamaların terminolojisine baktığımızda Camphell ve Barter (1961), Beutler (1963), Gusberg ve Kaplan (1963), Gore ve Hertig (1966), Vellios (1972), Hendrickson ve Kempson (1979) ve Tavassoli ve Kraus (1978) tarafından önerilen çeşitli sınıflama sistemleri görölmektedir (57). 1985'te Kurman ve Norris EH'leri glandüler karmaşıklık ve birikim varlığı ya da yokluğu gibi morfolojik yapıya dayanarak basit veya kompleks; sitolojik ve nükleer atipinin varlığına ya da yokluğuna

göre de atipili veya atipisiz olarak tanımlamışlardır (58). Bu sınıflandırma 1994 yılında World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edilerek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. WHO 94 şeklinde adlandırılan bu sınıflama günümüzde halen en sık kullanılan sınıflama sistemidir. WHO 94 sınıflaması 4 gruba ayrılmıştır.

- Basit atipisiz endometriyal hiperplazi
- Kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi
- Basit atipili endometriyal hiperplazi
- Kompleks atipili endometriyal hiperplazi

Bu sınıflama sisteminde kullanılan tanı kriterleri büyük oranda subjektif olduğu için endometriyal hiperplazinin hem teşhis edilmesinde, hem de tipinin belirlenmesinde birtakım güçlükler ortaya çıkabilmektedir. Bundan ötürü aynı preparat farklı patoloğlar tarafından incelendiğinde, hatta aynı preparata aynı patoloğ farklı zamanlarda baktığında değişken tanımlar ortaya çıkabilmektedir (59-61). Buradaki temel sorun hücresel atipinin uygun şekilde saptanmasıyla ilgilidir. Sitolojik atipinin varlığının belirlenmesi, var olan bu atipinin şiddetinin saptanması ve bu saptamaların tekrarlanabilir olması jinekolojik patoloji konusunda deneyimli patoloğlar tarafından bile bazen güç olmaktadır (62). Ortak fikrin en az olduğu grup atipili EH grubu (% 38-47) ve en fazla olduğu grup ise adenokarsinomlardır (63). Bu sınıflamanın en önemli avantajı endometriyal karsinomaya progresyon için uyumlu olmasıdır.

WHO 94 sınıflamasında endometriyum kanserine progresyonu gösteren en önemli kriter atipi varlığıdır. Endometriyal hiperplazilerin kansere progresyonunu gösteren en değerli araştırma Kurman ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Kurman ve ark.'ları histerektomi yapılan 170 olguyu retrospektif olarak incelediklerinde kansere progresyon riskinin basit atipisiz EH'li hastalarda % 1, kompleks atipisiz EH'li hastalarda % 3, basit atipili EH'li hastalarda % 8, kompleks atipili EH'li hastalarda % 29 olduğunu tespit etmişlerdir (58). Endometriyal hiperplazi tanısı alan bir hastada kansere progresyon süresi belirsizdir.



**Tablo 2.5: WHO 94 Sınıflamasına Göre Farklı Endometriyal Hiperplazi Tiplerinde Doğal Seyir**

| Hiperplazi tipi   | Regresyon (%) | Persistans (%) | Kansere progresyon (%) |
|-------------------|---------------|----------------|------------------------|
| Basit atipisiz    | 80            | 19             | 1                      |
| Kompleks atipisiz | 80            | 17             | 3                      |
| Basit atipili     | 69            | 23             | 8                      |
| Kompleks atipili  | 57            | 14             | 29                     |

WHO 94 endometriyal hiperplazi sınıflamasının dezavantajlarından dolayı yeni bir sınıflama sistemi arayışları ortaya oluşmuştur. International Endometrial Collaborative Group 2000 yılında histomorfolojik, genetik, klinik ve biyolojik veriler kantitatif patolojik kriterler geliştirmek için kullanılmış ve Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi (EİN) klassifikasyon sistemi tarif edilmiştir. Bu sınıflandırma henüz yaygın olarak kabul görmediği için sadece bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Çünkü bu sınıflamayı ölçüm ve uygulama için tecrübe ve eğitim gerektirmektedir.

EİN sınıflamasının tanı kriterleri:

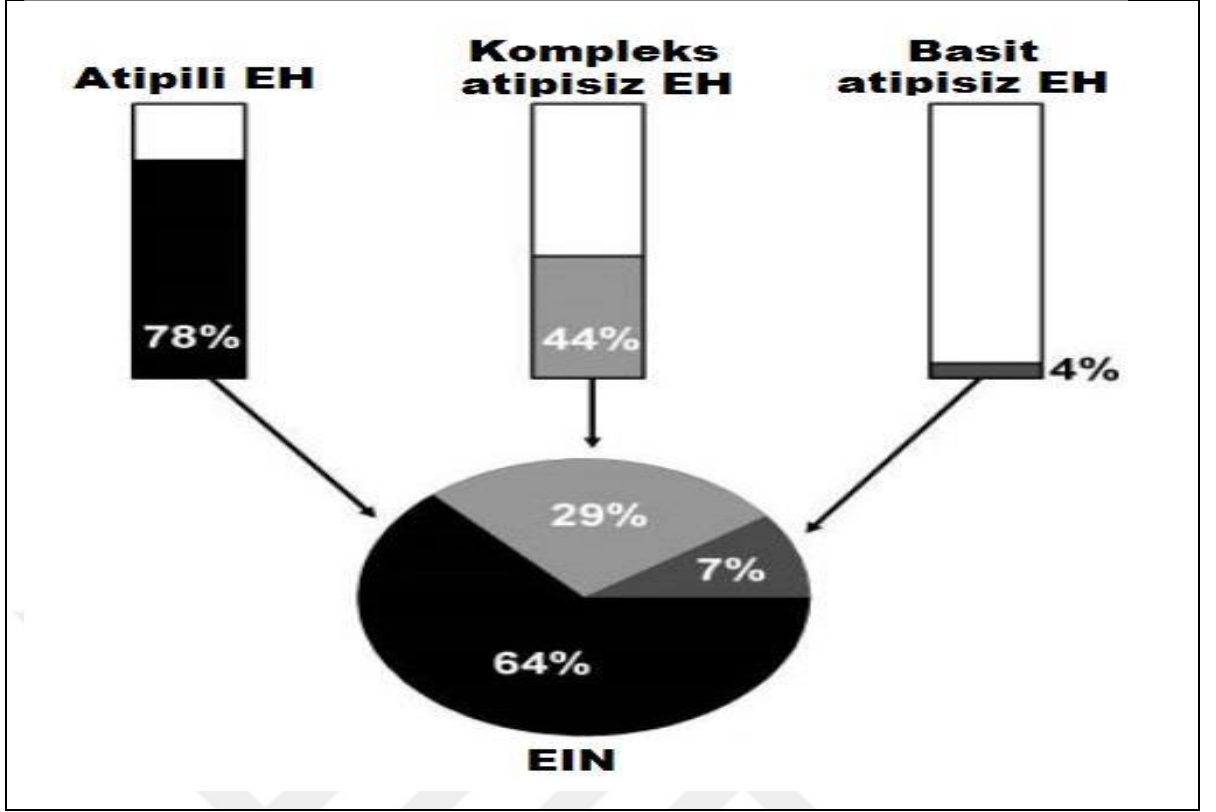
1. Monoklonal büyüme
2. Boyut >1mm veya > 10 gland
3. Stromal volüm < % 55
4. Komşu normal endometriyuma göre hücrel değişiklik
5. Kansere dışlanmalı

Bu sınıflandırma sisteminde endometriyal patolojiler üç ana gruba ayrılmıştır: endometriyal hiperplazi, benign endometriyal hiperplazi, EİN ve karsinom (64).

**Tablo 2.6: EİN ve WHO 94 EH Sınıflama Sistemlerinin Tanı Kategorileri ve Önerilen Tedavi Yaklaşımları**

| EİN Sınıflaması ve WHO Sınıflaması ile Karşılaştırması |                                           |                      |                                     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| WHO Sınıflandırması                                    | EİN Sınıflandırması                       | Fonksiyonel Kategori | Tedavi                              |
| Basit atipisiz                                         | Endometrial hiperplazi                    | Estrojen etkisi      | Hormonal tedavi                     |
| Kompleks atipisiz                                      |                                           |                      |                                     |
| Basit atipik                                           | Endometrial intraepitelial neoplazi (EİN) | Prekanseroz lezyon   | Hormonal veya <b>CERRAHİ</b> tedavi |
| Kompleks atipik                                        |                                           |                      |                                     |
| Adenokarsinom                                          | Adenokarsinom                             | Kanser               | Evreya göre tedavi                  |

1994 WHO sınıflama sistemi kullanılarak elde edilen tanımlar, EİN sistemi kullanılarak tekrar değerlendirildiğinde kompleks atipili hiperplazilerin % 78'nin, kompleks atipisiz hiperplazilerin % 44'nün ve de son derece ilginç bir şekilde basit atipisiz hiperplazilerin % 4'nün endometriyal intraepitelyal neoplazi tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (65).



**Şekil 2.8: WHO ve EIN Sınıflama Sistemi ile Elde Edilen Tanıların Karşılaştırılması**

Kullanımı henüz yaygın kabul görmemesine rağmen EİN'nin ileride endometriyum kanseri gelişme riski ile önemli oranda korele olduğu saptanmıştır (66). EİN tanısı alan hastaların % 41'inde 1 yıl içinde endometriyum adenokarsinom geliştiği saptanırken, 1 yıl için kanser saptanmayan hastalarda ise zaman içerisinde kanser gelişimi açısından artmış risk olduğu söz konusudur (67). Endometriyum kanseri gelişen hastalarda öncül lezyonun EİN olma ihtimali atipli hiperplazi olma ihtimalinden daha fazladır. Nitekim EİN tanısı alan hastalar uzun süre takip edilen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada endometriyum adenokarsinom saptanana kadar geçen sürenin ortalama 4 yıl olduğu görülmüştür (67).

1994 WHO sınıflama sisteminde saptanan önemli tanı uyumsuzlukları EİN sistemi ile ortadan kaldırılmış gibi görünmektedir. Preparatların endometriyal intraepitelyal neoplazi var veya yok şeklinde değerlendirildiği bir çalışmada farklı patologlar arasında bu açıdan % 75 uyum olduğu saptanmıştır. Bu tanının aynı patolog tarafından tekrarlanabilirliğinin ise yaklaşık % 93 olduğu görülmüştür (66).

Endometrial hiperplazi tedavisinde;

Hastanın yaşı

Menopozal durum  
Fertilite isteği  
Hiperplazinin tipi, atipi varlığı  
Eşlik eden diğer patolojiler  
Eşlik eden over tümörü  
Genel sağlık durumu ve cerrahi riskler

Önceki tedaviye yanıt (persistans, progresyon vb.) tedavi kararını belirleyen en önemli faktörlerdir.

Atipisiz endometriyal hiperplazi de kansere progresyon riski ve eş zamanlı kanser ihtimali düşük olduğu için tedavide esas amaç semptomların kontrolü olmalıdır ve bu amaçla en sık önerilen tedavi şekli ekspektan yaklaşım ve medikal tedavidir. Tedavisiz regresyon oranları yüksektir (% 80). Bu hastalar normal endometriyum histolojisi elde edilene kadar 3-6 ayda bir kontrol usg ve endometriyal örnekleme yapılarak takip edilir. Eğer lezyon persistans gösterir veya progresyon tespit edilirse tedavi önerilir (68). Medikal tedavi de genellikle ilk tercih progesterondur. Metroksiprogesteron asetat (MPA) genellikle tercih edilmekle beraber, progesteron tiplerinin birbirine üstünlüğü yoktur. Ortalama tedavi süresi 6 aydır. Premenopozal dönemde siklik yada devamlı, postmenopoz hastada continue tedavi daha uygun görülmüştür. Tedavi ile regresyon oranları % 80-100'dür ve bu nedenle histerektominin yeri yoktur. LNG-RİA ve oral kontraseptifler (OKS) doğum kontrol yöntemi isteyen hastalarda kullanılabilir (68,58). Regresyon gözlenmezse progesteron dozu artırılabilir yada LNG-RİA ve oral progesteron eş zamanlı kullanılabilir.

Atipili endometriyal hiperplazide eşzamanlı kanser varlığı ve tedavisiz kansere ilerleme riski daha fazla olduğu için tedavide semptom kontrolü dışında kanserin ekartasyonu ve kansere progresyonun önlenmesi de amaçlanmalıdır. Bu hastalarda fertilite arzusu yoksa veya hasta postmenopozal dönemde ise cerrahi tedavi önerilmelidir. Fertilite arzusu olanlarda ise medikal tedavi uygulanabilir, ama genellikle daha yüksek dozda progesteron kullanımı önerilir ve burada en sık kullanılan progesteron megestrol asetatdır. Medikal tedavi başlanan hastalarda 3 ay sonra kontrol örnekleme yapılmalıdır, persistans varsa doz daha da arttırılmalıdır. Atipili hiperplazide medikal tedavide regresyon oranları daha düşük olup % 6 0-85 arasında değişir. % 40 hastada persistans, % 25 hastada ise rekürrens riski söz konusudur. Aynı zamanda tedaviye rağmen kansere progresyon riskinin olduğu akılda tutulmalıdır (69-71). Medikal tedavide ortalama regresyon zamanı 6-9 aydır. Regresyon sonrası çocuk isteği

varsa gebelik önerilir, çocuk isteği yoksa rekürrensi önlemek için idame progestin tedavisi ve bu idame süresince 6-12 ay aralıklarla endometriyal örnekleme yapılması önerilir (72,73). Atipili endometriyal hiperplazide cerrahi tedavi tercih edilmişse total ekstrasfasyal histerektomi yapılmalıdır. Eş zamanlı endometriyum kanseri olabileceği ve bunun serviksi tutma riski nedeniyle subtotal histerektomi yapılması önerilmemektedir. Bu hastalarda mevcut olabilecek ortalama 1/3 oranındaki eş zamanlı endometriyum kanserinden ötürü mümkünse intraoperatif frozen inceleme de yapılmalıdır (74). Cerrahi yaklaşım sırasında bilateral salpingooforektomi (BSO) yapılması ise tartışmalıdır. Hasta premenopozal ve frozen incelemede endometriyum kanseri mevcut değilse tuba uterina ve overler korunabilir. Ama hasta postmenopozal dönemde ise histerektomiye BSO eklenmelidir. Frozen inceleme eş zamanlı endometriyum kanseri varlığını göstermişse de % 5 civarında over metastazı riski ve özellikle genç hastalarda % 15'lere varan senkron over-endometriyum kanseri olasılığı düşünülerek BSO yapılmalıdır (75-77). Hastanın tanısı için EİN sınıflama sistemi kullanılmış ve benign endometriyal hiperplazi tanısına ulaşılmış ise amaç semptomları düzeltmektir ve hormonal tedavi uygun yaklaşımdır. Fakat EİN tanısı söz konusu ise fertilite arzusu olanlarda hormonal tedavi düşünülebilir. Hormonal tedavi başarısız ise veya fertilite arzusu yoksa frozen inceleme ile birlikte histerektomi planlanmalıdır. EİN'deki progesteron tedavisinde de optimal rejim net değildir. Cevap oranları ise % 75-80 civarındadır. Hormonal tedavi sırasında 3 ayda bir kontrol biyopsiler alınmalıdır. Hormonal tedavi oldukça etkin görünmektedir ve bu tedavi persistan EİN riskini % 90, kansere progresyon riskini ise % 75 oranında azaltır (78).

#### **2.5.4. KORPUS UTERİNİN MALİGN HASTALIKLARI**

##### **Uterin Sarkomlar**

Uterus sarkomları tüm jinekolojik malignitelerin % 1'ini, uterus malignitelerinin ise % 3-7'ini oluşturur (79). Uterus sarkomları, uterus kası, destek dokuları ve endometriyal stromayı içeren uterus mezenkimal dokularından kaynaklanan farklı histolojik tiplerdeki heterojen tümörlerdir. İnsidansı nadir görülmesine rağmen tüm uterus maligniteleri içerisinde en kötü prognoza sahip tümörlerdir. Uterin sarkom olgularının % 40'ını karsinosarkomlar, % 40'ını leiomyosarkomlar (LMS), % 10-15'ini endometrial stromal sarkomlar, % 5-10'unu farklılaşmamış sarkomlar oluşturur. Görece olarak sık izlenmemesi nedeniyle, uterin sarkomlar ve karsinosarkomların

epidemiyolojisi kapsamlı olarak incelenmemiştir. Birkaç risk faktörü tanımlanmıştır; uzun süre yüksek doz östrojen maruziyeti, tamoksifen kullanımı, Afro Amerika kökenli olmak, pelvik radyasyon öyküsü tespit edilmiştir. Sigara ve KOK kullanımı bu tümörlerden bazılarının riskini azaltırlar (80).



WHO, 2014 yılında uterusun mezenkimal tümörlerini histolojik olarak sınıflamıştır.

**Tablo 2.7: Uterusun Mezenkimal Tümörlerinin WHO Histolojik Sınıflaması**

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Mezenkimal Tümörler</b>                                        |
| <b>Endometriyal stromal ile ilişkili tümörler</b>                 |
| Endometriyal stromal sarkom, düşük grade                          |
| Endometriyal stromal nodül                                        |
| Farklılaşmamış endometriyal sarkom                                |
| Düz kas tümörleri                                                 |
| Leiomyosarkom                                                     |
| Epitelyal tip                                                     |
| Miksoid tip                                                       |
| Belirsiz malign potansiyelli düz kas tümörü                       |
| Leiomyoma, başka türlü tanımlanmamış                              |
| <b>Histolojik tipler</b>                                          |
| Mitotik olarak aktif tip                                          |
| Sellüler tip                                                      |
| Hemorajik sellüler tip                                            |
| Epiteloid tip                                                     |
| Miksoid                                                           |
| Atipik tip                                                        |
| Lipoleiomyom varyantı                                             |
| <b>Gelişim şekillerine göre tipler</b>                            |
| Diffuz leiomyoma                                                  |
| Dissekan leiomyoma                                                |
| İntravenöz leiomyoma                                              |
| Metastatik leiomyoma                                              |
| <b>Diğer mezenkimal tümörler</b>                                  |
| Miks endometriyal stromal ve düz kas tümörü                       |
| Perivasküler epiteloid hücre tümörü                               |
| Adenomatoid tümör                                                 |
| Diğer malign mezenkimal tümörler                                  |
| Diğer benign mezenkimal tümörler                                  |
| <b>Miks epitelyal ve mezenkimal tümörler</b>                      |
| Karsinosarkom (malign mülleryan miks tümör, metaplastik karsinom) |
| Adenosarkom                                                       |
| Karsinofibrom                                                     |
| Adenofibrom                                                       |
| Adenomyom                                                         |
| Atipik polipoid tip                                               |

Endometriyal kanserde olduğu gibi, karsinosarkom ve uterin sarkomda da en sık semptom anormal uterin kanamadır. Pelvik-abdominal ağrıda sık görülmektedir. Olguların 1/3'ü hızlı karın büyümesi, sarkomatöz polibin serviksten dışarı protrude olması ve parça düşürmesinden şikayetçidir (81). Ayrıca yoğun, kötü kokulu akıntı da görülebilir. Tüm bu bulgular ve semptomlar nekroze ve dejenere leiomyomlarda da görülebileceğinden dolayı, semptomlar dikkate alınmayıp uterin sarkomların tanısı gecikebilmektedir.

Uterus sarkomu belirlemek için, muayene koşullarında endometriyal biyopsi ya da dilatasyon ve kürtajın (D&C) duyarlılığı endometriyum kanserinden daha azdır. LMS'lu semptomatik olguların yalnızca % 25-50'si doğru tanı almıştır. Bu, muhtemelen bu tümörlerin endometriyumdan çok, myometriyumdan köken alması ile ilişkilidir (82).

Operasyon öncesi yalnızca akciğer grafisi gereken endometriyum kanserli çoğu kadından farklı olarak, histerektomiden önce sarkom tanısını koymada sıklıkla ek görüntüleme çalışmaları yararlıdır. Olguların çoğuna rutin olarak, pelvis ve batin tarayan bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. BT çekmemizdeki amaç, sarkomlar sıklıkla pelvisin yumuşak doku yapısını bozduğu ve bu nedenle operasyonla çıkarılamayacak tümörleri ve bunun yanında uterus dışı metastazları tespit etmektir. Tanı hala kuşku ise MRI görüntüleme, sarkomu taklid eden benign tümörü, uterin sarkomdan ayırmada oldukça yararlıdır (83).

### **Leiomyosarkom**

Leiomyosarkomlar, tüm uterus malignetelerinin % 1-2'ini oluşturur. Son çalışmalara göre tanı da ortalama yaş 52 olarak tespit edilmiştir. Tanı anında çoğu tümör (% 68) evre I iken, geri kalanını evre II (% 3), evre III (% 7), evre IV (% 22) oluşturmaktadır (84). LMS'ların histopatolojik tanı kriterleri tartışmalıdır, fakat tanıda mitoz sayısının sıklığı, nükleer atipinin kapsamı ve herhangi bir koagülatif tümör hücresi nekrozu kullanılmaktadır. Çoğu olguda, mitotik indeks her 10'luk büyütmeli alanda 15'den fazladır ve orta ile şiddetli sitolojik atipi vardır ve tümöral hücre nekrozu belirgindir (85). Bazen, LMS'lar düşük, orta ve yüksek grade olarak bildirilebilir fakat, gradelemenin yararı tartışmalıdır ve yaygın olarak kabul edilmiş gradeleme sistemi yoktur. LMS varyantları: Miksoid LMS, Leiomyoblastom, Intravenöz leiomyomatozis, benign metastaz yapan leiomyom ve dissemine peritoneal leiomyomatozistir.



**Tablo 2.8: Uterusun Mezenkimal Tümörlerinin WHO Histolojik Sınıflaması**

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>Evre 1:</b> tümör uterusu sınırlı                     |
| <b>1a:</b> $\leq 5$ cm                                   |
| <b>1b:</b> $> 5$ cm                                      |
| <b>Evre 2:</b> tümör uterusu aşmış, pelvis içinde        |
| <b>2a:</b> adneksial tutulum                             |
| <b>2b:</b> diğer pelvik dokularda tutulum                |
| <b>Evre 3:</b> tümör abdominal dokuları invaze etmiş     |
| <b>3a:</b> 1 alan                                        |
| <b>3b:</b> $> 1$ alan                                    |
| <b>3c:</b> pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu tutulumu |
| <b>Evre 4:</b>                                           |
| <b>4a:</b> tümör mesane ve/veya rektumu invaze etmiş     |
| <b>4b:</b> uzak metastazlar                              |

LMS'ların ana tedavisi tümör korpusta ise total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO)'dir. Genellikle servikte tutulduğundan subtotal histerektomi yetersiz tedavi olmaktadır. İntraoperatif frozen çalışmalarının doğruluk oranı sadece % 20 olduğundan preop hazırlıkta küretaj önemli yer tutar. Belirgin hastalık yokluğunda, hastaların % 5'inden daha azında over ya da lenf nodu metastazı olacaktır. Bu nedenle, menopoz öncesi kadınlarda overin korunması bir seçenektir. Ayrıca, klinik olarak lenf nodu tutulumu kuşkusu olan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lenf nodu (LN) diseksiyonu serilerde, LN metastazı % 6,6-11 ekstrasuterin hastalık varlığında genellikle lenf nodu metastazı mevcuttur. Erken evre LMS'lerin tedavisinde LN diseksiyonun faydası bildirilmemiştir. Büyük lenf nodlarının çıkarılması cerrahi debulking açısından faydalıdır (86). Evre I ve II olgularında % 50-75 gibi yüksek rekürrens oranı olması ve % 40-80 oranında uzak metastaz gözlenmesi adjuvant tedavide ilk seçenek olarak kemoterapi (KT)'yi ön plana çıkarmıştır. LMS'ler de ekstrasuterin yayılım varlığında KT endikasyonu vardır. Uzak metastaz oranındaki yükseklik adjuvant radyoterapi (RT) kullanımı sınırlıdır. Etkinliğinin yetersiz olması nedeniyle bu tedavi kemik metastazları gibi özel

durumlarda kullanımı daha doğrudur. Uterin sarkomda postoperatif profilaktik pelvik radyasyon tedavinin sağkalıma bir yararı olmamıştır (87,88).

### **Endometriyal Stromal Tümörler**

Endometriyal stromal tümörler (EST) belirgin olarak LMS'lerden daha az sıklıktadırlar ve tüm uterin sarkomların % 10'undan daha azını oluştururlar. Ortalama tanı alma yaşı 52'dir ve genellikle vajinal kanama ile kendini gösterirler (89). EST'lerde prognostik faktörler mitotik indeks, boyut, evre, histolojik grade, pozitif cerrahi sınır, menopoza ve yaşıdır (90). Tarihsel olarak, bu tümörlerin alt tipleri hakkında tartışmalar vardır. Son zamanlarda, endometriyal stromal nodül (ESN), endometrial stromal sarkom (ESS) ve yüksek gradeli farklılaşmamış sarkom olarak tiplendirilmiştir.

#### **Endometriyal Stromal Nodul**

ESN'ler, nadir görülürler ve benigndir, iyi tanımlanan bir sınırla karakterize ve endometriyal stromal hücrelerin proliferatif fazına benzeyen neoplastik hücrelerden oluşur. ESS'lerden histolojik olarak, myometriyal infiltrasyonun olmamasıyla ayırt edilir. Bu nodüller benigndir ve myomektomi uygun bir yaklaşımdır. Ancak ESS ve ESN arasındaki ayrım klinik olarak yapılamadığından, nodülün tam olarak çıkarılması önemlidir. Bu nedenle, büyük lezyonlarda histerektomi gerekli olabilir (85,91).

#### **Endometriyal Stromal Sarkom**

En sık karşılaşılan EST'dir. Yüksek gradeli farklılaşmamış sarkomdan iki kat daha sıktır. Çok sık olarak, myometriyumu yoğun olarak invaze etmiş ve olguların yaklaşık yarısında serozayı tutmuştur. Metastazlar, primer lezyonun tanısından önce nadir olarak saptanır. Ancak, lenfatik ve vasküler kanallara yayılım karakteristiktir. Tedavide TAH+BSO + omentektomi + LN diseksiyonu yapılır. İleri evre olgularda adjuvan RT önerilir. (92,93).

#### **Yüksek Gradeli Farklılaşmamış Sarkom**

Bu tümörler, ESS'lar ile karşılaştırıldığında, sıklıkla uterin kaviteyi dolduracak şekilde büyük ve daha polipoid yapıda olma eğilimindedir. İnfiltratif bir gidiş yerine, belirgin kanama ve nekroza neden olarak myometriyumu çok fazla hasara uğratarak myometriyumun yerini alır. Tipik olarak, 10'luk büyütmelik her alanda 10'dan fazla mitoz görülür. Bu tümörler, spesifik farklılaşmadan yoksundurlar ve histolojik olarak endometriyal stromaya benzerlik göstermezler (85).

### **Mikst Epitelial-Mezenkimal Tümörler**

Hem epitelyal hem de mezenkimal komponent içerirler. Adenofibrom, adenosarkom ve mikst Müllerian tümör (MMMT) (Karsinosarkom) sırasıyla artan malign potansiyel gösterirler.

Adenofibrom endometriyum dışında serviks ve uterus dışında da gelişim gösterebilir. Genellikle yaşlı, peri veya postmenopozal kadınlarda, ortalama 68 yaşında görülür. En sık vajinal kanamaya neden olur. Karında kitle veya serviksten prolobe olan kitle şeklinde kendini gösterebilirler (94).

Adenosarkom da serviks ve uterus dışında da gelişim gösterebilir. Görülme yaşı ortalama 57'dir. Obezite, hipertansiyon veya radyasyon hikayesi ile ilişkisi yoktur. Klinik bulguları adenofibroma benzer (95). Tedavisinde myometriyal invazyon olmadığından prognozu iyi olup TAH+BSO yeterlidir. Fakat, nüksler geç ortaya çıkabildiği için uzun süreli takip gerekmektedir (96). Eğer sarkom komponenti rabdomyosarkom ise lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

**Tablo 2.9: Endometrial Stromal Sarkom ve Adenosarkom FIGO 2009 Evrelemesi**

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evre1:</b> tümör uterusu sınırlı                                         |
| <b>1a:</b> tümör endometriyum/endoserviks sınırlı, myometriyal invazyon yok |
| <b>1b:</b> $\leq 1/2$ myometriyal invazyon                                  |
| <b>1c:</b> $> 1/2$ myometriyal invazyon                                     |
| <b>Evre2:</b> tümör uterusu aşmış, pelvis içinde                            |
| <b>2a:</b> adneksiyal tutulum                                               |
| <b>2b:</b> diğer pelvik dokularda tutulum                                   |
| <b>Evre3:</b> tümör abdominal dokuları invaze etmiş                         |
| <b>3a:</b> 1 alan                                                           |
| <b>3b:</b> $> 1$ alan                                                       |
| <b>3c:</b> pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu tutulumu                    |
| <b>Evre4:</b>                                                               |
| <b>4a:</b> tümör mesane ve/veya rektumu invaze etmiş                        |
| <b>4b:</b> uzak metastazlar                                                 |

MMMT olguları genellikle postmenopozaldır, görülme yaşı 65'dir. En sık postmenopozal kanama şikayeti ile tanı alır. Abdominal ağrı, distansiyon ve kitle

şikayeti olabilir. Uterus büyüktür ve servikal ostan çıkan polipoid bir kitle sıklıkla izlenir. Uterus dışı yayılım erkendir ve gastrointestinal, üriner tutulumu ait semptomlar izlenebilir. MMMT olgularında, infertilite, obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus sıktır ancak aralarındaki ilişki açık değildir. Olguların yaklaşık % 37'sinde pelvik radyasyon hikayesi vardır. Ca 125 çoğu vakada yüksektir. Tanı için küretaj yeterli olabilir (97). Agresif seyrederler, 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 30, evre 1'de ise yaklaşık % 50'dir. Tanı anında 1/3 hastada ekstrauterin yayılım görülür (evre 3-4). Karsinosarkomun yaygın şekilde sarkom olarak klasifiye edilmesine rağmen, son çalışmalara göre karsinomatöz komponentin de diferansiasyonu ile oluşan, sarkomatöz komponentli ve monoklonal orijinli olduğu sonucuna varıldı (98). Karsinosarkomların evrelemesi endometriyum adenokarsinomun FIGO evrelemesi ile aynıdır. Karsinosarkom tedavisinde tavsiye edilen prosedür cerrahidir, TAH+BSO, infrakolik omentektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonudur (PPLND). Ekstrauterin metastazlar mümkünse çıkarılmalıdır. Pelvik lenf nodu negatif iken paraaortik lenf nodunun tutulum oranı belirsizdir. Adjuvan tedavi planı olarakta pelvik RT ± sistemik KT ± tüm abdominal ışınlamadır (WAI).

**Tablo 2.10: Uterin Sarkomların Histolojiye Göre Prognozlari**

| HİSTOLOJİ                                                                                               | PROGNOZ         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Endometriyal Stromal sarkom</b><br><b>Düşük grade Adenosarkom</b>                                    | <b>İYİ</b>      |
| <b>Leiomyosarkom</b>                                                                                    | <b>KÖTÜ</b>     |
| <b>Yüksek grade undiferansiye sarkom</b><br><b>Aşırı sarkomatöz büyümesi olan</b><br><b>adenosarkom</b> | <b>ÇOK KÖTÜ</b> |

## Endometriyum Kanseri

Kadınlarda görülen tümörlere baktığımızda ilk sırada meme kanserinin yer aldığı, bununla birlikte genital kanserler incelendiğinde endometriyum kanserinin gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olduğu, gelişmekte olan ülkelerde de ise serviks kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir. Ülkemizde son yıllarda kanser savaş dairesi verilerine baktığımızda kadın kanserleri arasında önemli bir yere sahip olduğunu ve jinekolojik grupta ise gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ilk sırada yer aldığını görmekteyiz (99). Hastaların önemli bir bölümü erken evrede yakalanmakta ve etkin tedavi ile uzun bir sağkalıma sahip olmaktadır (100,101). Hastaların yaklaşık % 75'i postmenopozal dönemde görülmekte olup, 45 yaşın altında nadir görülmektedir (6,7). Endometriyum kanseri tanısı alan hastalarda en sık görülen şikayet anormal uterin kanamadır. Endometriyum kanseri gelişimine neden olan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Genel olarak, risk faktörleri doğrudan veya dolaylı olarak aşırı östrojenik çevre oluşumu ile ilişkilidir. Endometriyum karsinomları, histomorfolojik, etyolojik, genetik, patogenetik, prognozları ve tedavi yönetimleri olarak iki farklı tipi vardır (102,103).

**Tip I endometriyum kanseri**, endometriyum kanserinin en sık görülen tipi olup, vakaların yaklaşık olarak % 75'ini oluşturur. Tip I endometriyum kanseri aynı zamanda endometriyum adenokarsinom olarakta bilinir. Lezyonların yaklaşık % 75'i çoğunlukla düşük grade, östrojen reseptörü pozitif, diploid genetik yapıda ve hiperöstrojenizm ile ilişkilidir. Tip I endometriyum kanserinin öncül lezyonu atipik kompleks hiperplazi olarak tanımlanmaktadır (104,105). Hiperöstrojenizm, androjenlerin östrojene periferik dönüşüm ile obeziteye, anovulasyona veya ekzojen östrojen kullanımına bağlı olabilir (106). Obezite, polikistik over sendromu, tamoksifen kullanımı ve karşılanmamış östrojen kullanımının tümü, artan endometriyal kanser riski ile ilişkilidir. Diğer ilişkili bulgular arasında geç menopoza başlangıcı, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Tip I endometriyum kanseri tanı alındığında çoğunlukla erken evre ve düşük gradelidir (107).

**Tip II endometriyum kanseri**, genellikle seröz veya berrak hücreli histolojide olup, sıklıkla aneuploid yapıdadır. Öncü lezyonları tam bilinmemekle birlikte bazı kaynaklara göre tip I endometriyum kanserlerinden farklı olarak EIN olarak tanımlanmaktadır (108). Tip II endometriyum kanserleri, tüm endometriyum kanserlerinin yaklaşık % 10-20'sinden sorumludur. Genellikle atrofik endometriyum

zemininde gelişir. Tip I kansere göre yüksek grade ve daha agresif bir klinik süreç izlenir. Tip II endometriyum kanserleri, tanı aldıklarında genellikle uterus dışı yayılım göstermiş olurlar. Yüksek östrojen seviyeleriyle ilişkisiz, çoğunlukla obez olmayan yaşlı kadınlarda görülür (109).

Bu iki subtip farklı moleküler değişikliklerle ilişkilidir. Tip I tümörde sık görülen genetik değişiklikler PTEN (110-117), K-ras veya  $\beta$ -katenin genlerindeki (118-120) mutasyonları içerir. Aksine, tip II tümörde sıklıkla HER2 / neu, p53, p16, e-kaderin ve heterozigotluk kaybı görülür (121,122). Bu farklı moleküler değişiklikler, prognostik farklılıkların altını çizmektedir. Tip I endometriyum kanseri hastalarının % 70'inde tümör uterus ile sınır olup, hastaların 5 yıllık sağkalımı % 85'in üzerindedir. Tip II endometriyum kanseri, myometriyal invazyon az veya hiç olmasa bile daha agresif bir klinik seyir ve kötü bir prognoz gösterir. Hastaların üçte birinden fazlasında tümör uterus dışına yayılmış olup 5 yıllık sağkalımı % 20'dir (123-127). PTEN tümör supressör genin inaktivasyonu, endometriyum kanseri prekürsörlerinde en erken tespit edilen ve en sık izlenen (tip I olguların yaklaşık % 83'ünde) genetik defektir (111). PTEN gen kaybı sadece endometriyum kanserinde değil aynı zamanda endometriyal hiperplazi olgularında da gösterilmiştir. PTEN gen kaybı veya bu gendeki değişiklikler sonrasında mamalian target of rapamycin (mTOR) yolağının stimülasyonuna ve bu da anormal hücre çoğalması ve apoptozis inhibisyonuna neden olmaktadır (128). K-ras gen mutasyonları da PTEN gen mutasyonlarında olduğu gibi mTOR yolağında aktivasyona yol açmakta ve endometrioid tip kanserlerde yaklaşık % 30 oranında görülmektedir (129). K-ras gen mutasyonlarının varlığı bağımsız bir olumsuz prognostik faktör gibi görünmektedir (130). Endometrioid tip tümörlerde bazende mikrosatellit instabiliteye (MSI) neden olan DNA mismatch repair genlerinde (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) görülen sporadik mutasyonlar sonucu oluşur (131). PTEN gen mutasyonlu tümörlerde MSI'nin % 60-80 oranında varlığı ortaya konmuştur. Mutasyona sahip bu gen birlikteliklere rağmen  $\beta$ -katenin gen mutasyonları genellikle izoledir ve endometrioid tip kanserlerde olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (132).

P53 gen mutasyonları seröz tip endometriyum kanserli olguların % 90 oranında görülmektedir (133). Normal bir hücrede, normal işleyiş içerisinde p53 gen ürünleri hücre siklusunu kontrol altında tutar ve eğer DNA hasarı gibi bir durum ortaya çıkmışsa bu durumda özellikle hücrenin apoptozisini uyarır, p53 gen mutasyonu varlığında ise hücre apoptozise uğramaz ve anormal bir şekilde çoğalmaya başlar. P16 genide benzer

şekilde tümör supresör aktiviteye sahiptir ve bu gendeki inaktivasyon kontrolsüz hücre çoğalmasından sorumludur. P16 gen mutasyonları ise seröz tip endometriyum kanserli olguların % 45'inde görülmektedir (134). HER2/neu ise iyi tanımlanmış bir onkogendir ve bu gendeki aşırı ekspresyon tümör gelişiminin de ayrıca sorumludur. E-kadherin ise transmembran bir proteindir ve tip II endometriyum kanserli olguların % 87'sinde görülmektedir. E-kadherin'in azalmış ekspresyonu hücreler arası bağlantının kaybolmasına neden olur ve bu durumun özellikle tümör hücre motilitesine neden olduğu gösterilmiştir (135). E-kadherin kaybı genellikle ileri evre ile ilişkilidir ve aynı zamanda hem seröz hem de berrak hücreli karsinomlarda görülür (136).

Endometriyum kanserli olgularla çoğunlukla sporadik olarak karşılaşılmakla birlikte, Lynch II sendromu olarak da bilinen herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) ile ilişkili herediter olguların varlığı da akılda bulundurulmalıdır. Herediter geçiş gösteren olgular tüm endometriyum kanserlerinin % 5-10'dan sorumludur (137). HNPCC, DNA mismatch repair gen ailesindeki (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) otozomal dominant kalıtmalı mutasyonların neden olduğu bir sendromdur. HNPCC varlığında yaşam boyu endometriyum kanseri gelişme riski % 27 ile % 71 arasında değişmektedir (138,139). Endometriyum kanserinin kalıtsal geçiş gösterdiği diğer bir durumda PTEN gen mutasyonunun önemli oranda tespit edildiği Cowden sendromudur (140). Bu nadir görülen ailesel otozomal dominant (OD) sendromunda meme, tiroid ve endometriyum kanseri riski artmaktadır. Endometriyum kanseri ile BRCA genlerindeki kalıtsal mutasyonlar arasında ise belirgin bir ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 2.11: Endometriyum Kanserinde Klinik, Histopatolojik ve Genetik Farklılıklar**

| Özellikler                      | Tip I                         | Tip II                         |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| İnsidans                        | % 85                          | % 15                           |
| Karşılanmamış östrojen hikayesi | Var                           | Yok                            |
| Histoloji                       | Endometrioid                  | Seröz, Clear cell              |
| Prekanseröz lezyon              | AEH/proliferatif endometriyum | EIC/atrofik endometriyum       |
| Grade                           | 1-2                           | 3                              |
| Prognoz/progresyon              | İyi/yavaş                     | Kötü/hızlı                     |
| E/P reseptör varlığı            | Yoğun                         | Seyrek                         |
| DNA ploidy                      | Diploid                       | Aneuploid                      |
| Moleküler genetik değişiklikler | PTEN, K-ras, B-katenine, MSI  | P53, Her2/neu, p16, E-kadherin |

### **Risk Faktörleri**

Endometriyum kanseri gelişimine neden olan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Genel olarak, risk faktörleri doğrudan veya dolaylı olarak aşırı östrojenik çevre oluşumu ile ilişkilidir.



**Tablo 2.12: Endometriyum Kanseri İçin Risk Faktörleri**

| Risk faktörü                                                | Rölatif Risk           |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| İleri yaş                                                   | 2-3                    |
| Karşılanmamış (progesteronsuz) östrojen tedavisi            | 10-20                  |
| Tamoksifen tedavisi                                         | 2-3                    |
| Erken menarş                                                | 1.5-2                  |
| Geç menopoz (>55 yaş)                                       | 2-3                    |
| Nulliparite                                                 | 3                      |
| Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)               | 3                      |
| Obezite                                                     | 2-5                    |
| Östrojen salgılayan tümörler                                | > 5                    |
| Kuzey Amerika veya Kuzey Avrupa da oturma                   | 3-18                   |
| İnfertilite öyküsü                                          | 2-3                    |
| Beyaz ırk                                                   | 2                      |
| Yüksek eğitim düzeyi ya da gelir                            | 1.5-2                  |
| Menstrüel düzensizlik                                       | 1.5                    |
| Diyabet, hipertansiyon, tiroid ya da safra kesesi hastalığı | 1.3-3                  |
| öyküsü                                                      | 0.3-0.5                |
| Kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımı          |                        |
| Lynch Sendromu                                              | Yaşam boyu risk %27-71 |
| Cowden Sendromu                                             | Yaşam boyu risk %13-19 |

**Obezite:**

Obezite premenopozal ve postmenopozal endometriyum kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Obezite postmenopozal hastalık ve eksojen hormon kullanımına maruz kalınmaması ile güçlü ilişkilidir. Üç milyondan fazla kadının yer aldığı 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, 5 kg / m<sup>2</sup>'lik vücut kitle indeksindeki (BMI) her bir artış, endometrial karsinoma gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı saptanmıştır (141). Tüm vücut büyüklüğünden bağımsız olarak santral obezitenin etkisi bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada, 1995 ile 2013 yılları arasında izlenen 47.557 kadından, BMI  $\geq$  30 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlarda endometrial karsinom riski, BMI < 25 kg / m<sup>2</sup> olan kadınlara göre 1,88 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (142). 14.000'den fazla endometrial kanser vakası ve 35.000'in üzerinde kontrol içeren 24 karşılaştırmalı çalışmadan elde edilen bireysel verilerin meta-analizi sonucunda obez kadınlarda tip I ve tip II kanser riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Tip I için (endometrioid adenokarsinom, aksi belirtilmedikçe adenokarsinom ve skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom

olarak tanımlanmıştır.), BMI'nin odds oranları: fazla kilolular için (BMI 25,0 - < 30,0 kg / m<sup>2</sup>) için 1,5, class 1 obezite için (30,0 - < 35,0 kg / m<sup>2</sup>) 2,5, class 2 obezite için (35,0 – 39,9 kg / m<sup>2</sup>) 4,5 ve class 3 obezite için ( $\geq$  40,0 kg / m<sup>2</sup>) 7,1 olarak saptanmıştır. Tip II için BMI'lerin odds oranları: fazla kilolular için 1,2 (BMI 25,0 - < 30,0 kg / m<sup>2</sup>), class 1 obezite için 1,7'ye (30,0 - < 35,0 kg / m<sup>2</sup>), class 2 obezite için 2,2'ye (35,0 – 39,9 kg / m<sup>2</sup>) / m<sup>2</sup>) ve class 3 obezite için 3,1 ( $\geq$  40,0 kg / m<sup>2</sup>) olarak saptanmıştır (143,144).

Kanser evresi ve histolojik tip için fazla kilolu grup ile class 3 obezite grup için yapılan başka bir çalışmada class 3 obezite grubu, fazla kilolu olan kadınlardan daha az agresif histolojik alt tipe sahip olma olasılıkları daha yüksek olarak saptanmıştır (endometrioid: % 80 oranında seröz veya clear cell: % 75) (145). Bunun nedeni, daha yüksek seviyede dolaşımdaki östrojene sahip kadınlarda östrojene duyarlı bir tümör geliştirme olasılığının yüksek olmasıdır. Buna göre, morbid obez kadınlar evre I hastalığa (% 61'e karşı % 77) veya düşük dereceli histolojiye sahip olma olasılığı daha fazladır (% 24'e karşı % 44). Paradoksal olarak, endometriyal karsinomlu kadınlar arasında morbid obeziteli grup ile normal kilolu grup (BMI 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>) arasında 16 yıl boyunca takip edilen 495.477 kadının prospektif kohort çalışmasında ölüm riski araştırılmış olup, morbid obeziteli grupta endometriyal karsinomdan ölme riski normal kilolu kadınlardan 6,25 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. Bunun patofizyolojisi belirsizdir, ancak endojen östrojen tarafından metastatik hücrelerin sürekli uyarılmasından kaynaklanabilir veya diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili durumlardan oluşabilir (146-149).

Obezite östrojen fazlalığı, insülin direnci ve inflamasyondan oluşan toksik bir durumdur. Östrojen fazlalığının nedeni yağ dokusunda adrenal androjenlerin östrojene maruz aromatize edilmesidir. Düşük sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyi nedeniyle serbest östrojen seviyesi fazladır. Östrojenler direkt olarak endometriyum hücre DNA'sına bağlanarak transkripsiyonu artırmakta ve birçok büyüme faktörü sinyal yolağını etkilemektedir. Endometriyumun fazla ya da karşılanmamış östrojen ile uyarılması tümör gelişimini başlatmaktadır. Obezite insülin fazlalığı ve insülin direnci ile de endometriyum kanseri riskini artırmaktadır. İnsülin artışı, insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-I) bağlayıcı protein düzeyini düşürür. Bu durum IGF-I düzeyini artırarak PI3K-Akt-mTOR yolağını uyararak hücrel çoğalmayı artırır. Bu yolağın inhibitörü adiponektin isimli proteindir ve serumda adiponektin derişimi insülin direnci

ile ters orantılıdır. Obezitede ortaya çıkan kronik yangısal durum birçok sitokininin ortaya çıkmasına ve tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır (150).

### **Aşırı Östrojen Maruziyeti**

Endojen östrojen yüksekliği obezite, anovulatuvar menstrüel sikluslar veya östrojen salgılayan tümörlere bağlı olarak oluşabilir. Ekzojen östrojene ise postmenopozal hormon replasmanı ve tamoksifen tedavisi nedeniyle maruz kalınır. Progesteron olmaksızın sistemik (oral, yama, vajinal halka) östrojen tedavisi, endometriyal hiperplazi veya karsinoma riskinde belirgin bir artışa neden olur. Bir yıllık progesteron olmaksızın sistemik östrojen tedavisi alan kadınların % 20-50'sinde endometriyal hiperplazi geliştiği saptanmıştır (151). Birçok vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda, endometriyal karsinom insidansının artmış olduğu gösterilmekte olup, göreceli risk 1,1 ile 15 arasında değişmektedir (152-154). Bu risk hem östrojen dozu hem de kullanım süresi ile ilişkilidir ve daha uzun süreli ilaç kullanımı daha yüksek risk ile ilişkilidir. Bu çalışmaların bir kısmında, endometriyum kanserinin östrojen maruziyeti olan kadınlarda, östrojen maruziyeti olmayanlara göre daha az agresif olduğu ve östrojen maruziyeti olmayan kadınlarda metastaz riskinde artış olduğu saptanmıştır (155,156).

Endometriyal hiperplazi ve karsinom riski, östrojen tedavisi ile bir progesteronun eş zamanlı uygulanmasıyla önemli ölçüde azaltılabilir (157,158). Milyon Kadın Çalışma'sında sürekli kombine hormon replasman tedavisi kullanımı sonucu rölatif risk 0,71 saptanmıştır (159). Aynı çalışmada karşılanmamış östrojenin etkisi en fazla obez olmayan kadınlar üzerinde olmuştur ve kombine tedavinin yararlı etkileri ise obez olgularda izlenmiştir. Östrojen kullanımı sonucu ortaya çıkan tümörler erken evrede tanınmakta, daha düşük dereceli olmakta ve daha az myometriyal invazyon göstermektedir (160).

Premenopozal veya postmenopozal dönemde kadınların bir kısmında semptomatik vajinal atrofi görülebilir. Semptomatik vajinal atrofi tedavisinde, endometriyum kanseri riski açısından sistemik östrojen tedavisi yerine düşük doz vajinal östrojen tedavisi tercih edilmelidir. Sistemik östrojen tedavisinde düşük dozda östrojen kullanılmasına rağmen, bazı preparatlarda progesteron kullanılması gerekebilir.

Aşırı endojen östrojenin en sık nedeni, obez kadınlarda adipoz hücreler tarafından kronik anovulasyon veya adrenal prekürsörlerin östron ve östradiole aşırı endojen dönüşümüdür (161). Birçok çalışmada, postmenopozal bir kadının

endometriyum kanseri gelişme riskinin, etkilenmemiş kadınlara kıyasla dolaşımdaki daha yüksek östrojen, androjen seviyeleri ve daha düşük seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ile korele olduğunu gösterilmiştir (162-165). Bazı over tümörleri östrojen üretir ve endometriyum kanseri ile sonuçlanabilir. Granüloza hücreli tümörler endometriyal neoplazi ile en çok ilişkilidir. Granüloza hücreli tümörlü hastalara yapılan endometriyal biyopsiler sonucunda % 25-50 endometriyal hiperplazi ve % 5-10 endometriyum kanseri geliştiği saptanmıştır. Bu durum tekomalarda da gözlenebilir. Granüloza-stromal hücreli tümörler ile ilişkili endometriyal adenokarsinomlar genellikle erken evre ve iyi diferansiye olurlar (166).

Anovulatuvar kadınlarda, sex steroid hormonları üretilir, ancak siklik olmayan düzensiz uterin kanamalarla sonuçlanır. Özellikle, yetersiz progesterona karşılık önlenemeyen kronik östrojen üretimi, endometriyumun sürekli proliferasyonuna neden olur. Bu da endometriyal hiperplazi veya kansere yol açabilir (167). Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3,1 olarak bulunmuştur (168). Kronik anovulasyona yol açabilecek çeşitli patolojiler bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık görülen polikistik over sendromudur (169).

**Tablo 2.13: Kronik Anovulasyon Nedenleri**

**Polikistik over sendromu**

**Prolaktin bozuklukları**

**Açıklanamayan kronik anovulasyon**

**Tiroid hastalıkları**

**Konjenital adrenal hiperplazi**

**Adrenal tümörler**

**Cushing hastalığı**

Erken yaşta menarşın başlaması yada geç yaşta menopoza girilmesi uzamış östrojen maruziyetine neden olup, endometriyum kanseri için riski faktörüdür (170).

#### **Fitoöstrojenler**

Fitoöstrojenler birçok bitki, meyve ve sebze de doğal olarak oluşan ve hem östrojenik hem de antiöstrojenik özelliklere sahip olan steroid olmayan bileşiklerdir. Fitoöstrojenlerin endometriyum kanseri riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Randomize

Çalışmaların da dahil olduğu birçok çalışmada, endometriyal hiperplazi veya kanser riskini arttırmadığı ve hatta bazı çalışmalarda riski azalttığı tespit edilmiştir (171). rnek olarak, endometriyum kanserli 3.516 kadının dahil edildiği, 7 karřılařtırılmalđ gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, düşük soya alımına kıyasla yüksek soya alımının, önemli ölçüde azalmış endometriyum kanseri riski ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (172). Başka bir çalışmada ise endometriyum kanseri riskinde potansiyel bir artış saptanmıştır. 12 ay boyunca soya izoflavon (150 mg / gün) verilen 376 postmenopozal kadın hasta plasebo ile karşılaştırılmış olup, 5 yıllık takiplerinde soya izoflavon verilen grupta endometriyal hiperplazi riski % 3,8 oranında arttığı tespit edilmiştir. Bu hastaların biri hariç diğerlerinde basit atipisiz endometriyal hiperplazi gelmiştir (173).

Sonuç olarak bu ajanların faydaları ve riskleri daha detaylı araştırılıp, tartışılmalıdır.

### **Selektif strojen Reseptör Modlatrleri**

Tamoksifen bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen, meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Tamoksifen kullanımı meme kanseri riskini ve meme kanseri nüks riskini önemli ölçüde azaltırken, endometriyum kanser insidansında artış gösterir (174,175). Tamoksifenin endometriyal aktivitesi hastanın menopoz durumuna bağlıdır (176). Postmenopozal kadınlarda, tamoksifen kullanımı ile artan endometriyal kanser riski iyi bilinmektedir. Bu etki doz ve sreye bağlıdır. Bununla birlikte, menopoz öncesi kadınlar için, tamoksifenin endometriyum kanseri riskini artırdığına dair kesin kanıtlar yoktur (177). Endometriyum kanseri insidansı tamoksifen kullanan kadınlarda % 0,38, kullanmayanlarda % 0,19 bulunmuştur. Tamoksifen kullanımı ve yaşın 35'in üzerinde olması endometriyum kanseri ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Üç yıl ve daha fazla tamoksifen kullanımı süresi odds ratio 4,08 olarak bildirilmiştir (178). Başka bir meta-analizde ise 50 yaş üstü tamoksifen kullanımında endometriyum kanseri gelişme relatif riski 3,32 olarak bildirilirken, 50 yaş altında relatif risk 1,19 olarak bildirilmiştir (179). Standart tamoksifen dozu kullanımı (20 mg / gün) sonrasında endometriyum kanseri gelişen kadınlar, evre ve histoloji açısından endometriyum kanserli diğer kadınlardan farklı değildir (180,181).

Tamoksifen nedeniyle endometriyum kanser riski üzerinde, progesteron kullanımının etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Birçok kadın, progesteron reseptörü pozitif meme kanserine sahiptir ve buna bağlı olarak progesteron kullanımı

nüks riskini artırmaya yönelik endişeleri artırmaktadır. Bir meta analizde, levonorgestrelli rahim içi araç kullanımının endometrial poliplerin insidansını azalttığını, ancak endometriyal hiperplazi veya kanser veya meme kanseri nüksü riskindeki bir farkın olup olmadığını saptamak için yetersiz kaldığı tespit edilmiştir (182).

Amerikan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları koleji (ACOG), tamoksifen kullanan kadınlarda endometriyum kanseri rutin taramasını önermemektedir, ancak kadınların tamoksifen kullanımı ile ilgili riskler hakkında bilgilendirilmelerini, endometriyal hiperplazi veya kanser semptomları için yakından izlenmesi ve endometriyum kanseri semptomlarının olması durumunda değerlendirmeye alınmasını önermektedir (183).

Tamoksifen kullanımı ile uterus sarkomu riski de artmaktadır (184).

Bir diğer selektif östrojen reseptör modülatörü raloksifen ise, meme kanseri riskini ve nüksünü azaltmak için kullanılırken, endometriyum kanseri ve uterin kanama riskini artırmaz (185).

Ospemifene ise, orta-şiddetli dispareni tedavisi için kullanılır. Ospemifen ile 52 hafta tedavi edilen 180 kadın da, endometriyal hiperplazi veya endometriyum kanserli herhangi bir olguya rastlanmamıştır fakat, yapılan ultrasonografik kontrollerde doza bağlı endometriyal kalınlıkta artış belirlenmiştir: 0.68 mm (30 mg / gün) ve 1,14 mm (60 mg / gün) (186).

### **Yaş**

Endometriyum kanseri genellikle postmenopozal dönemde görülür ve tanıdaki ortalama yaş 62'dir. Hastaların yaklaşık % 12'si 50 yaşın altındadır. Endometriyum kanseri gelişen bu genç grupta genellikle kronik anovulasyon, obezite ve nulliparite gibi risk faktörleri vardır (187).

### **Nulliparite ve İnfertilite**

Endometriyum kanser riski parite ile ters ilişkilidir. Endometriyum kanseri rölatif riski doğum sayısı ile azalmaktadır. Nulliparite ve infertilite endometriyum kanseri için bağımsız risk faktörleri olarak görülmemektedir; bunun yerine, muhtemelen infertil kadınlarda anovulatuvar döngülerin sıklığı ile birliktelik vardır (188). İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonunun artmış endometriyum kanser riski ile ilişkili olup olmadığı konusunda veriler yetersizdir (189).

### **Diyabetes Mellitus ve Hipertansiyon**

Diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan kadınlarda, endometriyum kanseri gelişme riski artmaktadır. Öncelikle obezite olmak üzere komorbid faktörler bu riskin artışının esas sorumlusu olduğu tespit edilmiştir (190).

Endometriyum kanser gelişme riski Tip 2 DM'lu hastalarda tip 1 DM'lulara göre daha yüksektir. Diyetteki yüksek karbonhidratların sonrasında oluşan hiperinsülinemi, insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörlerin yüksek dozları, endometrial proliferasyon ve endometriyum kanseri gelişiminde rol oynayabilir; hiperglisemi ve hiperinsülineminin tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazları da kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Diyabetes mellituslu hastalarda endometriyum kanseri riskinin normale göre yaklaşık 2,5-3,4 kat arttığını tespit eden araştırmalar vardır (191). Kan basınçları 140/90 mmHg'nın üzerinde olan obez hastalarda endometriyum kanseri gelişme riski de yaklaşık 3,5 kat artmıştır (192).

### **Aile Hikayesi**

Endometriyum kanserine yatkınlık için herhangi bir gen tanımlanmamış olmasına rağmen yapılan 16 karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde, 70 yaşına kadar kanser gelişimi için kümülatif risk birinci derece yakınlarında endometriyum kanseri öyküsü olmayanlarda % 2'lerin altında iken, birinci derece akrabalarında endometriyum kanseri olanlarda ise % 3,1'dir. Aynı şekilde birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olanlarda da yaşam boyu endometriyum kanseri gelişme riski genel popülasyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (193).

### **Lynch Sendromu**

Lynch sendromu olarakta da bilinen, herediter non-polipozis kolorektal kanserli (HNPCC) kadınlarda genç yaşlarda diğer kanserler gibi over, kolon ve endometriyum kanser riskide artmıştır. Bu otozomal dominant sendrom, esas olarak MLH1 ve MLH2 hata onarım genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu genlerin herhangi birindeki mutasyon sıklıkla DNA replikasyonu sırasında üretilen baz yanlış eşleştirmelerin onarımını engeller. Bu DNA yanlış eşleştirme onarım sisteminin inaktivasyonu karsinogeneze zemin hazırlayan mutasyonlara yol açar. Mutasyon taşıyıcıları yaşam boyu % 27 ile % 71 oranları arasında değişen endometriyum kanseri gelişme riskine sahiptir. Kadınlar arasında, gerçekte endometriyum kanseri riski, kolorektal kanser riskinden daha fazladır. Ancak, endometriyum kanserlerinin % 5'inden daha azı, HNPCC'ye dayandırabilir (138).

Lynch sendromlu kadınlarda endometriyum kanser tanısı konulan yaş ortalaması 46 ile 54 olup, diğer kadınlarda ortalama yaş 61'dir. Lynch sendromu ile ilişkili endometriyal karsinomların çoğunluğu endometrioid histolojidir ve sporadik endometriyal karsinoma benzer şekilde erken evrede tanı alırlar (194). Lynch sendromlu kadınlarda endometriyum kanseri önleme ve taramalar ayrı ayrı tartışılmaktadır.

### **Cowden Sendromu**

Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı geninde bir mutasyonun olduğu otozomal dominant bir sendrom olup, karakteristik mukokutanöz lezyonlara ilaveten yüksek oranda uterus leiomyomları ve endometriyum, meme, tiroid, kolorektal ve böbrek kanseri riski yüksekliği ile karakterizedir. Bu nadir sendromla ilgili az sayıda veri bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar, yaşam boyu % 13 ile % 19 arasında endometriyum kanseri riski olduğunu göstermektedir (195).

### **BRCA Geni**

BRCA genlerindeki mutasyon taşıyıcılarında, esas olarak meme ve over kanseri riski yüksektir. Bazı veriler BRCA1 mutasyonlarının endometriyum kanseri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. 11.847 BRCA1 mutasyon taşıyıcısını içeren bir çalışmada endometriyum kanseri gelişimi için rölatif riskin 2,6 olduğu bildirilmiştir (196). Bununla birlikte, prospektif bir seriden elde edilen veriler, endometriyum kanser riskinin, sadece tamoksifen kullanan BRCA mutasyon taşıyıcıları için anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi (197). BRCA taşıyıcıları ile ilgili daha net sonuçlar için daha fazla araştırma gereklidir. BRCA taşıyıcılarında endometriyumun seröz karsinom riskinin artmış olduğuna dair bazı bilgiler bulunmaktadır.

### **Meme Kanseri**

Meme ve endometriyum kanserleri arasında potansiyel bir ilişkinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Meme kanseri öyküsü olup tamoksifen ile tedavi edilen kadınlar, endometriyum kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Gerek meme kanseri gerekse de endometriyum kanserinin patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve karşılanmamış östrojenik uyarı etkilidir. Aynı zamanda bu iki hastalık için obezite ve nulliparite gibi ortak risk faktörleri de vardır (198,199)

Bazı veriler, endometriyum kanser gelişen meme kanserli kadınların seröz tip endometriyum kanseri olma riskinin arttığını gösterir. Endometriyal karsinomlu bir olgu-kontrol çalışmasında, seröz tip ile endometrioid tip endometriyum kanserli hastaların meme kanseri öykülerine bakıldığında, endometrioid tipte bu oran % 3 iken,



seröz tipte % 19 olarak tespit edildi. Seröz tümörler tipik olarak çoğu meme kanserinin aksine, östrojene duyarlı olmadığı için bu ilişkinin etiyolojisi belirsizdir (199).

### **Diyet Faktörleri**

Endometriyum kanser riskini artıran spesifik yiyecek veya içecek yoktur. Çalışmalar yüksek glisemik diyet ile gelişmekte olan endometriyal karsinom arasında bir ilişki bulmuştur, fakat bu çoğunlukla obeziteye bağlıdır (200).

Alkol kullanımı, artmış östrojen düzeyleri ile ilişkilidir, ancak alkol tüketiminin endometriyal karsinom riskini artırıp artırmadığı belirsizdir. 20 çalışma ile yapılan bir meta analizde alkol alımı ve endometriyal karsinom arasında genel bir ilişki saptanmamıştır (rölatif risk 1.04), fakat alt-grup analizlerde, alkollü içecek tipinin önemli olabileceği gösterilmiştir (201).

### **Çevre**

Çevre, birçok yolla endometriyum kanseri yatkınlığa neden olabilir. Batılı ve gelişmiş toplumlardaki kadınlar, daha yüksek bir sıklığa sahiptirler (202). Bu toplumlarda obezite ve düşük doğum sayısı gibi değişkenler, bu etkinin önemli bir bölümü oluşturur. Ancak, beslenmenin etyolojik rolü özellikle yüksek hayvansal yağ içerik diyet başka bir açıklamadır. Göçmen popülasyonu, bir ya da iki kuşak içinde yerel topluluğun risklerini alma eğilimindedirler ve bu da çevre faktörlerinin önemini vurgulamaktadır (203).

### **Tubal Ligasyon**

Tubal ligasyonun endometriyum kanseri riskinde bir azalmayla ilişkili olup olmadığı konusunda az sayıda ve birbirleriyle çelişen veriler mevcuttur. Yapılan prospektif bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 ile 79 yaş arasındaki kadınlar 11,3 yıl takip edilmiştir. Tubal ligasyon uygulanan 14.499 kadında, endometriyum kanser riski açısından anlamlı bir azalma görülmemiştir (204). Başka bir çalışmada ise, tubal ligasyonun düşük gradeli tümör ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Seroz endometriyal karsinomlu 211 kadın ile yapılan benzer bir çalışmada ise, tubal ligasyonun daha düşük pozitif sitoloji ve evre IV hastalık oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (205).

## **Koruyucu Faktörler**

### **Hormonal Kontraseptifler**

Östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflerin (OKS) kullanımı, endometriyum kanser riskini % 30 ve daha fazla düşürmektedir. 27.000 kadın üzerinde

yapılan bir çalışmada OKS kullanımı ile endometriyum kanser riskinde azalmanın olduğu ve bu azalmanın histolojik tipe göre farklı olduğu tespit edildi. Tip I karsinomda rölatif risk (RR) 0,68 iken tip II de RR 0,75 idi. Aynı çalışmada, endometriyum kanser riskindeki azalmanın OKS kullanım süresi ile doğru orantılı olduğu, her beş yıllık OKS kullanımı ile kanser riskinde % 24 oranında azalmanın olduğu ve OKS kullanımı bittikten 30 yıldan daha fazla sürede bu olumlu etkinin devam ettiği gösterilmiştir (206).

Hormonal kontraseptiflerin yararı, endometrial proliferasyonu baskılayan progesterondan kaynaklanmaktadır.  alışmalar, sadece progesteron içeren kontraseptiflerin (Depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin-salgılayan rahim içi araçlar) endometrial neoplazinin gelişmesine karşı endometrial koruma sağladığını göstermiştir. Bu konu ile ilgili Finlandiya’da yapılan 30-49 yaşları arasında 98.000’den fazla kadında menoraji tedavisi için levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (20 mcg levonorgestrel/gün) kullanılmış olup, endometriyum kanser insidansında azalma saptanmıştır (beklenen oran 0,50) (207).

### **Emzirme**

17 Çalışmayı içeren 8.981 kadında yapılan bir meta analiz sonuçlarına göre emzirmenin endometriyum kanserinde koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Her bir emzirme dönemiyle endometriyum kanser riskinde % 11 azalmanın olduğu gösterilmiş olduğu, mevcut riskteki azalma için en az 3 aylık emzirme döneminin olması gerektiği ve 9 aydan sonra emzirmenin ise bu riskteki azalmayı etkilemediği görülmüştür (208). Bu etkinin parite, histolojik tip, obezite gibi diğer faktörlerden bağımsız olduğu ortaya konmuştur.

### **İleri Yaşta  ocuk Doğurmak**

İleri yaşta  ocuk doğurmak, parite ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak endometriyum kanser için koruyucu faktördür. Yapılan çalışmalarda 35 ile 39 yaşları arasında son doğumunu yapan kadınların endometriyum kanser riskinde % 32’lik bir düşüş tespit edilmiştir. Son doğum yaşındaki her 5 yıllık artış için endometriyum kanseri gelişme riskini önemli oran da (odds oranı: 0,68) azalmaktadır (209). Bu risk azalması uzun yıllar boyunca da devam etmektedir. İleri yaşta doğum yapan kadınlarda anovulasyonun daha az görülmesi, gebelik süresince yüksek olan progesteron seviyelerinin özellikle kanser riskinin fazla olduğu yaşlı kadınların endometriyumu üzerindeki pozitif etkisi ve o yaşlarda mevcut olması daha muhtemel olan premalign hücrelerin doğum sırasında atılmasının koruyucu mekanizmalar olabileceği ileri sürülmüştür.

## **Sigara**

Sigara içimi, postmenopozal kadınlarda endometriyum kanseri gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Belli ki, tütün kullanımıyla ilişkili başlıca sağlık riskleri bu faydayı çok aşmaktadır. Premenopozal kadınlarda etkisi belirsizdir. 34 prospektif ve vaka kontrol çalışmasının bir meta analizinde, mevcut ve önceki sigara içenlerdeki risk azalması anlamlıydı (rölatif risk 0,71), fakat menopoza öncesi için anlamlı bir azalma gözlenmedi. Bu riskteki azalma, içilen sigara miktarı ve süresi ile doğru orantılıdır. Bu etki için önerilen mekanizma, sigaranın östrojenlerin karaciğer metabolizmasını tetiklemesi, kandaki östrojen seviyesinin düşmesi ve bunun sonucunda endometrial anormalliklerin insidansını azaltmasıdır. Aynı zamanda sigaranın menopoza yaşını öne çekmesi ve kilo kaybı yapmasında, bu riskin azalmasında etkilidir (210)

## **Diyet, Egzersiz ve Diğer Faktörler**

Artan fiziksel aktivite, endometriyum kanser riskinin azalmasıyla ilişkili görünmektedir. 33 çalışma ve 19.000'den fazla endometrial kanser vakası içeren tek bir meta analizde, düşük fiziksel aktiviteye göre yüksek fiziksel aktivitesi olan kadınlarda risk anlamlı şekilde azalmıştır (rölatif risk 0,80). Yüksek düzeyde fiziksel aktivite ile azalan kanser riski arasındaki olası ilişkiyi açıklamak için birkaç biyolojik mekanizma önerilmiştir. Bunlar arasında obezite ve santral adipozitesinin azalması ve immün fonksiyonda ve endojen seks ve metabolik hormon düzeylerinde ve büyüme faktörlerinde olumlu değişiklikler sayılabilir (211).

Kahve ve çay içilmesinin de endometriyum kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar vardır. Kahve hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarını ve apoptozu tetiklerken; çay toksik oksijen ürünlerini temizleyerek bu etkiyi oluşturarak endometriyum kanseri riskini azaltabilmektedir. Tüketilen kahve ve çay miktarıyla doğru orantılı olarak kanser riski azalmaktadır. Bazı yapılan çalışmalarda ise endometriyum kanser riskindeki azalmanın, sadece yeşil çay tüketimi ile azaldığı ve mevcut etkinin siyah çay için geçerli olmadığı gösterilmiştir (212,213)

D vitamini ile endometriyum kanser riski arasında ilişki bulunmamıştır. Ama bazı veriler, kalsiyum takviyelerinin kullanımının koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (214). Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Aspirin kullanımı, endometriyum kanser riskinin azalmasıyla ilişkili görünmektedir. Dokuz çalışmanın bir meta analizinde, bu ilişki sadece vücut kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan kadınlarda bulunmuştur (215). Aspirin bu etkisini siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ile prostoglandin üretimini ve kronik

inflamasyonu azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kronik inflamasyonda meydana gelen sitokinler anjiogenezi tetikleyerek ve hücrel immün cevabı baskı altına alarak endometriyal karsinogeneze katkıda bulunur. Endometriyum kanseri ile diğer nonsteroid antiinflatuar ilaçlar veya asetaminofen arasında ilişki bulunamamıştır.

### **Klinik Özellikler**

Endometriyum kanseri tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir ve en çok postmenopozal ve artan yaşla birlikte premenopozal kadınlarda görülür. Bazen anormal uterin kanaması olmayan kadınlar servikal sitoloji üzerinde anormal bulgularla da karşımıza çıkabilirler.

Endometriyal neoplazi (endometriyal hiperplazi veya kanseri) varlığının şüphesi, semptomlara, yaşa ve risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Anormal uterin kanama, endometriyal kanserli kadınların yaklaşık olarak % 75-90'ında mevcuttur (216). Kanama miktarı, kanser riski ile ilişkili değildir. Farklı hasta popülasyonları için, aşağıdaki kanama paternleri endometriyal değerlendirmeyi başlatmalıdır:

**Postmenopozal dönemde,** lekelenmede dahil olmak üzere herhangi bir uterin kanaması olan kadınların % 3-20'sinde endometriyum kanseri ve % 5-15'inde ise endometriyal hiperplazi olduğu tespit edilmiştir (216).

**Yaşı 45 ile menopoz arasında olanlarda,** menoraji, metroraji, polimenore veya altı aydan daha fazla amenore öyküsü olan kadınlarda endometriyal neoplaziden şüphelenmelidir. Endometriyum kanserli olguların % 17'si 45-54 yaşları arasında iken % 5'i ise 35-44 yaşları arasındadır (217).

**45 yaşından genç dönemde,** kalıcı anormal uterin kanama, karşılanmamış östrojen maruziyetinin öyküsü (obezite, kronik anovulasyon vb.), medikal tedaviye cevap alınamayan veya endometriyum kanser riski yüksek olan (Lynch sendromu vb.) kadınlarda endometriyum kanser şüphesi vardır .

Gerek yapılan çalışmalarda gerek de ACOG'un yayınladığı kılavuzda, endometriyal hiperplazi ve karsinom riskinin 45 yaşından önce oldukça düşük olduğu görülmüştür.

Genel olarak, anormal uterin kanamanın çoğunluğu iyi huylu sebeplere bağlıdır. Bununla birlikte, endometriyal neoplazi riski göz önüne alındığında, postmenopozal dönemdeki anormal uterin kanamalar daha fazla değerlendirme gerektirmektedir.

Ne yazık ki aylar hatta yıllar süren ağır düzensiz kanamalara rağmen, bazı hastalar tıbbi yardım için başvurmamaktadırlar. Daha ilerlemiş hastalıkta, pelvik bası ve ağrı, uterusun büyümesini ya da uterus dışına tümör yayılımını düşündürebilir. Seröz ya da berrak hücreli tümörü olan kadınlar, sıklıkla ilerlemiş epitelyal over kanserini işaret eden bulgu ve semptomlar ile başvurabilir.

## **Tanı**

Endometriyum kanseri, endometriyal biyopsi, küretaj örneği veya histerektomi spesmeninin değerlendirilmesine dayanan bir histolojik tanıdır.

Tanıda hastanın semptomları ve bulgularıda önemlidir. En sık rastlanılan semptom, anormal uterin kanamadır. Klinik tanı ve semptomlar detaylı olarak klinik özellikler kısmında anlatılmıştır.

Bazı servikal sitoloji bulguları endometriyal neoplazi ile ilişkilidir. Servikal sitoloji üzerinde aşağıdaki bulguları olan kadınlar endometriyal neoplazi için değerlendirme gerektirir.

Tarihsel olarak, pap smear, endometriyum kanseri tanısı için duyarlığa sahip bir yöntem değildir ve endometriyum kanseri olan kadınların % 50'sinde normal bulgular olacaktır. Adenokarsinom ve atipik glandüler hücreler bazen servikal sitolojide görülür. Malign hücreler serviks veya endometriyumdan kaynaklanabileceğinden, servikal ve endometriyal biyopsi ile daha ileri değerlendirme gereklidir. Benign endometriyal hücreler bazen 40 yaş ve üzerindeki kadınların Pap smearleri sırasında kaydedilmektedir. Asemptomatik, premenopozal kadınlarda sitoloji üzerindeki normal endometriyal hücrelerin görünümü nadiren patoloji ile ilişkilidir ve daha fazla çalışma gerekmez, fakat semptomatik veya yüksek riskli kadınların % 3-5'inde endometriyum kanser riski mevcut olduğu için endometriyal biyopsi gereklidir. Hormon replasman tedavisi alanlarda, smeardeki benign endometriyal hücrelerin yaygınlığı artmıştır ama malignite riski daha azdır (% 1-2) (218).

Endometriyal kalınlaşma bazen ultrason, bilgisayarlı tomografi veya başka bir endikasyon için yapılan manyetik rezonans görüntüleme ile insidental olarak saptandığında veya postmenopozal dönemdeki kadında kanama ile birlikte endometriyal kavitede sıvı varlığında da endometriyal biyopsi gerekebilir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik endometriyal kalınlaşmada biyopsi için eşik değer 10 mm alındığında hiçbir endometriyal kanser vakasının atlanmayacağını, bu şekilde

örnekleme yapıldığında endometriyum kanseri tespit oranının yaklaşık % 6 olduğu görülmüştür (219). Başka bir çalışmada ise vajinal kanaması olan asemptomatik postmenopozal bir kadında endometrial kalınlık 11 mm'nin altında ise kanser riskinin çok düşük olduğu ve biyopsi gerekmediği, kalınlık 11 mm'nin üzerinde ise yaklaşık % 7 endometriyum kanser riskinin olduğu ve bundan dolayı endometrial biyopsi gerektiği gösterilmiştir (220).

Endometrial hiperplazi veya kanser şüphesi olan üreme çağındaki kadınların, anormal uterin kanama etiyolojisi olarak gebeliği dışlamak ve endometrial örneklemenin intrauterin gebeliği etkilememesi için serum beta-HCG testi yapılmalıdır. Hematokrit veya pıhtılaşma faktörlerinin ölçülmesi, ancak uterus kanamasının ağır olması ve anemi veya koagülopati şüphesi varsa gereklidir.

Benign hastalık için histerektomi yapıldığında, endometrial kanser veya hiperplazi bazen tesadüfen saptanabilir. Histerektomiden önce, anormal uterin kanaması olan tüm kadınların endometrial örneklemesi yapılmalıdır. Ameliyat öncesi endometrial neoplazi tanısı cerrahi planlamaya yardımcı olur. Histerektomi örneğinin patolojik değerlendirmesinden sonra endometrial kanser veya hiperplazi saptanırsa, hasta uygun şekilde yönetilmelidir.

Endometrial kanser veya hiperplazi için şüpheli semptomu olan kadınlar uterusun büyüklüğünü, hareketliliğini ve eksenini değerlendirmek için pelvik muayene yapılmalıdır. Elde edilen bilgiler ayrıca, araştırmacıya endometrial örnekleme sırasında (uterus perforasyonu) komplikasyonları önlemede yardımcı olabilir. Ayrıca, pelvik muayene kanamanın kaynağının uterus olduğunu ve anormal uterin kanamanın diğer olası etyolojilerini (uterus fibroidleri) saptamaya yardımcı olur. Cerrahi değerlendirme veya tedavi endike ise cerrahi planlamaya da yardımcı olabilir. Büyük veya sabit bir uterus histerektomiye daha zor hale getirebilir ve cerrahi yolun seçimini (abdominal, laparoskopik) etkileyebilir.

Endometrial kanser veya hiperplazi şüphesi olan kadınlar için, pelvik sonografi genellikle anormal uterin kanamanın (uterin leiomyoma) diğer etyolojilerini araştırmak için kullanılan görüntüleme yöntemidir. Postmenopozal kadınlarda, endometrial kalınlığın transvajinal ultrason değerlendirmesi, bazı hastalarda endometrial neoplazi için ilk tetkik yöntemi olarak kullanılabilir. Bu kadınlar için endometrial kalınlık < 4 mm ise endometrial örneklemeyi ertelemek mantıklıdır. Bu yaklaşım, endometrial neoplazi için altın standart olan endometrial örneklemeye bir alternatiftir. Bununla birlikte, endometrial kalınlık < 4 mm olsa bile kanama devam

ediyorsa, biyopsi yapılmalıdır. Endometriyal neoplazi şüphesi olan premenopozal kadınlarda, endometriyal kalınlığın sonografik ölçümü endometriyal örneklemeye alternatif olarak kullanılamaz.

Endometriyal neoplazi şüphesinde kesin tanı endometriyal örnekleme ile konur. Endometriyal biyopsi genellikle poliklinik şartlarında pipelle veya karmen kanül yardımıyla yapılır. Poliklinik şartlarında biyopsiye tolere edemeyen hastalara, endometriyum kanser riski yüksek olanlara (Lynch sendromlu vb.) ve ağır kanamalı olan hastalara dilatasyon küretaj (hem tanı hem de tedavi prosedürü) yoluyla biyopsi alınır. Endometriyal örnekleme duyarlılığı % 90 veya daha yüksektir. Yanlış negatif endometriyal örnekleme için risk faktörleri arasında kolorektal kanser, endometriyal polipler ve morbid obezite yer alır. Yeterli doku örneği elde edilirse pipelle ve karmenle yapılan biyopsinin tanısal doğruluğu ameliyathanede yapılan D&C'a benzerdir. Fakat poliklinik koşullarında yapılan biyopsi işleminde kanser saptanmayan hastalarda semptomlar tekrarlırsa ameliyathane şartlarında biyopsinin tekrarlanması önerilir. Ayrıca % 5-8 hastada pipelle veya karmen kanülle yapılan biyopsi başarısız olabilmektedir (221).

Kanama devam ederse veya endometriyal örneklemeden sonra benign bulgularla tekrarlırsa, daha ileri değerlendirmeler gereklidir. Bu vakalar üç - altı ay sonra tekrar değerlendirilmelidir. Anormal uterin kanama semptomları, endometriyal neoplazi dışındaki bir etiyolojiye bağlı olabilir. Yapısal lezyonları (leiomyoma, endometriyal polip vb.) dışlamak için transvajinal ultrason, sonohisterografi veya tanısal histeroskopi yapılmalıdır. Bulunan herhangi bir yapısal lezyon uygun şekilde tedavi edilmelidir. Yapısal lezyonların değerlendirilmesine ek olarak, endometriyal hiperplazi veya karsinomu dışlamak için endometriyal örnekleme tekrarlamak önemlidir. Persistan veya tekrarlayan postmenopozal kanama için değerlendirilen kadınlarda bildirilen endometriyal neoplazi oranları % 4-21 arasında değişmektedir (222).

### **Histolojik Grade**

Endometriyal kanser için en yaygın kullanılan derecelendirme (grade) sistemi, üç basamaklı FIGO sistemidir. Grade 1 lezyonlar, tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir. Grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptir. Grade 3 kanserler, sıklıkla kötü

bir prognoza sahiptir ve myometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

**Tablo 2.14: Grade'in Değerlendirmesi için Histopatolojik Kriterler**

| Grade | Tanım                                                             |
|-------|-------------------------------------------------------------------|
| 1     | <b>Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni &lt; % 5</b>  |
| 2     | <b>Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni % 6-50</b>    |
| 3     | <b>Nonskuamoz ya da nonmorular solid büyüme paterni &gt; % 50</b> |

Histolojik grade'lemede, öncelikle tümörün yapısal büyüme paterni, mikroskopik olarak belirlenmelidir. Ancak, birkaç özel durumda grade'in belirlenmesi için en uygun yöntem oldukça tartışmalıdır. Yapısal grade'e oranla uygunsuz ilerlemiş nükleer atipi, grade 1 veya 2 tümörü bir derece yükseltir. Örneğin, yapısal özellikleri temel alındığında grade 2 olan bir lezyon, belirgin bir nükleer atipi gösteriyorsa grade 3'e yükselebilir. Bu değişikliğin, prognostik yarara sahip olduğu, 715 endometrioid adenokanserin yeniden değerlendirildiği bir GOG çalışmasında gösterilmiştir (223). FIGO sistemi temel alındığında, tüm seröz ve berrak hücreli adenokanser için nükleer grade de örnek oluşturmaktadır.

FIGO sisteminin tekrarlanabilirliğini ve prognostik önemini düzeltme çabası ile son zamanlarda ikili yapısal grade sistemi önerilmiştir (224). Tümörleri, solid büyüme oranları (sırasıyla, < % 50 ya da > % 50) temel alınarak, düşük ve yüksek-grade lezyonlar şeklinde basitçe ikiye ayırmak daha uygundur. Ancak, bu yaklaşım klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

### **Histolojik Tip**

**Endometrioid adenokanser:** Endometriyum kanserinin en yaygın histolojik tipi olguların % 75-80'ini oluşturan endometrioid adenokanserdir (225). Bu tümörler östrojen tarafından uyarılır, tipik olarak tanı aldıklarında genellikle erken evrede ve iyi prognozludur. Endometriyal hiperplazi veya endometriyal intraepitelyal neoplazi öncü



lezyonlarıdır. Bu tümör, karakteristik olarak normal endometriyumu anımsatan glandlar içerir. Eşlik eden hiperplastik endometriyum, tipik olarak düşük grade'li tümör ve myometriyal invazyonun olmaması ile ilişkilidir. Ancak, glandüler bileşen azaldığında ve solid kümeler ve hücre tabakaları ile yer değiştirdiklerinde, tümör yüksek grade olarak sınıflandırılır. Ayrıca, atrofik bir endometriyum, çoğunlukla metastatik olan yüksek grade'li lezyonlar ile çok daha fazla ilişkilidir.



**Şekil 2.9: Endometrioid Adenokanser**

Tanımlanan karakteristik görünüme ek olarak, endometrioid adenokanserler değişik şekiller gösterebilir. Bunlar, skuamöz farklılaşma, villoglandüler, sekretuar ve silyalı hücreli varyantlarıdır. Bu farklı tümörlerin biyolojik davranışları, genel olarak klasik endometriyal adenokanserin biyolojik davranışlarını yansıtır.

**Seröz kanser:** Seröz karsinom, en sık görülen ikinci tip endometriyum kanseridir ancak vakaların sadece yaklaşık % 10'unu oluşturur (225). Seröz kanserler, yaşlı kadınların atrofik endometriyumlarından kaynaklanan, oldukça agresif tip 2 tümörleri simgeler. Tipik olarak, belirgin nükleer atipi gösteren hücreleri olan kompleks bir papiller büyüme şekli vardır. Sıklıkla, uterin papiller seröz kanser olarak ta bilinir (UPSK), histolojik görünümü epitelyal over kanserini anımsatır ve hastaların % 30'unda psammoma cisimcikleri görülür (226).

Makroskopik olarak, tümör küçük, atrofik bir uterustan köken alan papiller görünümlü ekzofitik bir oluşumdur. Bu tümörler, bazen bir polip içinde

sınırlanabilirler ve yayılım için kanıt yoktur. Ancak UPSK'un, myometriyal ve lenfatik invazyon için bilinen bir yatkınlığı vardır. Tipik endometrioid adenokanserde nadir olan omentum tutulumu (omental kek) gibi periton içi yayılım, myometriyal invazyon çok az olsa ya da olmasa bile yaygındır. Sonuç olarak, cerrahi sırasında UPSK'u epitelyal over kanserinden ayırmak için olanaksız olabilir. Over kanserine benzer olarak, bu tümörler genellikle CA 125 salgılar ve seri serum ölçümleri, operasyon sonrası izlemde yararlı belirteçtir. Uterusun papiller seröz kanseri agresif bir hücre tipidir ve % 25 kadar az da olsa UPSK içeren mikst endometriyum kanseri olan kadınlar, saf seröz kanser ile aynı sağ kalıma sahiptirler (227).

Seröz karsinomlar, mutant nükleer proteinin birikmesini yansıtan, genellikle immünohistokimyasal olarak güçlü p53 proteini pozitifdir. Mutasyon, antikor tarafından tespit edilmeyen bir protein ile sonuçlanırsa, seröz karsinom görülebilir. Bu karsinomu yüksek proliferatif oranı Ki67 immünohistokimyası ile doğrulanabilir.

**Berrak Hücreli Kanser:** Endometriyum kanserlerinin % 5'inden daha azı berrak hücreli kanserlerdir, fakat bu, diğer major tip 2 tümördür (225). Mikroskopik görünümü çoğunlukla solid, kistik, tübüler ya da papiller olabilir. Daha sık olarak, bu paternlerin iki ya da daha fazlasının karışımından oluşur (226). Solid türde olanlarda hücreler bir bitki hücresini andıracak şekilde berrak sitoplazmalı, sitoplazma membranları net bir şekilde seçilen özelliktedir. Bazen de sitoplazmalar eozinofilik (onkositik) olabilirler. Papiller ve tübüler olanlarda ise hücreler lümene doğru belirgin tümseklenme gösterirler ve kabara çivisi görünümü olarak adlandırılırlar. Berrak hücreli kanser için henüz bir öncü lezyon tanımlanmamıştır.

Endometriyumun berrak hücreli adenokanserleri over, vajina ve serviksden kaynaklanan tümörlerle benzerdir. Makroskopik olarak, karakteristik özellikleri yoktur, fakat UPSK gibi, yüksek gradeli ve derin invazyon yapan tümörler olma eğilimindedirler. Hastalar genellikle ilerlemiş hastalıkta tanı alırlar ve kötü prognoza sahiptirler.

Berrak hücreli kanserler immünohistokimyal açıdan tipik olarak östrojen reseptörü proteini ve p53 proteini için negatif iken Napsin A için pozitif olabilir. Napsin A, yüksek dereceli karsinomun bu formunu seröz karsinom ve endometrioid adenokanserin sekretuar varyantı olan histolojik tiplerden ayırmaya yardımcı olabilir.

**Müsinöz Kanser:** Endometriyum kanserlerinin yaklaşık % 1-2'sini oluşturan bu kanser, tümörün yarısından fazlasını kapsayan müsinöz bir görünüme sahiptir (225). Ancak, endometrioid adenokanserlerin birçoğunun fokal bir bileşeni vardır. Tipik olarak müsinöz tümörler, benzer kolumnar hücreler ve az sayıda tabakalaşması olan glandüler bir paterne sahiptir. Hemen hemen hepsi, iyi prognozu olan evre I, grade I lezyonlardır. Endoservikal epitel, alt uterin segmentle birleştiği için temel tanısal ikilem, bu tümörün primer servikal adenokanserinden ayrımıdır. Bu durumda, immün boyama yardımcı olabilir, fakat preoperatif MR görüntüleme olası başlangıç yerini daha iyi saptamak için gerekebilir. Anatomi tanımlamak için MRI görüntüleme cihazı yumuşak doku ara yüzleri için yüksek kontrast çözünürlük sunar. Bu tip tümörlerde yüksek oranda KRAS mutasyonu vardır (228).

**Mikst Kanser:** Bir endometriyum kanseri, iki ya da daha fazla saf tipin bileşimi ile oluşabilir. Mikst bir kanser olarak sınıflandırmak için, bir bileşen tümörün % 5'inden fazlasını oluşturmalıdır. Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında, diğer tiplerin bileşiminin genellikle klinik olarak önemi yoktur. Sonuç olarak, mikst kanser, genellikle tip 1 (endometrioid adenokanser ve tipleri) ve tip 2 kanserin bir karışımıdır.

**Karsinosarkom (Malign Miks Mülleryan Tümör):** Karsinosarkomlar, hem malign epitelyal komponent (karsinom) hem de malign stromal komponent (sarkom) içeren nadir endometriyal karsinomlardır (< 5 %). Karsinosarkomlar, genellikle endometriyal boşluğu tamamen dolduran büyük bir polip oluştururlar

Sarkom bileşenini, uterus içinde, düz kas ve endometriyal stroma (homolog tümörler) veya kıkırdak, kemik ve iskelet kası (heterolog tümörler) gibi dokular oluşturabilir. Uterin karsinosarkomlar, başlangıçta sarkom olarak sınıflandırıldı, ancak klonalite çalışmaları sonucunda metaplastik karsinom olarak kabul edildi (229). Bu histolojide epitelyal bileşen (karsinom) mezenkimal transformasyona uğramış, sarkom paternleri oluşturmuştur. Epitelyal bileşeni genellikle seröz karsinom oluşturur. Karsinosarkomlar, yüksek gradeli tip 2 tümörler olarak kabul edilir.

**Nadir Histolojik Tipler:** Endometriyumun skuamöz hücreli kanseri 100 olgudan daha az bildirilmiştir. Tanı için, adenokanser içeriğinin dışlanması ve serviksin skuamöz epiteli ile bağlantısının olmaması gerekir. Tipik olarak, prognoz kötüdür.

Endometriyumun değişken (transizyonel) hücreli kanseri de nadirdir ve mesane ve overin metastatik hastalığı, tanı sırasında dışlanmış olmalıdır. Küçük hücreli karsinomlar, akciğerin küçük hücreli nöroendokrin karsinomunu andıran endometriyum karsinomları bu şekilde adlandırılırlar. Saf ya da endometrioid adenokanser ile mikst halde gözlenebilirler ve tüm endometriyum kanserlerinin % 1'inden azını oluşturlar.

### Endometriyum Kanserinin Yayılımı

Endometriyum kanserlerinin uterusun dışına yayılım için birçok farklı potansiyel yayılım yolları vardır. Tip 1 endometrioid tümörler ve varyantları çoğunlukla sırasıyla: doğrudan yayılım, lenfatik metastaz, hematojen yayılım ve intraperitoneal dökülme ile yayılır. Tip 2 seröz ve berrak hücreli kanserler, uterus dışı hastalık için overin epitel kökenli kanserlerine benzeyen özel bir şekle sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, çeşitli yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişir.

Endometriyal stromanın invazyonu ve uterus kavitesi içine ekzofitik büyüme, erken bir kanserin başlangıç büyümesini izler. Zaman geçtikçe, tümör miyometriyumu invaze eder ve sonunda serozayı perfore edebilir. Alt uterin segmente yerleşen tümörler erkenden serviksi tutma eğilimindeyken, korpusun üst kısmındaki tümörler, fallop tüpleri ve serozaya yayılma eğilimindedir. İlerlemiş bölgesel büyüme, mesane, kalın barsak, vajina ve broad ligamenti içeren, komşu pelvik yapılara doğrudan yayılıma neden olabilir.

**Tablo 2.15: Evre I Hastalarda Histolojik Grade ve Myometriyum İnvazyonu Derinliğinin İlişkisi**

| Myometriyal İnvazyon | Grade |     |     |
|----------------------|-------|-----|-----|
|                      | 1     | 2   | 3   |
| Yok                  | %29   | %11 | %15 |
| < %50                | %51   | %59 | %46 |
| > %50                | %20   | %30 | %39 |

Lenfatik kanal invazyonu ve pelvik-paraaortik lenf düğümlerine metastaz, myometriyuma tümör invazyonu sonrasında görülebilir. Uterusu drene eden lenfatik ağ, karmaşık bir yapıya sahiptir ve hastalar, grupların birleşimi kadar herhangi bir lenf nodu grubu metastazlarına sahip olabilir. Bu gelişigüzel, lenfatik yayılım şekli genellikle pelvisten paraaortik ve skalen lenf nodu gruplarına kademeli ilerleyen serviks kanserinden farklıdır.

**Tablo 2.16: Nodal Metastaz Riski ile Histolojik Grade ve Myometriyum İnvazyon Derinliğinin İlişkisi**

| Myometriyal İnvazyon | Pelvik Lenf Nodları |            |            | Paraaortik Lenf Nodları |           |            |
|----------------------|---------------------|------------|------------|-------------------------|-----------|------------|
|                      | G1                  | G2         | G3         | G1                      | G2        | G3         |
| <b>YOK</b>           | <b>%1</b>           | <b>%7</b>  | <b>%16</b> | <b>&lt; %1</b>          | <b>%2</b> | <b>%5</b>  |
| <b>&lt; %50</b>      | <b>%2</b>           | <b>%6</b>  | <b>%10</b> | <b>&lt; %1</b>          | <b>%2</b> | <b>%4</b>  |
| <b>&gt; %50</b>      | <b>%11</b>          | <b>%21</b> | <b>%37</b> | <b>%2</b>               | <b>%6</b> | <b>%13</b> |

Hematojen yayılım çoğunlukla akciğer ve daha nadir olarak karaciğer, beyin, kemik ve diğer bölgelere metastazla sonuçlanır. Derin myometriyal invazyon, yayılımın bu şeklinin güçlü bir belirteçidir.

Endometriyum kanser hücrelerinin periton kavitesine ulaşma mekanizmalarından biri malign hücrelerin retrograd transtubal taşınmasıdır. Tümörün serozal perforasyonu diğer olası yoldur. Periton kavitesinde bulunan endometriyum kanseri tiplerinin çoğu, kısa bir sürede kaybolur ve düşük malignite potansiyeline sahiptirler. Alternatif olarak, adneksiyel metastaz ya da seröz histoloji gibi diğer yüksek riskli özelliklerin varlığında, yaygın intraabdominal hastalıkla sonuçlanabilir.

Port yerleşim yeri metastazı nadirdir, fakat kanser yayılımının potansiyel bir şeklidir. Martinez ve arkadaşları endometriyal kanser için laparoskopik evreleme işlemi yapılan 300 hastayı değerlendirmişlerdir. Olguların % 0,33'ünde port yerleşim yeri metastazı geliştiğini bildirmişlerdir.

## Endometriyum Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri

Jinekolojik malignitesi olan hastalar klinik bulgular ile radyolojik görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılmasıyla değerlendirilir. Endometriyum kanserinde, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntüleme tekniklerinin kullanımının üç temel amacı vardır. Bunlardan birincisi semptomatik hastaların olası bir endometrial patoloji açısından değerlendirilmesidir. İkincisi, saptanan hastalığın karakterinin ve yaygınlığının belirlenerek tedavinin planlanmasına katkı sağlamasıdır. Radyolojik görüntülemenin üçüncü amacı ise tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve rekürrens varlığının araştırılmasıdır.

US, endometrial kitle varlığının belirlenmesi, karakterize edilmesi ve eşlik eden adneksiyal patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılır. BT, kanser evrelemesi ve rekürrens takibinde önemli bir yer oynar. MRI, ise US'de saptanan kitlelerin değerlendirilmesinde, yüksek kontrast rezolüsyonu sayesinde, özgüllüğü artırırken tümör evrelendirilmesinde de fayda sunmaktadır

**Ultrasonografi:** Jinekolojik değerlendirme amacıyla ultrasonografi üç şekilde; transabdominal (TAUS), transvajinal (TVS) ve transrektal yolla yapılabilir. US, özellikle de TVS, kadın genital organlarının görüntülenmesinde her zaman ilk ve en sık kullanılan modalitedir. US genel olarak her bölgede yaygın olarak bulunmaktadır. Diğer tekniklere göre daha ucuz olması, invaziv olmaması ve radyasyon riski taşımaması nedeniyle özellikle tercih edilmektedir. Endometrial kanserin en sık semptomu olan postmenopozal kanama şikayeti ile gelen hastalarda da TVS kanamanın benign ve malign nedenleri açısından ipucu sağlayabilir. Ayrıca hormon replasman tedavisi (HRT) ya da tamoksifen kullanan hastalarda olduğu gibi endometrial kanser açısından yüksek risk taşıyan hastalarda tarama metodu olarak da kullanılır.

Normal endometriyum homojen, hiperekoik ve ince bir bant halinde izlenir. Ancak hiperplazi, polip ve kanser varlığında endometriyum kalın ve heterojen görünür. Erken endometrial kanser TVS'de endometriyumda kalınlaşma şeklinde görülür. Postmenopozal kanaması olan hastalarda patolojik endometrial kalınlaşma için üst sınırı 5 mm olarak kabul etmek TVS'nin endometrial kanseri tanımadaki sensitivitesinin % 96'a çıkarmaktadır (230). TVS tetkikin negatif prediktif değeri

oldukça yüksek olup gereksiz biyopsi oranını azaltır. Ancak tetkikin spesifitesi HRT alan ya da tamoksifen kullanan hastalarda düşmektedir. Bu grupta hastalarda TVS'nin yalancı pozitiflik oranları yüksek olup spesifitesi % 77 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, HRT altındaki hastalarda şayet disfonksiyonel kanama şikayeti bulunmuyorsa normal endometriyal kalınlığın üst sınırı 8 mm olarak kabul edilir. Öte yandan kanama şikayeti olan hastalarda HRT altında olsa da üst sınır 5 mm olarak kabul edilmelidir (231).

TVS'de malignensilerin, endometriyal kalınlık artışının diğer nedenleri olan hiperplazi, polip, fibroid gibi patolojilerden ayırt edilmesi oldukça zordur. Ancak, vasküler sapı olan ekojen lezyonlar polip lehine, hipoekoik ya da heterojen geniş tabanlı lezyonlarda fibroid lehine değerlendirilir. Şüpheli durumlarda endometriyal kavitenin salin solüsyonla distasyonu ile gerçekleştirilen sonohisterografi tetkiki uygulanabilir. Endoluminal distansiyon hem endometriyal kitlelerin saptanmasında hem de karakterizasyonunda fayda sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada sonohisterogramda anormal bulguları olan 144 hastanın % 14'ünde rutin TVS incelemesi sırasında endometriyumun normal değerlendirildiği bildirilmiştir (232).

Myometriyal invazyon varlığının değerlendirilmesinde en önemli sonografik bulgu, geçiş zonunu gösteren subendometriyal halo bütünlüğün bozulmuş olmasıdır. TVS'nin myometriyal invazyonu değerlendirmede etkinliğinin saptanması için birçok çalışma ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ruangvuliert ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada TVS'nin myometriyum invazyonunun göstermedeki sensitivitesi % 69,4, özgüllüğü % 70,6 olarak gösterilmiştir. Özdemir ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla % 85 ve % 75 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise TVS'nin myometriyum invazyonunun değerlendirilmesinde sensitivitesi ve özgüllüğü grade 1 tümörler için % 77,7 ve % 79 olarak saptanırken, grade 2 ve 3 tümörlerde bu oranlar % 90 ve % 91,6 olarak gösterilmiştir (233). Tümör büyük boyutlarda olduğunda ve adenomiyozis ile lenfovasküler tutulum varlığında TVS myometriyal tutulum derinliğini olduğundan daha fazla gösterebilir. Yapılan çalışmalarda sonohisterografi tetkiki sırasında salin solüsyon infüzyonunun myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde tek başına TVS yapılmasından daha etkin bir metod olduğu bildirilmiştir (234).

TVS'nin en önemli dezavantajları, operatör bağımlı olması ve görüntüleme alanının sınırlı olmasıdır. Bu nedenle servikal ve ekstrauterin yayılımın

değerlendirilmesi zordur. Ayrıca sonohisterografi tetkikinde kullanılan salin infüzyon ile malign hücrelerin % 7 oranında yayılma riski vardır (235).

**Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi:** Multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) hızlı ve kolay erişebilir bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku çözünürlüğü MRI tetkikine göre daha düşük olmakla beraber abdominal ve pelvik yapıların uzak metastaz açısından değerlendirilmesinde hızlı ve güvenilir bir metottur. Ancak lokal evreleme açısından yeterli bir yöntem değildir. Bu nedenle MDBT’de insidental olarak saptanan endometriyal kalınlık artışının US inceleme ile doğrulaması gerekmektedir. MDBT’nin myometriyal invazyonu belirlemedeki sensitivitesi % 40 ile % 83 arasında, özgüllüğü ise % 42 ile % 75 arasındadır. Bu oranlar MRI için sırasıyla % 90-92 ve % 88-90 arasında değişmektedir. Serviks tutulumunun değerlendirilmesinde ise sensitivitesi % 25, özgüllüğü % 70 olarak bildirilmiştir (236).

MDBT, esas olarak ileri evre hastalıkta mesane, rektum, pelvik yan duvar gibi lokal yapıların invazyonunu ve uzak metastaz varlığını göstermek için kullanılır. MDBT’nin ekstrapelvik hastalığı belirlemedeki güvenilirliği % 83 olarak bildirilmiştir (237). Endometriyal kanser uzak metastaz ekstrapelvik lenf nodları ve peritonda kalınlık artışı, nodüler lezyonlar, yumuşak doku kitleleri ve asit şeklinde izlenir. Lenf nodu tutulumunu değerlendirirken kullanılan temel kriterler lenf nodunun kısa çapının 1 cm’den küçük olması ve nekroz varlığıdır. MDBT reaktif lenf nodları ile metastatik lenf nodlarını her zaman birbirinden ayıramaz.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme:** MRI, yüksek kontrast rezolüsyonuna sahiptir ve tüm pelvisin birkaç planda ve radyasyon kullanmadan görüntülenmesi sağlar. Endometriyal kanser evrelemesi ve tedavisinin cerrahi olarak belirlenir. Ancak MRI operasyon öncesi cerrahi stratejiyi ve adjuvan radyoterapi ile kemoterapi ihtiyacının belirlenmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca US’de şüpheli bulguların varlığında tamamlayıcı tetkik olarak kullanılabilir.

Görüntüler uterusu dik ve paralel olacak şekilde elde olunur ve geçiş zonunun en iyi şekilde izlenmesi sağlanır. Normal endometriyum T1A görüntülerde izointens, T2A görüntülerde belirgin hiperintens olarak izlenir ve kontrast sonrası serilerde myometriyuma göre daha yavaş kontrastlanma gösterir. MRI’da endometriyal kanserin doğru evrelemesi için en önemli iki sekanstan biri uterusun zonal anatomisi



hakkında detaylı bilgi sağlayan yüksek rezolüsyonlu T2A görüntüler diğeri de canlı tümör varlığını, myometriyal invazyonu ve nodal tutulumu gösteren dinamik kontrastlı serilerdir. Geçiş zonu premenopozal kadınlarda daha belirgin olarak izlenirken daha yaşlı postmenopozal kadınlarda iyi seçilemeyebilir. Bu kısıtlayıcı etken nedeniyle kontrast sonrası elde olunan görüntüler daha çok fayda sağlamaktadır.

Normal endometriyum kalınlığı MRI tetkikinde 3 mm, HRT alan hastalarda 4-6 mm olarak ölçülür. Yapılan çalışmalarda, MRI’da endometriyal kalınlığın üst sınırı 3 mm olarak kabul edildiğinde, endometriyal patolojilerin belirlenmesinde MRI sensitivitesi % 94, özgüllüğü % 28 olarak, üst sınır 5 mm olarak kabul edildiğinde ise sensitivite % 89, özgüllük % 44 olarak belirlenmiştir (238).

### **Figo Evreleme Sistemine Göre MRI Bulguları**

**Evre I:** Evre I tümörler uterus sınırlıdır. Tümör dokusu, normal endometriyal dokuyla karşılaştırıldığında T1A görüntülerde benzer sinyal intensitesinde (izointens), T2A görüntülerde düşük sinyalli (hipointens) lezyon olarak izlenir. Gadolinyum enjeksiyonu sonrası dinamik görüntülemeye ise yoğun kontrastlanma gösteren endometriyum içerisinde hipovasküler bir kitle olarak izlenir. Tümör dokusuna benzer şekilde endometriyal kanal içerisinde oluşabilecek kanama da T2A serilerde hipointens izlenebilir ancak kanama, kontrast madde öncesi T1A serilerde yüksek sinyalli (hiperintens) olduğundan tümör dokusundan ayırt edilebilirler.

Evre I tümörler yüksek sinyalli endometriyum içerisine sınırlı ya da myometriyumun % 50’den azını invaze etmiş şekilde izlenir. Geçiş zonu T2A serilerde tümör dokusuna göre hipointens izlenir. Myometriyum invazyonu T2A görüntülerde geçiş zonuna ait düşük sinyal intensitesinin kesintiye uğraması ve dinamik kontrastlı serilerde subendometriyal yüzeylerde normalde görülmesi gereken kontrastlanmanın kaybolması şeklinde izlenir. Evre IB tümörler myometriyal kalınlığın % 50’den fazlasını invaze ederler ancak myometriyum dışına çıkmazlar

Kontrastlı MRI’nin derin myometriyal invazyonun yüzeyel invazyondan ayırımında doğruluğu, yapılan çalışmalarda % 75 ile % 95 arasında gösterilmiştir (238). Myometriyal invazyonun belirlenmesinde leiomyoma ya da adenomyozis gibi patolojilerin varlığı ya da endometriyal kavitenin polipoid tümörler nedeniyle

distansiyonu, myometriyumda kompresyona neden olarak hataya neden olabilirler. Kontrastlı serilerde fundusa yakın kesimlerde bu bölgede myometriyumun incelmesine bağlı olarak myometriyum invazyonu olduğundan daha az, peritümöral kontrastlanma ya da tümör-myometriyum arasında kontrastın az olduğu durumlarda invazyon, olduğundan daha fazla görülebilir (239).

**Evre II:** Servikse uzanım gösteren evre II tümörler T2A ve kontrastlı görüntülerde detaylı olarak değerlendirilebilir. Normal servikal stroma T2A görüntülere düşük sinyal intensitesi gösterir. Evre II tümörlerde düşük sinyalli servikal stroma hattının orta sinyalli tümör nedeniyle kesintiye uğraması servikal stromal invazyon açısından anlamlıdır. Stromal invazyon en iyi kontrastlı serilerde izlenir. Bu serilerde, servikal mukozanın normal kontrastlanması düşük intensiteli tümör nedeniyle kesintiye uğramış olarak izlenir. Bazen endoservikal kanala uzanan endometriyal kitleler stromal invazyon ile karışabilir. Servikal kanala yönelik geç fazda elde olunan kontrastlı görüntüler intakt servikal mukozayı rahatlıkla gösterebilirler. T2A ve kontrastlı görüntüleri beraber kullanıldığında MRI'nın servikal invazyonu göstermede negatif prediktif değeri % 90 olarak bildirilmiştir (240). Yapılan çalışmalarda sensitivite ve özgüllüğü ise sırasıyla % 75-80 ve % 94-96 olarak bildirilmiştir (241).

**Evre III:** Evre III endometriyal kanser uterus dışına uzanım gösterir ancak hastalık pelviste sınırlıdır. Evre III A'da kanser seroza dışına yayılır ve adneksleri tutabilir. Normalde, T2A görüntülerde seroza hipointens olarak izlenir. Erken dönemde evre III A tümör varlığında uterusda belli belirsiz kontur düzensizliği saptanır ve daha sonraki dönemlerde serozaya ait hipointens sinyal devamlılığını kaybeder. Kontrastlı MRI serilerinde myometriyumun normalde kontrast tutan dış sınırında devamlılık kaybı izlenir. Adneksiyal ya da parametrial kitle lezyonlarının varlığı yine bu serilerde gösterilir.

Evre III B endometriyal kanserde T2A görüntülerde normalde hipointens olan vajinal duvarın ya da parametriumun invazyonu görülür. Tümör primer tümörün devamı olabileceği gibi metastatik olarak da yayılmış olabilir.

Evre III C hastalıkta patolojik boyutta pelvik lenf nodları ya da eşlik eden pelvik lenf nodları olmasa da patolojik boyuta ulaşmış paraaortik lenf nodları izlenir. Metastatik lenf nodları MRI'da 1 cm'den büyük boyutta, T2A görüntülerde orta

sinyal intensitesinde, T1A görüntülerde hipointens izlenmekte olup irregüler konturları bulunur. MRI'n nodal metastazı belirlemedeki sensitivitesi % 50, özgüllüğü % 95 olarak gösterilmiştir (242). Ancak myometriyal invazyon derinliğinin belirlenmesi ve servikal stromal tutulumunun ortaya konması ile bunlarla yakın ilişkili olan hastalığın lenfovasküler sisteme yayılma riskini ortaya koyabilir. Ayrıca unutulmamalıdır ki tümör grade'i lenfovasküler invazyon açısından önemli bir belirteç olduğundan MRI yorumlanmasından önce radyoloğun histolojik tanı hakkında bilgilendirilmesi de patolojik boyuta ulaşmamış lenf nodlarını değerlendirilmesinde yol gösterici olacaktır.

**Evre IV:** Evre IV hastalıkta, tümör pelvis dışına uzanım gösterir. Evre IV A tümör komşu intestinal yapılara, mesaneye ya da rektuma uzanır. T2A görüntülerde tümörün rektumun normalde hipointens olarak izlenen muskularis propria tabakasında ve/veya mesanenin mukozasında kesintiye yol açarak lümen içerisine uzanım gösteren ve kontrastlı serilerde kontrast tuttuğu izlenen polipoid tümör olarak izlenir.

Evre IV B hastalıkta uzak organ metastazı, renal hilus üzerindeki seviyelerde paraaortik lenf nodlarına, inguinal lenf nodlarına yayılım ve peritoneal karsinomatozis izlenir. Peritoneal karsinomatozis asit ya da peritoneal implantlar şeklinde izlenir. MRI 1 cm'den büyük peritoneal nodüllerin belirlenmesinde BT'ye göre daha üstün bir yöntemdir (243). Hematojen yolla olan karaciğer, akciğer ve kemik yayılımı da MRI ile gösterilebilir.

Endometriyum kanserinde rekürrens açısından radyolojik değerlendirmelere baktığımızda, rekürrens erken yakalanması ve doğru karakterize edilmesi tedavide fayda görecektir hastaları belirlemek açısından faydalıdır. Endometriyum kanserinde rekürrens nadir olarak saptanırken, en sık görülen yerler lenf nodları, vajinal cuff, periton ve akciğerdir. Rekürrens vajinal cuff bölgesinde en sık apeks düzeyinde izlenir ve rekürrens kitlenin sinyal özellikleri primer tümörünkine benzer. MRI lokal rekürrensi belirlemede fayda sağlarken, MDBT uzak metastaz varlığını göstermek açısından faydalıdır.

Sonuç olarak, klinik bulgularla beraber değerlendirildiğinde radyolojik görüntüleme yöntemleri endometriyum kanserinin tanısında, evrelenmesinde, tedavi planlanmasında ve takip döneminde önemli bir yol oynar. US hastaların taranması ve lezyon varlığının saptanması açısından yararlıdır. MRI uterus boyutu, eşlik eden

adneksiyel patolojiler, servikal ve parametrial invazyon, peritoneal yayılım ve patolojik lenf nodları açısından detaylı bilgi verebildiği için cerrahi yaklaşımın planlanmasında fayda sağlamaktadır. BT ise yaygın hastalık varlığını ortaya koyabildiğinden radyoterapi ve sistemik kemoterapi yaklaşımının belirlenmesinde etkili olmaktadır.

### **Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler**

Hastalığın evresi sağ kalımı etkileyen en önemli değişken olmasına rağmen, tümör grade'i, histopatoloji, myometriyal invazyon derinliği, hastanın yaşı ve ekstrauterin yayılımın klinik ve cerrahi bulguları gibi, nüks ve sağ kalımı etkileyen birçok faktör belirlenmiştir. Tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, akım sitometresi ve onkojen ekspresyonu gibi diğer faktörlerin de prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

**Tablo 2.17: Klinik Evre I Endometriyal Kanserde Cerrahi ve Patolojik Bulgular**

| Cerrahi ve Patolojik Bulgular              | Hasta Yüzdesi |
|--------------------------------------------|---------------|
| <b>Histoloji</b>                           |               |
| Adenokarsinom                              | 80            |
| Adenoskuamöz                               | 16            |
| Diğerleri (papiller, seröz, berak hücreli) | 4             |
| <b>Grade</b>                               |               |
| 1                                          | 29            |
| 2                                          | 46            |
| 3                                          | 25            |
| <b>Myometriyal İnvazyon</b>                |               |
| Yok                                        | 14            |
| İç 1/3                                     | 45            |
| Orta 1/3                                   | 19            |
| Dış 1/3                                    | 22            |
| <b>Lenfo – vasküler alan invazyonu</b>     | 15            |
| <b>İstmik tümör</b>                        | 16            |
| <b>Adneksiyal tutulum</b>                  | 5             |
| <b>Pozitif periton sitolojisi</b>          | 12            |
| <b>Pelvik lenf nodu metastazı</b>          | 9             |
| <b>Aortik lenf nodu metastazı</b>          | 6             |
| <b>Diğer ekstrauterin metastazlar</b>      | 6             |

**Tablo 2.18: Klinik Evre I Endometriyal Kanserde Prognostik Faktörler**

|                                        |
|----------------------------------------|
| Yaş                                    |
| Histolojik tip                         |
| Histolojik grade                       |
| Myometriyal invazyon                   |
| Lenfo – vasküler alan invazyonu        |
| İstmus – serviks yayılımı              |
| Adneksiyal tutulum                     |
| Lenf nodu metastazı                    |
| İntraperitoneal tümör                  |
| Tümör büyüklüğü                        |
| Periton sitolojisi                     |
| Hormon reseptör yapısı                 |
| DNA ploidi / Proliferatif indeks       |
| Genetik / moleküler tümör belirteçleri |

### **Yaş**

Genel olarak endometriyum kanseri genç bayanlarda daha iyi prognoza sahiptir. Yapılan çalışmalarda, 50 yaşın altında tanı alan endometriyum kanserli hastalarda hastalığa bağlı ölüm gözlememişlerdir. 70 yaşın üzerindeki hastalarda % 60,9'luk 5 yıllık sağ kalım saptanırken, 50 yaşın altındaki hastalarda bu oran % 92,1 olarak bulunmuştur (244,245). Bu iki grupta, sağ kalım oranındaki azalma, ekstrauterin yayılım riski (% 38'e % 21) ve derin myometriyal invazyon (% 57'e % 24) riskinin artışıyla birlikte gösterilmiştir. GOG'un çalışmasında, 50 yaş ve altındaki hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 96,3, 51-60 yaş arasındaki hastalarda % 87,3, 61-70 yaş hastalarda % 78, 71-80 yaş hastalarda % 70,7 ve 80 yaş üstü hastalarda % 53,6 olarak tespit etmişler (246).

Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken

olarak görülmektedir. Lurain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nüks ya da hastalığa bağlı ölüm gelişen hastalarda ortalama tanı yaşının 68,6 iken nüks gelişmeyen hastalardaki tanı yaşı 60,3'tür. Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında % 7'lik artış olduğu hesaplanmıştır. 50 yaş altındaki hastalarda nüks görülmezken, 50-70 yaşları arasında % 12, 75 yaş üstünde ise % 33 nüks görülmüştür (247).

### **Histolojik Grade**

Endometriyum kanserinde histolojik grade prognozla kuvvetle ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, grade 1 tümörde % 7,7, grade 2 tümörde % 10,5, grade 3 tümörde ise % 36,1 oranında nüks geliştiğini bildirmiştir. Grade 3 tümörlü hastaların nüks geliştirme olasılığı, grade 1 ve 2 tümörlü hastalara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı grade 1 ve 2 tümörlü hastalarda sırasıyla % 92 ve % 86 iken grade 3 tümörlü hastalarda bu oran % 64'tür (247). Başka bir çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir. Tümörlerde anaplazi artışı, servikal yayılım, derin myometriyal invazyon, lenf nodu metastazı nüks ve uzak metastazlarla birliktelik göstermektedir.

### **Histolojik Tip**

Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometriyal kanserlerin yaklaşık % 10'unu oluşturur ve artmış uzak yayılım ve nüks riski taşır. Mayo kliniğinde tedavi edilen endometriyum kanserli 388 hastanın 52'sinde (% 13) sık olmayan histolojik tipler görülmüştür. Bunların 20'si adenoskuamöz, 14'ü papiller seröz, 11'i berrak hücreli, 7'si undiferansiye kanserdir. Endometriyum kanserli hastalardaki % 92'lik sağ kalım oranına karşılık, daha agresif olan bu tiplerden birine sahip olan hastalarda genel olarak sağ kalım oranı sadece % 33'tür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların % 62'inde ekstrauterin yayılım mevcuttur (248).

### **Tümör Büyüklüğü**

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometriyal kanserli hastalarda sağ kalım için önemli prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada, evre I endometriyum kanserli hastalarda tümör boyutu < 2 cm olduğu hastaların 4'ünde, tümörün > 2 olduğu hastaların 15'inde ve tümörün uterin kaviteyi doldurduğu hastaların % 35'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır (249). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2 tümörlü myometrial invazyonun ½ den az) daha iyi belirlenir. Bu hastalar lenf nodu metastazı açısından % 10 bir riske

sahipken, tümör < 2 cm olduğunda risk % 18 olarak tespit edilmiştir. Tümörün < 2 cm olan hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı % 98, > 2 olan hastalar içinde % 84 ve tümörün uterin kaviteyi tamamen dolduran hastalar için % 64 olduğu görülmüştür (250).

### **Hormon Reseptör Yapısı**

Yapılan çalışmaların çoğunda östrojen reseptör ve progesteron reseptör düzeylerinin endometrial kanserin grade'den bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bir ya da iki reseptörün pozitif olduğu hastalarda sağ kalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı kanserli hastalara göre daha uzundur. Metastaz olan hastalarda bile reseptör pozitifliğinin prognozu lehine olduğu görülmüştür (251). Östrojen reseptör düzeyine nazaran progesteron reseptör düzeyi sağ kalım üzerinde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Reseptörlerin düzeyi artıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

### **DNA ploidi ve Proliferatif İndeks**

Akım sitometri analizlerinde endometrial adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisinde DNA içeriği diploidi olarak saptanmıştır (252). Diploid olmayan tümör oranı; myometriyal invazyon derinliği, evre ve tümör differansiyasyon eksikliği ile artmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda, DNA içeriği hastalığın klinik gidişi ile ilişkili bulunmuştur. Aneuploid hücre içeren hastalarda ölüm oranları sıklıkla daha yüksek olarak görülmüştür. Proliferatif indeksi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### **Myometriyal İnvazyon**

Kanser myometriyum dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için, myometriyal invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını artırmaktadır. Myometriyal invazyon derinliğinin ekstrauterin ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi doğrulanmıştır. Myometriyal invazyon saptanmayan hastaların yalnızca % 1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometriyal invazyonu olan hastalar % 25 pelvik ve % 17 paraaortik lenf nodu metastazı olduğu görülmüştür (253). Yapılan başka bir çalışmada ise, myometriyal invazyonun yüzeysel, tümör grade 3 olan hastalarda lenf nodu metastaz riskinin % 9, myometriyal invazyonun 1/2'den fazla grade 3'lü hastalarda ise bu oran % 34 olduğu görülmüştür (254). Myometriyal invazyon derinliğinin 1/2'den fazla olduğu hastalarda hematojen



nüksün en güçlü öngörücü faktörüdür (255). Myometriyal invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağ kalım oranları da azalmaktadır. Genel olarak invazyon olmayan veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağ kalım oranı % 80-90 iken derin myometriyal invazyonlu tümörlerde % 60'tır. Myometriyal invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör – myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5 mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5 mm'den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (256).

### **Lenfo–Vasküler Alan İnvazyonu**

Lenfo–vasküler alan invazyonu (LVSİ) nüks ve ölüm açısından endometriyal kanserin tüm çeşitleri için bağımsız bir prognostik faktördür. Erken evre endometriyal kanserde LVSİ'nin genel sıklığı % 15'tir, ancak bu tümör grade'i ve myometriyal invazyon derinliği artışıyla artmaktadır. LVSİ grade 1 tümörlerin % 2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin % 5'inde, grade 3 tümörlerin % 42'sinde ve derin myometriyal invazyonlu tümörlerin % 70'inde saptanmıştır (257). LVSİ lenfatik yayılımın ve lenfatik rekkürensini güçlü bir öngörücü olduğu kanıtlanmaktadır. LVSİ gösteren klinik evre I hastalarda % 26,7 ölüm oranı bildirilmiştir, bu oran LVSİ göstermeyen hastalarda % 9,1 bulunmuştur (258). Benzer şekilde, LVSİ bulgusu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 83, buna karşın LVSİ bulunan hastalarda sağ kalım oranı % 64,5 olarak tespit edilmiştir (259). Multivaryan analizi kullanarak, evre I endometriyal adenokarsinomlu hastalarda myometriyal invazyon derinliği, DNA ploidi ve vasküler invazyon ile ilgili değişikliklerin sağkalımla anlamlı oranda korelasyon göstermektedir (260).

### **İstmus ve Serviks Yayılımı**

Tümörün uterustaki lokalizasyonu önemlidir. Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, ekstreuterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinin artışı ile birliktelik gösterir. Servikal stromal invazyon, özellikle pelvik lenf nodu olmak üzere lenfatik yayılımın ve lenfatik rekkürensini güçlü bir prediktörüdür. Bir çalışmada, sadece fundustaki tümörde nüks oranı % 13 bulunurken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında nüks oranının % 44 olduğu gösterilmiştir (261). Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun çalışması, ekstreuterin hastalık belirtileri olmadan serviks veya istmus tutulumunun % 16 nüks oranı ve 1,6 rölatif risk ile birlikte olduğunu tespit etmiştir (262). Servikal tutulumu olan hastalar aynı zamanda daha

yüksek grade'li, daha büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir ve şüphesiz bu nüks riski artışına katkıda bulunmaktadır.

### **Peritoneal Sitoloji**

Bir çok çalışmada artmış nüks oranı ve azalmış sağ kalım oranlarıyla birlikte bulunmuş ve buna dayanarak pozitif periton sitolojinin tedavi edilmesi önerilmiştir. Çalışmaların çoğunda, diğer ekstrauterin yayılım bulguları olan hastalar da dahil edilmiş, uygun multivaryan analiz yapılmamış ve yetersiz evrelenmiş hastalar kullanılmıştır. Bununla beraber Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışması uygun cerrahi ve patolojik evreleme yapılmış olan 1.180 klinik evre I ve II endometriyal kanserli hastayı dikkatlice incelenmiştir. Periton sitoloji durumu bilinen ve yeterli takip verileri olan 697 hasta değerlendirmeye alınmıştır, pozitif sitolojili 86 hastanın 25'i (% 29) nüks geliştirirken, negatif sitolojili 611 hastanın 64'ü (% 10.5) nüks geliştirmiştir. Ancak periton sitolojisi pozitif olan gruptaki 25 nüksün 17,2'si periton boşluğu dışında gelişmiştir (263).

Bu çalışmaların aksine, eşit sayıda çalışmada malign peritoneal sitoloji ile artmış nüks hastalık sıklığı arasında ekstrauterin hastalık gibi diğer risk faktörlerinin yokluğunda belirgin ilişki saptanmamıştır. Ekstrauterin hastalık olarak sadece pozitif peritoneal sitolojili ve kötü prognostik faktörleri olmayan hastalar ekstrauterin abdominal nüks olmaksızın çok iyi prognoza sahiptirler (264). Bu hastalar adjuvan tedavi almasa bile 5 yıllık sağ kalım oranı % 98-100 olarak görülmüştür. Pozitif periton sitolojisinin, endometriyum kanseri adnekslere, periton yüzeyine ya da lenf nodlarına yayılmışsa sağ kalımı olumsuz etkilediğini aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediğini bulunmuştur. Bu düşüncelerden dolayı sitolojinin FIGO 2009 evreleme kriterlerinden çıkarılmasına yol açmıştır.

Sonuç olarak, pozitif periton sitolojisi diğer kötü prognostik faktörler olmadan ya da başka bir uterus dışı hastalık bulgusu yokluğunda periton sitolojisinin büyük olasılıkla nükse ve sağ kalıma anlamlı bir etkisi yoktur, ancak diğer kötü prognostik faktörler ile birlikteliği halinde uzak ve intraabdominal hastalık nüksü riskini artırmaktadır ve sağ kalım ciddi şekilde olumsuz etkilenmektedir. Pozitif periton sitolojili endometriyum kanserli hastalarda bir çok değişik tedavi şekilleri uygulanmış ancak hastalara faydası olan bir sonuç elde edilememiştir.

### **Adneksiyal veya Uterin Serozal Tutulum**

Evre III A hastaların çoğu kendilerinin nüks açısından yüksek risk grubuna sokan diğer kötü prognostik faktörlere sahiptir. Endometriyum kanserli hastaların sadece % 20'sinde adneksiyal tutulum görülmüş olup, bunlarda 5 yıllık sağ kalım yaklaşık % 85'tir (265). Bir seride serozal ve/veya adneksiyal tutulum olan hastalarda önerilen tedavi tüm abdominal radyoterapidir. Abdomen dışı nüks, tam kat myometriyal invazyon veya uterin serozal invazyon olan hastalarda % 100 ve sadece adneksiyal tutulum olan hastalarda % 20-25'dir (266). Bu hastalar postoperatif sistemik kemoterapiden fayda sağlayabilir.

### **Lenf Nodu Metastazı**

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometriyum kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı hastaların yaklaşık % 10'u pelvik ve % 6'sı paraaortik lenf nodu metastazına sahip olacaktırlar. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen 6 kat fazla nüks kanser gelişme ihtimaline sahiptir. Bir çalışmada pozitif pelvik lenf nodu ile birlikte % 45, pozitif aortik nodu ile birlikte % 64 olmak üzere, lenf nodu pozitifliği ile beraber % 48 rekkürens tespit edilmiştir. Buna karşın negatif nod varlığında % 8 oranında bir rekkürens görülmüştür. Beş yıllık sağ kalım oranı lenf nodu metastazlı hastalarda % 54 iken lenf nodu metastazı olmayan hastalarda bu oran % 90'dır (246). Jinekoloji Onkoloji Grubu para-aortik lenf nodu metastazının varlığı veya yokluğunun prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bulmuştur. 48 para-aortik lenf nodu pozitif olan hastanın 28 (% 58)'inde progresif veya nüks kanser gelişmiş ve bu hastaların yalnızca % 36'sı 5 yıl içinde sağ kalırken, para-aortik lenf nodu tutulumu olmayan hastaların % 85'i sağ kalmıştır (267). Başka bir çalışmada lenf nodu metastazı ve diğer ekstrauterin hastalık sahalarının (vajina, uterin seroza, pozitif peritoneal sitoloji, adneksiyal invazyon) varlığı olan hastalar incelenmiş olup, lenfatik tutulum olanlarda nüks oranı % 67 (% 41 ektranodal), diğer ekstrauterin yayılım olanlarda % 32 (% 5 ektranodal) olarak saptanmıştır (266).

### **İntraperitoneal Metastaz**

Klinik evre I endometriyal kanserli hastaların yaklaşık % 4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren ekstrauterin metastaz izlenir. Gros intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir; bir

çalışmada belirgin peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece % 7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların % 51'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur (268). Lenf nodu metastazından başka ekstrauterin yayılım da tümör nüksü ile beraberdir. Bir başka çalışmada, ekstrauterin yayılımı olan hastalarda, ekstrauterin hastalık yayılımı olmayan hastalara göre yaklaşık 2-3 kat daha fazla nüks olduğu tespit edilmiştir. Lenfatik metastaz olmayan ekstrauterin hastalık yayılımı olan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı, diğer hastalarda % 88 olmasına rağmen, % 50 idi. Evre III veya IV hastalık, servikal invazyon, pozitif peritoneal sitoloji, pozitif lenf nodu ve non- endometroid histolojiler gibi risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlasını taşıyan hastalarda peritoneal relaps riski artabilmektedir (269).

### **Onkogen Amplifikasyonu**

Endometriyum kanseri prekürsörlerinde en erken gözlenen moleküler değişiklik tümör supresör geni olan PTEN genindeki inaktivasyondur; tip I karsinomlarda en sık görülen genetik defektir. Bu tümörlerin % 83'ünde gözlemlenmiştir. PTEN mutasyonu olan tümörler iyi diferansiye ve minimal invazif tümörler olma eğilimindedir (270). Yaklaşık % 20 sporadik endometrioid kanser moleküler fenotip gösterirler, burada mikrosatellit instabilite (MSI)'den bahsedilir. Mikrosatellitler genom boyunca dağılan tekrarlayan kısa DNA segmentleridir. MSI bu DNA segmentlerindeki intranuklear protein inaktivasyonu sonucu gelişen bir dizi değişikliğin birikmesi olarak tanımlanır. Tip I endometriyal kanserdeki olay mismatch tamir sisteminin parçası olan MLH1 inaktivasyonudur. MSI ve MLH1'in anormal metilasyonu endometriyal karsinogeneizde erken saptanan bulgudur ve prekanseröz lezyonlar olarak tanımlanır. Endometriyal karsinomların % 10-20'sinde K-ras onkogeninin 12 veya 13. kodonunda mutasyona rastlanmıştır. K-ras genindeki mutasyon varlığı bağımsız kötü prognostik faktördür (271).

Tip 2 endometriyal kanserlerde genellikle geniş genomik düzensizliklerin eşlik ettiği kromozomal instabiliteye rastlanmıştır. Yaklaşık % 90 seröz karsinomlu vakada en sık görülen p53 mutasyonudur (272). Endometrioid karsinomla karşılaştırıldığında PTEN ve K-ras mutasyonları ile birlikte MSI (< % 5) nadirdir. Diğer genetik değişikliklere ise endometrioid karsinomdan çok seröz karsinomlarda karşılaşılmıştır, p16 inaktivasyonu (% 45), HER2/neu onkogeninin overekspresyonu ve gen amplifikasyonu (sırasıyla % 45 ve % 70) seröz karsinomlarda görülmektedir. HER2/neu overekspresyonu azalmış progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkilidir

(273). Hücreler arası adezyondan sorumlu onkogen, E-cadherin endometriyal neoplazinin başlamasında ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır, % 62-% 87 vakada E-cadherin yoktur ya da azalmıştır. E-cadherin yokluğu sıklıkla ileri evre, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda heterozigot kaybı ile ilişkilidir (234).

### **İrk**

İrk da prognozu etkiler. Siyah kadınlar, Kafkasya ırkına göre daha kötü bir prognoza sahiptirler; bu, psikososyal, klinikopatolojik ve tedavi faktörlerindeki etkenler tarafından tam olarak açıklanmayan bir etkidir. Sağkalımın ırksal farklılığın bir kısmı, siyahlardaki iyi prognoz (düşük dereceli endometrioid) kanserlerinin daha düşük insidansına ve yüksek riskli (grade 3 ve nonendometrioid) tümörlerin daha yüksek insidansına bağlanmıştır (274). Bununla birlikte, uterus seröz kanserlerinin, siyahlarda daha yüksek epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) frekansına sahip olduğunu ortaya çıkaran veriler mevcuttur. Siyah kadınların aksine, Asyalı kadınlar diğer popülasyonlara göre daha iyi bir sağkalım oranlarına sahiptir. Ulusal Kanser Enstitüsü'ndeki SEER'in verilerine göre, 35 yaşından önce teşhis edilen uterus kanseri olan Asyalı kadınların beyaz kadınlara oranla 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (275).

## **Endometriyum Kanseri Tedavi**

### **Tedavi Öncesi Değerlendirme**

Endometriyum kanserinin tanısı konulduktan sonra en iyi ve en güvenilir tedavi yaklaşımının saptanabilmesi için hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir. Eksiksiz anamnez ve fizik muayene büyük öneme sahiptir. Hastalar genellikle yaşlı ve obez oldukları ve buna ek olarak diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi cerrahi tedaviyi etkileyen medikal problemlere sahiptir. Fizik muayenede büyümüş ya da şüpheli saptanan lenf nodlarına, abdominal kitlelere ve pelviste kanser yayılma olasılığı olan alanlara dikkat edilmelidir. Pulmoner metastazları ekarte etmek için ve hastanın kardiyopulmoner durumunu değerlendirmek için akciğer filmi çekilmelidir. Elektrokardiografi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan grubu ve tarama testleri rutin preoperatif tetkikler arasında yer alır. Sistoskopi, proktosigmoidoskopi, intravenöz piyelografi, baryumlu kolon grafisi, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografik görüntülenmesi hastanın şikayetleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları gerekmedikçe endike değildir. Evre IV hastalığı olan hastalar

klirik olarak tanı almalıdır, bu hastaların fizik muayene ve semptomlarına göre tanı konulmalıdır. Ultrasonografi ve MRI myometriyal invazyonun preoperatif olarak yüksek doğruluk derecesi ile saptanmasında kullanılabilmektedir. Bu bilgi cerrahi işlem planlanırken lenf nodu örnekleme yapıp yapılmaması konusunda yardımcı olmaktadır.

### **Cerrahi Evreleme**

Endometriyum kanserinde standart cerrahi evreleme eskplorasyon, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi, peritoneal sitoloji ve yüksek riskli hastalarda omentektomiyi içermektedir. Günümüzde kavramlar tartışılmaya başlanmıştır. Periton sitoloji pozitifliği FIGO 1988 sisteminde evreyi diğer faktörlerden bağımsız olarak III A'ya yükseltmekte iken son yıllardaki çalışmalarda izole sitoloji pozitifliğinin sağkalımı değıştirmediği gösterildiğinden evrelemeden çıkarılmıştır.

Sistemik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ekstrauterin hastalığın varlığını değerdendirme ve postoperatif tedaviyi planlamada en önemli basamaklardan biridir. GOG 33 myometriyal invazyon olmayan veya yüzeysel invazyon olan vakalarda düşük lenf nodu metastazı oranlarını göstermiştir. Ayrıca Mariani ve ark.'ları çapı 2 cm veya daha düşük, yüzeysel myometriyal invazyon olan endometroid grade 1 ve 2 tümörlerde lenf nodu metastazının olmadığını göstermiştir (276). Tümör çapının lenfatik yayılımını öngörülmesindeki önemi Schink ve ark. tarafından rapor edilmiştir (277). Lenfadenektomi açısından müspet bir fayda oluşturmada n cerrahi komplikasyon riskinin artacağı hasta grubunu belirlemek kolaydır. Tümör çapı myometriyal invazyon ve histolojik grade ve subtip ile birlikte lenfadenektominin uygun olup olmayacağını karar vermede kullanılabilir.

Prospektif bir çalışmada orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda (histolojik grade 3 veya derin myometriyal invazyon veya lenfovasküler invazyon veya uterus korpus dışı yayılım varlığı), pelvik lenfadenektomi ile birlikte histerektomi yapılan ama paraaortik lenfadenektomi yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında sağ kalımda anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu fayda düşük riskli endometriyal kanser hastalarında gözlenmemiştir (278). Aynı zamanda, Postoperative Raddiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) çalışması sadece histerektomi (evreleme yok) takiben eksternal beam-radyoterapi uygulanan evre I C grade 3 endometriyal kanser hastalarını erken uzak yayılım ve ölüm açısından yüksek riskli olarak belirlemiştir. Bu

hastalar % 31 uzak nüks riski taşımaktadır (279). Literatürden bakıldığında cerrahi evrelemeden potansiyel fayda sağlayacak hasta grubu histolojik grade 3, derin myometriyal invazyon veya lenfovasküler invazyon gibi risk faktörlerini taşıyan hastaları içerir.

Belirgin ekstrauterin yayılımı olmayan hastalarda over tutulumu düşük olduğundan bazı çalışmalarda normal görülen overin korunması da araştırılmıştır. Lee ve ark.'ları 260 hastanın 19'unda over tutulumunun olduğunu bunlardan 12'sinin metastatik, 7'sini senkron over tümörü olduğunu, bunlardan 17'sinde intraoperatif ekstrauterin hastalık olduğunu, sadece 2 hastada metastaz olduğunu belirtmiştir. Gros olarak normal olup korunan 35 hastada ise sağ kalımda bir azalma saptamamışlardır. Daha sonra aynı yazar overi korunan 101 hastayı incelemiş ve yine sağkalımda bir azalma olmadığını göstermişlerdir. Rekkürens olan hastalarda bile ovarian tümör gelişmemiştir (280).

Omentektomi non- endometroid histolojilerde cerrahinin mutlak bir parçasıdır. Küretajla temizlenen grupta bile omental tutulum görülebilmektedir. Endometroid grupta ise uterus dışında yayılım varsa veya erken evrede derin myometriyal invazyon varlığında ve grade 3 olgularda mutlaka yapılmalıdır. Saygılı ve ark.'ları klinik evre I 97 hasta üzerinde, omental metastaz oranını incelemiş, 6 hastada tutulum saptamış, bunların 2'sinde histoloji berrak hücreli olup kalan 4 endometroid hastada ya grade 3 ya da derin myometriyal invazyon olduğu gösterilmiştir. Fujiwara ve ark.'ları prospektif olarak 134 hastada aynı araştırmayı yapmışlar, 4 hastada metastaz olduğunu, bunlardan sadece birinde yüksek riskli kriterlerin olmadığını rapor etmişlerdir. Tüm bu çalışmalarda görüldüğü gibi endometroid grupta klinik evre olgularda derin myometriyal invazyon veya grade 3 tümör yoksa omentektomiye olmadığı görülmüştür. Ancak mutlaka incelenmeli, şüpheli ise yapılmalıdır. Çok nadir de olsa mikroskopik metastaz olabilmektedir.

Evre I hastalıkta basit histerektomi yapılmakta, evre II hastalıkta ise radikal histerektomi tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Bazı otörler evre I hastalıkta da radikal histerektominin geçerliliğini araştırmışlardır. Yapılan çalışmalarda daha geniş bir histerektominin lokal rekürrensi azaltmadığı; 5 yıllık hastalıksız ve genel sağ kalımın benzer olduğu saptanmıştır.

FIGO endometriyal kanser için güncel evreleme sistemi yayınlamıştır. 1998'deki önerilerle karşılaştırıldığında, yeni sistemde şu değişiklikler mevcuttur:

- Eski evre I A ve I B birleştirilmiştir.

- Eski evre II A çıkarılmış sadece servikal stromal invazyon evre II olarak kabul edilmiştir.
- Tek başına pozitif peritoneal sitolojik bulgular evrelemede kriter kabul edilmemektedir (diğer kötü prognostik faktörlerle beraberliğinde prediktif değerini kabul ederek, FIGO halen peritoneal yıkıma alınmasını önermektedir).
- Evre III C pozitif paraaortik lenf nodu varlığına dayanılarak evre III C 1 ve evre III C 2 olarak bölünmüştür. Parametrial hastalık varlığı evre III B hastalık olarak tanımlanmıştır.

Özet olarak, cerrahi evreleme yüksek nüks riski taşıyan yaygın hastalığı olanları tespit etmek, postoperatif tedaviyi planlamak, elde edilen bilgi uygun olarak kullanılarak postoperatif tedavi gerektirecek hasta sayısını azaltmak (fayda sağlamadan oluşan morbidite riskini önlemek) ve lenfatik hastalığı eradike etmek amacı ile yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalardaki bu potansiyel faydaya rağmen, adjuvan tedavinin potansiyel azalmasına bağlı morbidite ve sağkalımda avantaj sağladığını gösteren prospektif randomize veri yoktur.





**Tablo 2.19: FIGO 2009 Endometriyum Kanseri Evrelemesi**

|          |                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre I   | <b>Tümör korpus uteride sınırlı</b>                                                |
| IA       | <b>Myometriyal invazyon yok veya % 50'den az</b>                                   |
| IB       | <b>Myometriyal invazyon yarıya eşit veya % 50'den fazla</b>                        |
| Evre II  | <b>Tümör servikal stromayı invaze etmiş fakat uterus dışına taşmamış</b>           |
| Evre III | <b>Tümör lokal ve/veya bölgesel yayılım göstermekte</b>                            |
| IIIA     | <b>Tümör korpus uteri ve/veya adneksleri invaze etmiş</b>                          |
| IIIB     | <b>Vajinal ve/veya parametriyal tutulum</b>                                        |
| IIIC     | <b>Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu</b>                                |
| IIIC1    | <b>Pelvik lenf nodu tutulumu</b>                                                   |
| IIIC2    | <b>Paraaortik lenf nodu tutulumu</b>                                               |
| Evre IV  | <b>Tümör mesaneyi ve/veya barsak mukozasını invaze etmiş ve/veya uzak metastaz</b> |
| IVA      | <b>Tümör mesaneyi ve/veya barsak mukozasını invaze etmiş</b>                       |
| IVB      | <b>Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu</b>           |

### **Cerrahi Tedavi**

Endometriyum kanseri cerrahi tedavi yönetiminde en yaygın geçerli protokol histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi ve peritoneal sitolojiyi içerir. Endometroid tip olmayan hastalarda omentektomiye ek olarak apendektomi ve peritoneal biyopsi yapılabilir. Lenfadenektomi yapılmasına duyulan ihtiyaç endometriyum kanseri tipine, tümörün grade'ine, tümör boyutuna, cerrahi sırasında tespit edilen myometriyal invazyon derinliğine ve ekstrauterin hastalığın varlığına dayandırılmaktadır. Ekstrauterin hastalık varlığında, FIGO grade 3 tümör, nonendometroid tip endometriyal kanser veya % 50'den fazla myometriyal invazyon

gibi faktörlerden herhangi birinin varlığında bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi gerçekleştirilir. Bu risk faktörlerin olmadığı durumlarda sadece pelvik lenfadenektomi yapılır, eğer tümör 2 cm'den küçük ise lenfadenektomi yapılmayabilir. Postoperatif kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin verilmesi kararı nihai patolojik inceleme sonucunda verilir (281).

Endometriyal kanserinin ilk basamak tedavisinde histerektomi ile beraber bilateral salpingooferektomi oluşturur. Endometriyum kanser tedavisinde en çok tartışılan nokta lenf nodu diseksiyonunun gerekliliğidir.

**Vajinal Histerektomi:** Vajinal histerektomi ileri derecede uterovajinal prolapsusu hastalarda ve aşırı derecede obez hastalarda veya medikal açıdan durumu kötü olan bazı seçilmiş hastalarda yapılabilir. Bilateral salpingooferektomi ile birlikte vajinal histerektomi düşük riskli gruptaki (endometroid, < % 50 myometriyal invazyon, grade 1 veya 2 ve tümör çapı < 2 cm) hastalarda yeterli tedavidir. Vajinal histerektomi ile tedavi edilen ve bir kısmına postoperatif dönemde radyoterapi (çoğunlukla brakiterapi) uygulanan klinik evre I endometriyum kanseri tanısı alan 56 hasta üzerinde yapılan çalışmada sağkalım oranı % 94 olarak bildirilmiştir (282).

**Laparoskopik yaklaşım:** Endoskopik cerrahideki son gelişmeler ile birlikte laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ile laparoskopik retroperitoneal lenf nodu örneklemesinin endometriyum kanseri hastalarında evreleme ve tedavide geçerli olabileceği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda genel olarak, lenf nodu sayısı, tahmini kanama miktarı ve hastalıksız nüks veya sağkalım oranlarında farklılık görülmemiştir. Halbuki laparoskopi laparotomi grubuna kıyasla azalmış perioperatif morbidite, uzamış operasyon süresi, hastanede kısa kalış süresi ve erken işe başlama süresi ile ilişkilidir.

Yapılan çalışmalarda port side metastaz bildirilen yayınlar olsa da insidansı oldukça düşüktür. Martinez ve ark.'ları endometriyal ve servikal kanserli 1.216 hastayı analiz etmiş ve port side metastaz oranı % 0,5 olarak bildirilmiştir (283).

Geniş prospektif bir GOG çalışmasında endometriyal kanserli hastalar primer tedavide laparoskopi ve laparotomi yapılanlar olarak randomize edilmiş. 2.500 hasta çalışmaya alınmış, 1696 hasta laparoskopi, 920 hasta laparotomi işlemi uygulanmıştır. İlk raporlarda, laparoskopi grubuna alınan hastalarda daha kısa hastanede kalış süresinin (% 52'si 2 günden fazla vs % 94 laparotomi grubu) olduğu görülmüştür. Bu grup hastalar da daha az kan kaybı ve daha az postoperatif komplikasyon da (% 14 vs % 21) tespit edilmiştir. İntraoperatif komplikasyon oranı benzer olarak saptanmış, ve

laparoskopi grubunda operasyon süresinin daha uzun olduğu izlenmiştir. Lenf nodu sayısında fark saptanmamış ve gruplar arasında hastalığın evresi benzer olarak tespit edilmiş. Laparoskopi grubunda, 6 haftalık nekahat döneminde daha iyi fiziksel işlev, daha iyi vucut görünümü, daha az ağrı ve sonra günlük yaşama ve çalışma hayatına daha çabuk dönüş olduğu tespit edilmiştir. Laparoskopi grubunda % 24 oranında laparotomiye dönüş bildirilmiştir ve bunun sadece % 4'ü ileri evre nedeniyle gerçekleştirilmiştir. Laparotomiye dönüş oranı özellikle BMI yüksek olan hasta grubunda artmaktadır. Vucut kitle indeksi 40 ve üzeri olan hastalarda laparotomiye dönüş % 57 olarak tespit edilmiştir (284).

Endometriyal kanserli 293 hastada paraaortik lenfadenektomi için ekstraperitoneal laparoskopik yaklaşım incelenmiştir. Ekstraperitoneal yaklaşım BMI 51'e kadar olan hastalarda % 90 başarılı olmaktadır. Lenf nodu sayısında farklılık izlenmemiştir. Laparotomi ile karşılaştırıldığında kan kaybında, postoperatif komplikasyonlarda ve hastanede kalış süresinde belirgin iyileşme gözlenmektedir. Lenfadenektomide renal ven seviyesine kadar yapmak önemlidir, çünkü inframezenterik paraaortik lenf nodu negatif olan hastaların % 60'ında inferior mezenterik arter üstünde lenf nodu tutulumu gösterilmiştir. Bundan dolayı, diseksiyon inframezenterik bölge ile sınırlı kalırsa paraaortik lenf nodu tutulumu % 38-46 oranında atlanabilir (285).

Son yıllarda endometriyal kanser tedavisinde robotik yaklaşım önem kazanmaya başlamıştır. Artmış enstrumantasyon ve görüntüleme teknikleri laparoskopi deneyimi olan cerrahlarda ve özellikle obezite nedeniyle minimal invaziv cerrahi uygulanamayan hastalarda minimal invaziv cerrahinin gerçekleştirilmesini sağlamaktadır. Endometriyal kanserli obez hastaları içeren bir çalışmada robotik yaklaşım laparoskopiye göre, operasyon süresinde azalma, daha az kan kaybı, yüksek lenf nodu sayısı ve kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Robotik cerrahi laparotomi ile karşılaştırıldığında postoperatif morbidite ve nekahat döneminde laparoskopi gibi faydalar sağlamaktadır ancak operasyon süresi daha kısadır (286). Robotik cihazlardaki yüksek maliyet ve geri dönüşün yokluğu nedeniyle klinik ve finansal açıdan hangi grup hastada daha faydalı olacağı net belirlenememiştir.

**Radikal Histerektomi:** Radikal histerektomi yapılarak parametriumlar ve üst vajenin çıkarılmasıyla beraber bilateral pelvik lenfadenektomi klinik evre I hastalarda ekstrasfasyal histerektomi ve bilateral salphingooferektomiye göre sağ kalımı daha iyiye götürmemektedir. Radikal histerektomi aynı zamanda hem intraoperatif hem post operatif morbiditeyi artırması nedeniyle erken evredeki endometriyum kanseri

tedavisinde uygulanmamalıdır. Belirlenen servikal invazyon varlığında, modifiye ekstrapasial histerektomi yapılabilir. Bu, özellikle postoperatif radyoterapi (RT) planlanmayan genç hastalarda sonuçları iyileştirir ve lokal rekkürens riskini azaltır (287).

**Tablo 2.20: FIGO Evrelemesine Göre Endometriyum Kanserin Dağılımı**

| FIGO Evresi | %  |
|-------------|----|
| I           | 73 |
| II          | 11 |
| III         | 13 |
| IV          | 3  |

#### **Evre I Olgularda Yönetim**

Endometriyum kanserli olgularda standart cerrahi yaklaşım: histerektomi, bilateral salpingooferektomidir. Cerrahi evrelemenin önemi prognozun belirlenmesi ve adjuvan tedavi gerekliliğinin kararlaştırılmasıdır. Evre I hastalıkta en önemli tartışma lenfadenektomi üzerinde yapılmaktadır. Endometriyum kanserinde lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır. Serviks kanseri gibi sıralı bir tutulum olmamakta direk paraaortik lenf nodları da tutulabilmektedir. Bazı otörler lenfadenektominin tüm hastalara yapılmasını savunmakla beraber lenfadenektominin belirli bir morbiditesi olması nedeniyle bir kısım yazar seçilmiş hastalara uygulanmasını önermektedirler. Lenfadenektominin evrelemenin belirlenmesi dışında, sağ kalıma da katkısı olduğu birçok yazar tarafından ortaya konulmuştur. Orta risk grubundaki hastalara (evre I A grade 3, evre I B) sistematik lenfadenektomi yapılması önerilmektedir. Randomize çalışmaların sonuçlarına göre evre I endometriyum kanserli olgularda hastalıksız sağ kalım ve nüks açısından lenfadenektominin yeri hala tartışmalıdır. 514 evre I endometriyum kanserli olgunun lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan olarak randomize edildiği çalışmanın (evre I A-B grade I ve nonendometroid tipler çalışmanın dışında tutulmuş) verileri incelendiğinde, sistematik lenfadenektominin hastalıksız sağ kalımı ve rekürrensi etkilemediği bulunmuştur (288). Çalışmaya getirilen eleştiri, hastaların % 42'si düşük riskli ve hastalara paraaortik

diseksiyon yapılmamış olmasıdır. Bunun yanında uterusla sınırlı hastalığı olan 1408 hastanın lenfadenektomi açısından randomize edildiği ASTEC çalışmasının sonuçlarının da lenfadenektominin hastalıksız sağ kalımı ve rekürrens oranını etkilemediğini desteklenmiştir (290). Bu çalışma sonucunda yazar evre I endometriyum kanserli hastalara klinik çalışma dışında lenfadenektomi yapılmasını önermemektedir. Ama bu çalışmanın metoduna baktığımızda, evre I A-B, grade I-II olguların % 44 olması, tüm olgulara paraaortik lenfadenektomi yapılmamış olması, çıkarılan lenf nod sayısı % 60 hastada < 15, % 35 hastada < 9, evre I C hasta sayısı arasında % 10 fark olması eleştirilmektedir. Watari ve ark.'larının yaptığı çalışmada, pozitif lenf nodu sayısı ile sağ kalım arasında ilişkinin olduğu gösterilmiştir (291).

Sloan-Kettering'te Abu Rustum ve ark.'larının yaptığı çalışmada düşük riskli hastalarda pelvik lenf nodu negatif olan gruplarda izole paraaortik lenf nodunun ancak % 1 oranında tutulduğu gösterilmiştir (292). Mayo klinikte yapılan sentinel nod çalışmasında ise yüksek riskli olgularda pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı oranı % 17 ve sadece paraaortik skip metastaz oranı % 3 olduğu saptanmıştır (293). Chiang ve ark.'larının meta analizinde ise negatif pelvik nodu olan olgularda izole paraaortik nod metastaz oranının % 1,7 olduğu saptanmıştır (294). Mariani ve ark.'larının uterusla sınırlı hastalıkta lenfadenektomi ve lenfadenektominin kapsamı konusunda yaptıkları randomize çalışmanın sonuçlarını incelediğimizde; orta ve yüksek risk taşıyan ve lenf nodu metastazı saptanan endometriyum kanserli olguların metastaz lokalizasyonun % 33 oranında pelvik, % 51 pelvik ve paraaortik, % 16 oranında yalnız paraaortik metastaz olduğu saptanmıştır. Paraaortik metastaz saptanan hastaların % 77'sinin inferior mezenterik arter üstünde olduğu bulunmuştur. Histolojik tiplere göre lenf nodu metastaz oranı ise; endometroid tipte % 16, non-endometroid tiplerde ise % 40 oranında saptanmıştır (295).

2010 yılında yayınlanan geniş vaka serili retrospektif bir çalışma olan SEPAL çalışmasında paraaortik lenfadenektomi ile birlikte pelvik lenfadenektomi yapılan hastaların sağ kalımları, yalnız pelvik lenfadenektomi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında daha iyi bulunmuştur. SEPAL çalışması bu sonuçlar ile yüksek risk faktörü taşıyan hastalarda agresif cerrahi önermektedir (296).

Erken evre hastalıkta radyoterapinin genel sağ kalımı arttırmaması, özellikle evrelendirilmiş hastalarda pelvik yan duvar rekürrenslerinin çok az olması, yüksek riskli hastalardaki vajinal nükslerin brakiterapi ile kontrol edilebilmesi, hatta rekürrens sonrası başarı ile palyasyonun sağlanabilmesi nedeniyle birçok merkezde sistematik

lenfadenektomi sonrası radyoterapi verilme oranları çok azalmıştır. Lenfadenektomiye karşı eleştirilerden en önemlisi morbiditeyi arttırdığı yönünde olmuştur. Tabiki lenfödem, lenfokist ve tromboembolik olaylarda bir miktar artış olabilmektedir. Ancak bunların oranları ve şiddeti özellikle tecrübeli merkezlerde çok da yüksek değildir. Yapılan son çalışmalarda lenfadenektomi yapılan hastalarda intraoperatif ve erken postoperatif komplikasyon oranlarını karşılaştırdıklarında arada operasyon süresinden başka anlamlı bir fark bulunmamıştır

Bunun yanında sentinel lenf nodu örnekleme hakkında birçok çalışma yapılmaktadır. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2014 guideline'larında endometriyum kanserinde sentinel lenf nodu örneklemesini önermektedir. Sentinel nodun öncülüğünü yapan Abu Rustum ve ark.'larının yaptığı çalışmada, tecrübe arttıkça uygulamanın belirleyicilik değerinin arttığını görmekteyiz. İlk çalışmada yanlış negatif oranı % 2 iken, ikinci grup çalışmada bu oranın % 0'a düştüğü görülmektedir. Yine ilk çalışmada sentinel nod saptama oranı % 78 iken tecrübe arttıkça ikinci çalışmada bu oran % 94'e çıktığı görülmüştür. Metastatik lenf nodlarının saptanabilme oranı sentinel lenf nodu örnekleme ile 3 kat daha fazla saptanmaktadır (297). Sentinel lenf nodunun metastatik olup olmadığının en doğru şekilde saptanabilmesi için, ilk patolojik incelemede negatif saptanan ve myometriyal invazyonu olan olgularda patolojik ultrastaging yapılmalıdır. Sentinel lenf nodu metastaz büyüklüğü 0.2-2 mm arasında ise mikrometastaz, 0-2 mm'den küçük boyutta ise izole tümör hücre metastazı olarak tanımlanmaktadır. Sentinel lenf nodu çalışması için kullanılan ajanlar olan toluidin mavisi ile indosiyanin yeşilinin sentinel nodu saptayabilme oranına baktığımızda, indosiyanin yeşilinin daha iyi olduğu görülmektedir.

## **Evre II Olgularda Yönetim**

FIGO 1988 evreleme sisteminde glandüler tutulum da bu evrede kabul edilmekteyken 2009 evreleme sisteminde evre I'e kaydırılıp sadece stromal invazyon olan olgular evre 2 olarak kabul edilmektedir. Serviks tutulumu olan olgularda parametrial metastaz oranları arttırdığından tip I histerektomi yapılmışsa mutlaka pelvik radyoterapi verilmekte, preoperatif dönemde tespit edilen olgularda ise serviks kanserine benzer biçimde radikal histerektomi tercih edilmektedir. Bu olguları preoperatif dönemde tespit etmek önemli olup fraksiyone küretajdan başlayarak birçok teknik önerilmiştir. Bijen ve ark.'ları endoservikal küretajın (ECC) etkinliğini

araştırdıkları çalışmalarında 290 klinik evre I hastada % 20 oranında spesimende servikal tutulum saptamışlar, bunların ECC’de atlama oranının ise % 6,6 olduğu belirtmişlerdir. Yanlış pozitiflik oranı ise % 2,1 olarak rapor edilmiştir (298). Pristauz ve ark.’ı ise sitoloji, kolposkopi, rektovajinal muayene ile hastaların önemli bir bölümünün yakalanabileceğini, rutin tekniklerin yerinde ve dikkatlice yapılması gerektiği belirtmişlerdir (298). Başka bir çalışmada ise TVS ile MRI karşılaştırılmış olup, her iki tekniğin etkinlikleri aynı olduğu, USG’de yeterli sonuç alınmaması durumunda MRI yapılması gerektiği ifade edilmiştir (299).

Cerrahi olarak pelvik ve paraaortik lenfadenektomi mutlaka yapılmalıdır. İzole paraaortik metastazların da bu grupta fazla olması nedeniyle diseksiyon renal ven seviyesine kadar olmalıdır.

Ayhan ve ark.’ları 48 evre II hastada 5 yıllık sağ kalımın % 86 olduğunu, radikal histerektomi yapıp RT verilmeyen 21 hastada % 90, tip I histerektomi yapıp RT verilen 27 hastada ise % 83 olduğunu, bu farkın anlamlı olmadığını ancak preoperatif dönemde saptanan olgularda radikal histerektominin RT olmaksızın yüksek sağ kalım oranlarını sağladığını belirtmişlerdir (300). SEER data analizinde 932 hasta incelenmiş olup RT olmaksızın radikal histerektomi ile % 93 5 yıllık sağ kalım elde edilirken, tip I histerektomi ve RT ile bu oranın % 84 olduğu ve aradaki farkın da anlamlı olduğu belirtmiştir (301).

**Tablo 2.21: Endometriyum Kanseri Evreye Göre Cerrahi Yaklaşım**

|                 |             |                                            |
|-----------------|-------------|--------------------------------------------|
| <b>Evre I</b>   | IA G1-G2    | TAH+BSO                                    |
|                 | IA G3       | TAH+BSO±Bilateral PPLND                    |
|                 | IB G1-G2-G3 | TAH+BSO±Bilateral PPLND                    |
| <b>Evre II</b>  |             | Radikal histerektomi+BSO+Bilateral PPLND   |
| <b>Evre III</b> |             | Maksimal sitoreduksiyon                    |
| <b>Evre IV</b>  | IVA         | Anterior ve posterior pelvik egzenterasyon |
|                 | IVB         | Sistemik yaklaşım ve palyatif cerrahi      |

**Tablo 2.22: Endometriyum Kanserinde Adjuvan Tedavi**

|                    |          |                                                                                                                                          |
|--------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Evre I             | IA G1-G2 | Gözlem                                                                                                                                   |
|                    | IA G3    | Gözlem veya vajinal brakiterapi<br>Negatif prognostik faktör mevcut ise pelvik<br>radyoterapi veya kemoterapi ile kombine önerilmektedir |
|                    | IB G1-G2 | Gözlem veya vajinal brakiterapi<br>Negatif prognostik faktör mevcut ise pelvik<br>radyoterapi veya kemoterapi ile kombine önerilmektedir |
|                    | IB G3    | Pelvik radyoterapi<br>Negatif prognostik faktör mevcut ise pelvik<br>radyoterapi ve kemoterapi ile kombine önerilmektedir                |
| <b>Evre II</b>     |          | <b>Pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapi</b>                                                                                         |
| <b>Evre III-IV</b> |          | <b>Kemoterapi</b><br><b>Lenf nodu pozitif ise ardışık radyoterapi</b><br><b>Kemoterapi ile birlikte palyatif radyoterapi</b>             |

### **Evre III Olgularda Yönetim**

Evre III endometriyum kanseri, uterus dışına yayılımı olan hastaları içerir. Serozal, adneksiyel, vajinal tutulum veya lenf nodu tutulumu olan hastalar bu grubu oluşturur. Bu hastalarda uterus dışında hastalık cerrahi sırasında görülebileceği gibi, çoğunlukla mikroskopik lenf nodu tutulumunun kesin patolojik incelemede saptanması sonucunda hastaya evre III hastalık tanısı konur.

Optimal sitoredüktif cerrahi tedavinin birinci basamağını oluşturur. Optimal sitoredüksiyon ile hastalık yükünün azaltılmasının sağ kalımı arttırdığını gösteren pek çok çalışma literatürde bulunmaktadır. Performans durumu, cerrahi için uygun olan hastalarda optimal sitoredüksiyon vakit kaybetmeden yapılmalıdır.



2009 yılında yenilenen evrelendirme sisteminde her ne kadar peritoneal sitoloji pozitifliği evrelendirme kriterleri arasında çıkartılmış olsa da, cerrahi işlem sırasında peritoneal sitoloji alınması ve incelenme sonucunun evre ile birlikte not edilmesi, önerilmektedir. Bu konu ile ilgili 2013 yılında yapılan bir çalışmada; peritoneal sitoloji pozitifliği belirgin olarak servikal stromal invazyon, adneksiyel tutulum ve agresif histoloji ile ilişkili bulunmuştur, yine aynı çalışmada peritoneal sitolojinin pozitif olduğu olgularda 5 yıl içerisinde rekürrens % 69 iken negatif olgularda % 39, hastalığa özgü sağ kalım pozitif olgularda % 42, negatif olgularda % 77 ve genel sağ kalım pozitif olgularda % 34, negatif olgularda % 72 olarak saptanmıştır. Tüm oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ve cerrahi sırasında peritoneal sitoloji alınması devam edilmesi önerilmektedir (302).

Uygun cerrahi evrelendirme sonrasında; günümüzde hastalara radyoterapi bağımsız olarak kemoterapi başlanması önerilmektedir. Bu sayede hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım da artış izlenmiştir.

2011 yılında yayınlanan Cochrane meta analizinde; uygun cerrahi operasyon ve RT sonrasında tedavisiz izlem ile KT uygulanması karşılaştırılmıştır. Platinum bazlı KT ile hastalığa bağlı ölüm riskinde ve hastalık progresyon riskinde azalma saptanmıştır (303).

Amerikan Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG), tarafından yapılan bir çalışmada; hastalar cerrahi tedavi sonrasında tüm abdomen RT veya kombinasyon KT (sisplatin-doksorubisin) protokolüne alınmıştır. Bu çalışmada kombinasyon KT'si alan grupta diğer gruptaki hastalara göre hastalıksız sağ kalım (% 42 vs. % 38) ve genel sağ kalımın (% 53 vs. % 42) daha uzun olduğu görülmüştür (304). Sağ kalım üzerinde olumlu etkilerine rağmen sisplatin–doksorubisin KT protokolü ile radyoterapiye göre pelvik rekürrens oranında ve ciddi hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler de artış saptanmıştır.

Uygun kemoterapötik ilaç kombinasyonu üzerinde halen fikir birliğine tam olarak varılmamıştır. Karboplatin ve paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin (AP), doksorubisin, sisplatin ve paklitaksel (TAP) günümüzde en çok araştırılan protokollerdir. Bu protokolleri karşılaştıran GOG-184 kodlu çalışmada 552 ileri evre endometriyum kanserli hastada cerrahi debulking ve adjuvan RT sonrasında AP veya TAP protokolüne alınmıştır. 3 yıl süresince hastalıksız sağ kalım açısından her iki grup arasında fark saptanmamışken tedaviye paklitaksel eklenmesinin artmış toksisiteye ve hastaların yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (305). Bunun üzerine

GOG tarafından yapılan başka bir çalışma ile karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu doksorobisin, sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 1381 hasta dahil edilmiş ve her iki kombinasyon hastalıksız sağ kalım, genel sağ kalım ve toksisite profili açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda görülmüştür ki; karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu sağ kalım üzerine 3'lü ilaç kombinasyonu kadar etkilidir ve onlardan daha güvenilir bir toksisite profiline sahiptir (306). Bunun üzerine bir çok merkezde ileri evre endometriyum kanseri tedavisinde karboplatin ve paklitaksel kombinasyonu geçilmiştir.

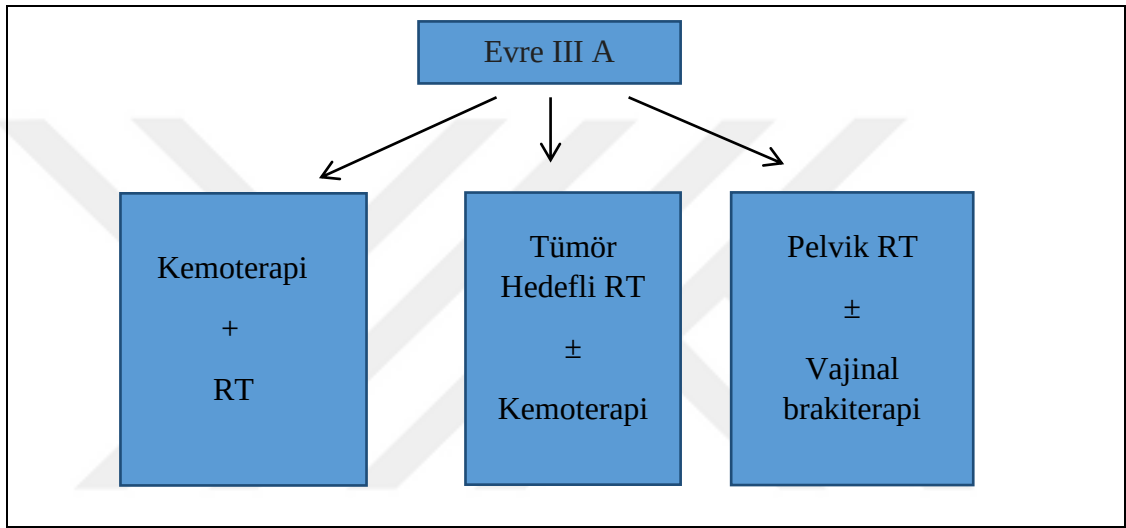
İleri evre endometriyum kanserinde primer tedavi olarak radyoterapi kullanılması durumunda 5 yıllık sağ kalım % 15-40 olmaktadır ve uzak metastaz riski artmaktadır (307). Bundan dolayı günümüzde ileri evre endometriyum kanserli hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaksızın radyoterapi uygulanması önerilmemektedir.

Radyoterapinin adjuvan tedavi olarak kullanılması ise halen tartışılmaktadır. Geçmişte, cerrahi sonrasında lokal rekürrenslerin önlenmesi amacıyla RT kullanılmış ve etkili olduğu bildirilmiştir. GOG tarafından yapılan randomize bir çalışma ile cerrahi tedavi sonrasında tüm batın RT ve KT (doksorubisin-sisplatin) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Toksisite profilinin daha kötü olmasına rağmen KT grubunda hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımın daha yüksek olduğu görülmüştür (304). Bunun üzerine tüm abdomen radyoterapinin cerrahi sonrasında tek başına adjuvan terapi olarak kullanılması fikrinden uzaklaşmıştır ve kombine tedaviler içerisinde kullanılması önerilmektedir.

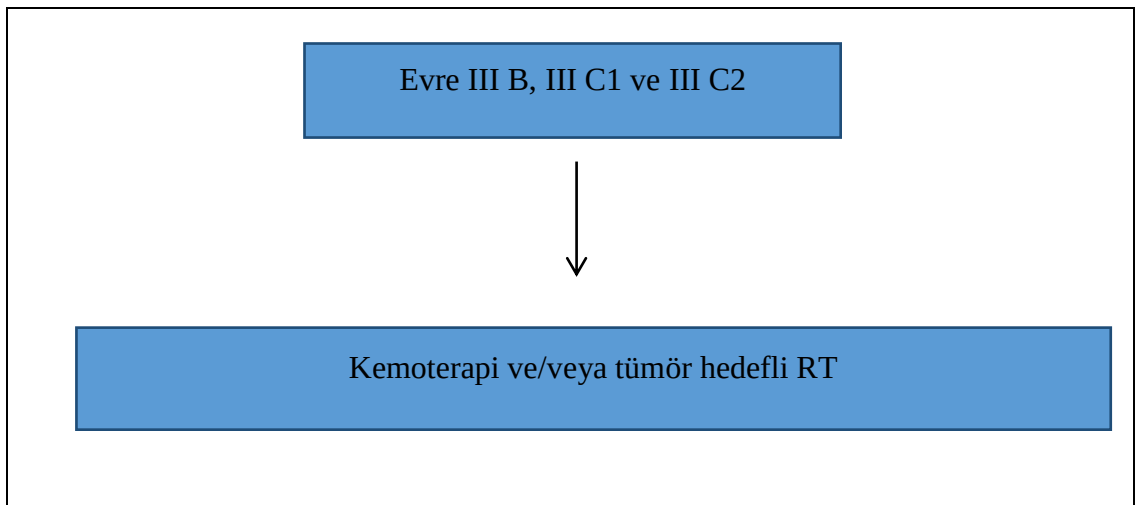
Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kombinasyonu şeklinde uygulanmasının, radyoterapi veya kemoterapinin tek başına uygulanmasından daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (308). Buna neden olarak ise radyoterapi ile pelvik kontrolün daha etkili olduğu, kemoterapi ile uzak metastazların daha etkin bir şekilde kontrol edilmesi öne sürülmektedir. Radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanıldığı durumlarda; tedaviye ne şekilde başlanması gerektiği tartışılmaktadır. Secord ve ark.nın yaptığı çalışmada; adjuvan KT sonrası RT ve tekrar KT (sandviç protokol), RT sonrası KT ve KT sonrası RT karşılaştırılmıştır. Sandviç protokol ile sağ kalımın diğer tedavi yaklaşımlarından daha iyi olduğu saptanmıştır (309). İleri evre endometriyum kanserinde sandviç tedaviyi destekleyen başka çalışmalar da bulunmaktadır. 3 yıllık hastalıksız sağ kalım % 53-80, 3 yıllık genel sağ kalım ise % 52-90 olarak bildirilmiştir (310). 2013 yılında yayınlanan başka bir çalışma da ise cerrahi tedavi sonrasında adjuvan RT, adjuvan KT ve kombine kemo-radyoterapi

karşılaştırılmıştır. 3 yıllık takip sonuçlarına bakıldığında KT alan grupta sağ kalımın en kötü olduğu (% 78), RT veya kemo-radyoterapi alan grupta ise sağ kalım açısından fark olmadığı (% 95 vs. % 90) saptanmıştır (311).

Mevcut yayınlardaki farklı sonuçlar nedeniyle optimal tedavi şeması konusunda herhangi bir fikir birliği bulunmamaktadır. Kombine tedavilerin etkisini gösterecek, şu anda yürütülmekte olan ve halen hasta kabul edilen GOG-258 ve PORTEC 3 çalışmaları bulunmaktadır. Kesin bir karara varılması için halen devam eden bu çalışmaların sonucu beklenmektedir.



**Şekil 2. 10: Endometriyum Kanseri Evre III A Adjuvan Tedavi Protokolü**



**Şekil 2.11: Endometriyum kanseri Evre III B ve III C Adjuvan Tedavi Protokolü**

## Evre IV Olgularda Yönetim

Endometriyum kanseri ile ilişkili ölümlerin yarısı ileri evrede tanı alan hasta grubunda meydana gelmektedir. Evre IV olan hastalarda ortalama sağ kalım % 5-20 düzeyinde olmaktadır (312). Bu hastalarda optimal tedavi yönteminin belirlenmesi hakkındaki çalışmalar halen devam etmektedir.

Günümüzde, ileri evre endometriyum kanseri tedavisindeki en önemli noktayı cerrahi debulking oluşturmaktadır. Bu konu üzerine literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. 2010 yılında yapılan bir meta analizde bu konu ile ilgili literatürde bulunan 14 çalışma değerlendirilmiştir (225). Hastaların % 52-75'inde optimal sitoredüksiyon sağlandığı bildirilmiştir. Literatürde bulunan yayınlarda optimal debulking konusunda çeşitli kriterler bulunmaktadır; bazı yayınlarda < 2 cm rezidüel tümör varlığı, bazı yayınlarda < 1 cm rezidüel tümör varlığı, bazı yayınlarda ise makroskopik tümör bulunmayışı optimal kabul etmektedir. Sağ kalım açısından en iyi sonuçlar makroskopik rezidüel tümör bulunmayan olgularda olmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Over kanserindeki debulking cerrahisine benzer şekilde, endometriyum kanserindeki debulking ile de doku perfüzyonunda artış ve tümör yükünde azalma sağlanmaktadır.

Debulking cerrahisi ile sağ kalımda artış olmasına rağmen primer debulking cerrahisi ile endometriyum kanserinde % 36-39 oranında komplikasyon bildirilmektedir (313). Bu hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden ko-morbiditeler ve komplikasyon riskleri nedeniyle ek tedavi seçenekleri gereksinimi doğmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi protokolleri, ileri evrelerde primer cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi ile debulking cerrahisinden fayda görecektir. kemosensitif tümöre sahip hastalar belirlenebilmekte ve azalmış tümör yükü ile gerçekleştirilecek cerrahi operasyon, hasta için daha az cerrahi risk içermektedir. 2009 yılında yayınlanan Vandeput ve ark.'larının yaptığı çalışmada; transperitoneal yayılımı bulunan 30 tane evre IV endometriyum kanserli hastaya primer cerrahi tedavi öncesinde üç veya dört kür neoadjuvan karboplatin-paklitaksel kemoterapisi verilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; adjuvan kemoterapi sonrasında 24 hastada (% 80) optimal sitoredüksiyon (< 1cm) sağlanmıştır. Bu hastaların 22'sinde cerrahi tedavi sonrasında rezidüel tümör kalmamıştır. Ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 13 ay, genel sağ kalım süresi ise 23 ay olarak saptanmıştır (214). Bu yayına rağmen; primer cerrahi tedavi öncesi neoadjuvan KT verilmesi halen tartışmalı bir konudur. Agresif sitoredüksiyon ile neoadjuvan tedavi ile elde edilene benzer şekilde tümör yükünün

azaltılabileceğini savunan araştırmacılar da mevcuttur (315). Bu yüzden halen pek çok merkezde primer debulking cerrahisi uygulanmaya devam etmektedir.

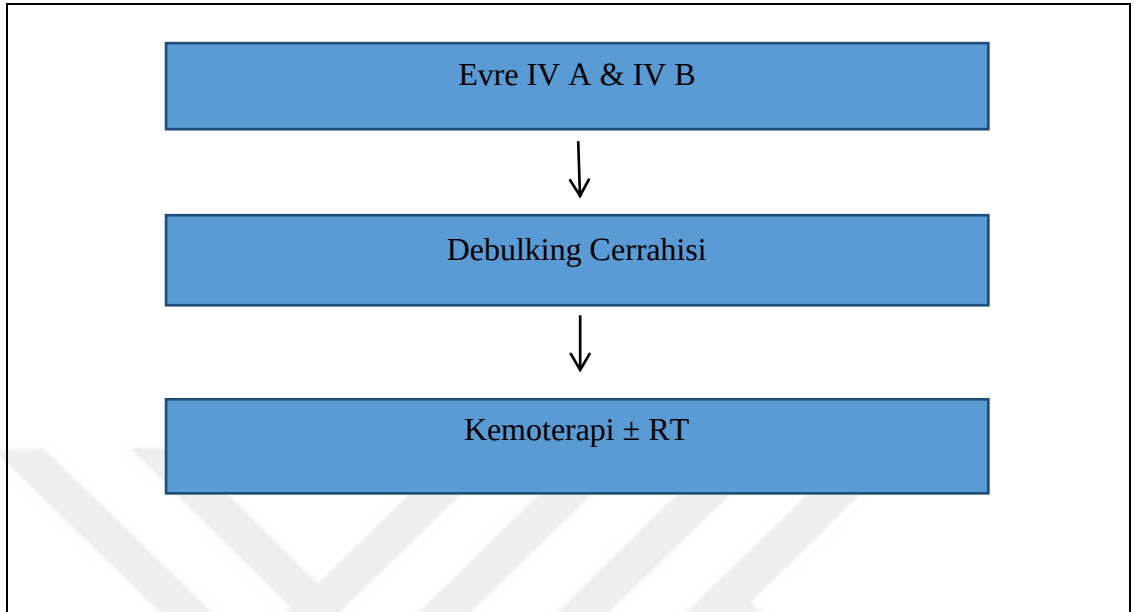
İleri evre endometriyum kanserindeki tedavi protokollerinin pek çoğu literatürde hakkında daha çok çalışma bulunan ileri evre over kanseri tedavi protokolleri baz alınarak oluşturulmaktadır. İleri evre over kanseri ile endometriyum kanserini prognoz açısından karşılaştıran bir çalışmada; 2 yıllık sağ kalım endometriyum kanserinde % 52 iken, over kanserinde % 76 olmuştur. Ortalama hastalıksız sağ kalım; endometriyum kanserinde 13 ay, over kanserinde ise 23 ay olmuştur (216). Bu çalışma göstermiştir ki ileri evre endometriyum kanserinin moleküler yapısının daha iyi anlaşılması ile over kanserinden farkları tespit edilebilir ve prognoz üzerine daha etkili olacak tedavi stratejileri geliştirilebilir.

Ekstra-abdominal uzak organ (karaciğer, akciğer, kemik vb.) metastazları bulunan hastalarda; palyatif amaçlı TAH+BSO, takiben RT ve/veya KT ve hormonal tedaviler uygulanabilir. Performans durumu cerrahi girişimleri ve diğer tedavileri kaldıramayacak durumda olan hastalara palyatif tedavi seçenekleri sunulmalıdır.

Performans durumu cerrahi tedaviyi kaldıramayacak durumda olan hastalar için önerilen bir başka tedavi seçeneği ise hormonal terapilerdir. Bu amaçla; progesteron türevleri, luteinleştirici hormon (LH) reseptör analogları, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır. Tümörde östrojen ve progesteron reseptör durumu pozitif olan ve düşük gradeli tümöre sahip hastaların hormonal tedaviden daha çok fayda göreceği düşünülmektedir. Literatürde ilk önce progesteron türevleri ile tedavi sonuçları yayınlanmıştır. Yapılan yayınlarda % 15-25 oranında klinik cevap bildirilmiş olmasına rağmen, ortalama 2.5 ay sonrasında hastalarda tekrar progresyon saptanmıştır (217). 2010 yılında yapılan bir Cochrane metaanalizinde; ileri evre veya nüks olgularda, tek başına veya kombinasyon halinde hormonal terapi uygulamanın sağ kalımı uzattığına dair yetersiz kanıt olduğu görülmüştür. Bununla beraber; düşük doz tedaviler genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde yüksek doz tedavilere göre daha etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak ileri evre endometriyum kanserinin tedavisine standartize etmek zordur, konu tartışmalıdır. Günümüzde standart bir tedavi şekli belirtilmemiştir, hastalar genellikle bireysel olarak değerlendirilmektedir. Ancak sitoredüktif cerrahinin sağ kalımı iyileştirdiği ve morbiditenin kabul edilebilir ölçülerde olduğu yapılan retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Rezidü tümör en önemli prognostik faktörü oluşturmaktadır. Tedavide hastanın yaşam kalitesi mutlaka göz önünde bulundurulmalı, yaşam kalitesini

bozabilecek her türlü girişimlerden kaçınılmalıdır. Bu konuda prospektif randomize çalışmalara gerek duyulmaktadır.



**Şekil 12: Endometriyum Kanseri Evre IV Tedavi Protokolü**

### **Nüks Olgularda Yönetim**

Endometriyum kanserinde nüks oranı % 15 olup, bunların çoğu tedavinin ilk iki yılı içerisinde olmaktadır. Nüks oranı, erken evre tümörü olan kişilerde % 2-15 iken, ileri evre tümörü olanlarda veya agresif histolojiye sahip kişilerde bu oran % 50'ye kadar çıkabilmektedir. Nüks tümör saptanan hastaların yaklaşık yarısı semptom verirken, nükslerin % 75-80'i ilk olarak fizik muayene ile saptanmaktadır. Periferik lenf nodlarına, abdomene ve pelvise özellikle dikkat edilmelidir.

Definitif cerrahi tedavi sonrasında hastalar, ilk 2 yıl boyunca 3-4 aylık aralıklarla kontrol için çağırılır. Bundan sonra ise takip süresi 6-12 aya çıkarılır. Her ne kadar Amerikan Ulusal Kanser Ajansı tarafından yıllık vajinal sitoloji ve akciğer filmi önerilse de pek çok onkolog bu uygulamayı günlük pratikte pek fazla uygulamamaktadır. Bu uygulamanın günlük pratikte pek fazla yer bulamamasının nedeni ise; vajinal sitoloji ve akciğer filminin nüksü saptamada başarı oranının düşük olmasıdır (318).

Uterin seröz karsinomlar dışındaki diğer tümör tiplerinde, tümör belirteçleri tanı koymada ve nükslerin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Buna karşın, 2013 yılında Brown Üniversitesi'nden araştırmacılar insan epididim protein 4 (HE4)'ün

nüksleri ve progresyonu saptamada etkili olabileceğini bulmuştur, protein düzeyinde % 25'ten fazla artış olmasının nüks açısından anlamlı olduğunu açıklamışlardır (319). Endometriyum kanseri tedavi sonrası takibinde serum CA 125 ölçümünde önerilmiştir. Nüks tümör saptananlarda yüksek CA 125 düzeyleri gösterilmiştir ve düzeyleri hastalığın klinik seyriyle korelasyon göstermiştir. Ancak küçük nükslerin varlığında CA 125 düzeyi normal olabilmekte ve bu da erken evre hastaların takibinde CA 125 ölçümünün kullanılmasını şüpheli yapmaktadır.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri olan BT ve MRI, hastaların takibinde kullanılabilir fakat hastalığın ilerlemesi ve geçirilen cerrahi prosedürler nedeniyle anatomik yapılar değişiklik göstereceğinden elde edilen görüntülerin değerlendirilmesi zorlaşır. PET/CT ile ise hem metabolik hem de anatomik değerlendirme yapılarak bu zorluğun üstesinden gelinebilir. 2013 yılında yayınlanan bir metaanalizde; PET/CT, endometriyum kanserli hastalarda rekürrens belirlenmesinde ve lokalizasyonunun saptanmasında etkili olarak bulunmuştur (319).

**Tablo 2.23: Endometriyum Kanserinde Evreye Göre Gerçek Sağ kalım (Klinik ve Cerrahi)**

| Evre | Grade |    |    |
|------|-------|----|----|
|      | 1     | 2  | 3  |
| IA   | 93    | 90 | 69 |
| IB   | 90    | 93 | 84 |
| IC   | 89    | 81 | 63 |
| IIA  | 91    | 78 | 57 |
| IIB  | 78    | 75 | 58 |
| IIIA | 79    | 69 | 44 |
| IIIB | 77    | 40 | 21 |
| IIIC | 61    | 61 | 44 |
| IVA  | -     | -  | 19 |
| IVB  | 35    | 27 | 7  |

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Şubat 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde menometroraji veya postmenopozal kanama şikayeti ile başvurup diagnostik probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara preoperatif Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalında (ABD) görevli tek klinisyen tarafından transvajinal ultrasonografi yapıldı. Hastalara çekilen manyetik rezonans görüntüler Radyoloji ABD'inde görevli tek radyolog tarafından değerlendirmeye alındı. Postoperatif dönemde Patoloji ABD'inde görevli tek patolog tarafından frozen incelemesi ve nihai patoloji preparatları değerlendirildi.

#### 3.2. Frozen ve Nihai Patoloji Prosedürü

Şubat 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında klinik olarak endometriyal kanser ön tanısı bulunan, küretaj veya endometriyal biyopsi sonrası histopatolojik olarak endometriyal karsinom olarak raporlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait TAH+BSO materyalleri intraoperatif değerlendirme amacıyla patoloji laboratuvarına gönderildi. Gerek frozen inceleme gerekte nihai sonuçlar için tüm preparatlar patolog tarafından değerlendirmeye alındı. İntraoperatif değerlendirme sırasında makroskopik olarak uterus, tuba uterina ve overlerin boyutu, endometriyal ve myometriyal kalınlık değerlendirildi. Tümör lokalizasyonu ve boyutu değerlendirildikten sonra, uterus anterior ve posterior yüzden 4-5 mm lik aralıklarla dilimlenerek tümörün myometriyuma invazyon gösterdiği en derin alan baz alınarak, myometriyal invazyon derinliği ve myometriyum duvarının total kalınlığı ölçüldü. Ayrıca makroskopik olarak servikal uzanım olup olmadığı ve adnekslerin durumu değerlendirildi. Tümörün makroskopik görüntüsü ve dağılımına göre değişmekle birlikte myometriyal invazyonun en derin olduğu alanlardan endometriyumdan serozaya dek uzanan tam kat 1-3 dilim alınarak intraoperatif konsültasyon sırasında değerlendirildi. Makroskopik olarak over ve servikal tutulum şüphesi olan olgularda ayrıca ilgili alanlar da örneklenerek değerlendirildi. İntraoperatif değerlendirme sonucunda tümörün çapı, tipi, derecesi, myometriyal invazyon derinliği, varsa servikal ve/veya adneksiyal tutulum klinisyene bildirildi.

Cerrahi evreleme için, myometriyumun üst ½ sinden fazla invazyon gösteren grade 1-2 endometrioid tümör, grade 3 endometrioid tümör, servikal uzanım gösteren



tümör, non-endometrioid tümör morfolojisi kriterleri kullanıldı. İntraoperatif inceleme sırasında değerlendirilen tümörün histolojik tipi, derecesi (grade), tümör boyutu, lenfovasküler invazyonun varlığı ve myometriyal invazyon derinliği gibi parametreler makroskopik olarak alınan yeni örnekler eşliğinde, kalıcı parafin kesitlerle birlikte tekrar değerlendirildi. İntraoperatif konsültasyon sonuçları ile nihai sonuçlar arasındaki histopatolojik farklılıklar ve bu bulgular ile operasyon öncesi USG ve MRI eşliğinde hesaplanan olası bulgular arasındaki uyum bakımından incelendi.

### **3.3. Cerrahi Prosedür**

#### **Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salphingooferektomi**

Hasta genel anestezi altında hazırlandı. Göbek altı median veya pfannestiel kesi ile batına girildi. Bilateral round ligamentler, infundibulopelvik ligamentler ve uterin arterler tutuldu, kesildi ve bağlandı. Mesane ön taraftan, rektum arka taraftan serbestleştirildi. Sakrouterin ve kardinal ligamentler tutuldu, kesildi ve bağlandı. Vajen cuff tek tek sütüre edilerek kapalı oluşturuldu.

#### **Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu**

Pelvik lenfatik doku diseksiyonuna, eksternal iliak arter bölgesinden başlandı. Superiorda aorta bifürkasyonuna, inferiorda da ingüinal ligaman ve derin sirkumfleks iliak ven düzeyine kadar yapıldı. Sırasıyla bilateral eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Paraaortik lenf nodu diseksiyonu aşağı aorta ve sağ kommon iliak damarların üzerindeki periton insize edildikten sonra yapıldı. Saha gözle ve palpasyonla dikkatlice değerlendirildi. Paraaortik lenf nodu diseksiyonuna aorta bifürkasyonun hemen aşağısından başlandı ve yukarıya doğru renal ven seviyesine kadar çıkıldı. Inferior mezenterik arter, inferior vena kavanın ön duvarı ve aortanın sağ yan duvarındaki nodlar yukarı doğru çekilip, keskin diseksiyon yapmak suretiyle alındı.

Lenf nodu diseksiyonu, Harmonic Focus markalı, 55.5 kHz frekansında çalışan, 17 cm lik harmonik ligasure kullanılarak yapıldı.

#### **Omentektomi**

Omentum serbestleştirildikten ve baş tarafından tutulup transvers kolonun serozası arasında bir diseksiyon hattı oluşturulduktan sonra sağ transvers kolon

tarafından başlanılarak infrakolik omentektomi yapıldı. Omentektomi, Ethicon Endo-Surgery markalı, Tissue Sealer G2 22 cm, Super Jaw kodlu Enseal kullanılarak yapıldı.

### 3.4. Transvajinal Ultrasonografi İncelemesi

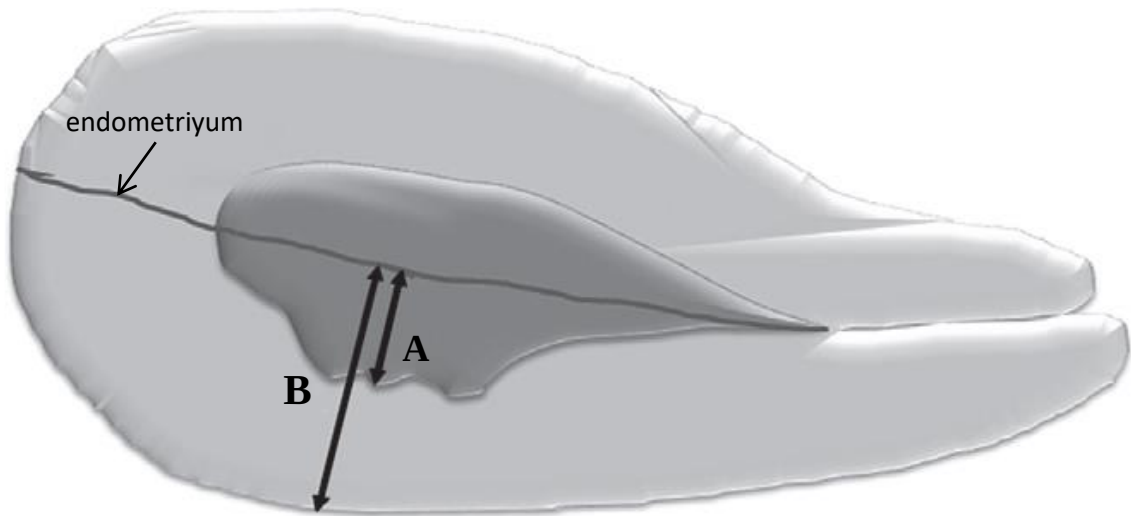
Hasta jinekolojik muayene masasına litotomi pozisyonunda mesane boşaltıldıktan sonra tek bir klinisyen tarafından Voluson E6 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ultrasonografi cihazına ait IC5-9-D 7 MHz'lik transduser kullanılarak gerçekleştirildi.

Uterusun sagittal kesitinde endometriyal kalınlık her iki endometriyal tabakayı içerecek şekilde kalınlığın maksimum olduğu noktadan ölçüldü. İnceleme sonucunda hastalar myometriyum invazyon derecesine göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

a) Endometriyal ekoları çevreleyen kesintisiz bir halo varlığında ve myometriyuma uzanan hiçbir endometriyal eko izlenmediğinde invazyon olmadığı veya endometriyal ekolar myometriyumun sadece ilk ½ lik kısmına uzanıyorsa < % 50 invazyon düşünülür.

b) Endometriyal ekolar myometriyumun yarıdan daha fazlasına uzanım gösteriyorsa  $\geq 50$  % invazyon düşünülür.

Preoperatif TVS bulguları ile postoperatif histopatoloji sonuçları karşılaştırılarak endometriyum kanserinde myometriyal invazyonu belirlemede TVS'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif prediktif değerleri saptandı.



**Şekil 3.1: Transvajinal Ultrasonografi İncelemesi**  
**Maksimum Tümör Derinliği Arasındaki Mesafe (A), Toplam Myometriyal Kalınlık (B) ve Myometriyal İnvazyon Oranı (A / B)**

### 3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

MR görüntüleme 3 tesla MR (Siemens) ile 32 kanallı body coil kullanılarak elde edildi. Görüntüme tetkikten bir saat önce rektumun boş ve mesanenin ılımlı dolu olduğu zaman diliminde gerçekleştirildi. TSE (tubo spin echo) görüntüler aksiyel, sagittal ve koronal planda elde edildi. Dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı serilerde tümörün myometriyal invazyon derinliği aksiyel planda ölçüldü. Tüm myometriyumun kalınlığı T2 ağırlıklı sagittal görüntülerden elde edildi. Tümörün çapı aksiyel ve sagittal T2 ağırlıklı seriler kullanılarak üç boyutlu olarak ölçüldü.

Görüntüleme parametreleri; hızlı spin eko sekansları ile T2 ağırlıklı sekanslarda görüntüleme yapıldı (tekrarlama zamanı [TR] ms/eko zamanı [TE] ms 1600/89; ortalama, 3; matris,  $256 \times 320$ ; görüş alanı (FOV), 20 cm). DW MR görüntüleme tek atımlı eko-planar teknik (TR/TE, 5500/56; ortalama 1; kesit kalınlığı, 3 mm; aralık, 1 mm; matriks,  $128 \times 128$ ; FOV, 20 cm) kullanılarak yapıldı.

Görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritaları, 0, 400 ve 800 s/mm<sup>2</sup> b değerleri ile izotropik DW görüntülerinden yapıldı (Syngo, Siemens, Erlangen, Almanya).

DCE MR görüntüleme, 0,1 mmol/kg dozunda kontrast medium (gadopentetat dimeglumine, Magnevist, Schering, Berlin, Almanya) intravenöz bolus enjeksiyonu yapıldıktan sonra, aksiyel düzlemde 0, 30, 60, 90 ve 120 saniyede (3,3 / 1,3; NEX 1; matris,  $256 \times 320$ ; FOV, 20 cm) ve sagittal düzlemde ise 180 saniyede gerçekleştirildi.

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi, Yatesin düzeltmeli ki-kare testi, Pearson korelasyon katsayısı ve tanı testleri (ROC analizi, sensitivite, spesifite vs.) uygun olan yerlerde kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS statistics 22.0 programı kullanıldı.

#### 4.BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya 65 hasta alındı. Hastaların yaşları 38 ile 89 arasında olup, ortalama yaş  $60,75 \pm 12,28$  idi. Hastaların gravide ve parite durumu 0 ile 11 arasında olup, ortalama gravide ve parite sırasıyla  $4,83 \pm 3,03$  ve  $3,98 \pm 2,61$  idi. Hastaların menarş yaşları 10 ile 16 arasında olup, ortalama menarş yaşı  $12,08 \pm 1,36$  idi. Hastaların menopoz yaşları 39 ile 57 arasında olup, ortalama menopoz yaşı  $50,85 \pm 4,20$  idi. Hastaların ortalama menopoz sürelerine baktığımız da ise 1 ile 38 yıl arasında olup, ortalama menopoz süresi  $14,10 \pm 9,17$  idi. Hastaların BMI'i 21 ile 48 arasında olup, ortalama BMI  $32,04 \pm 6,12$  idi.

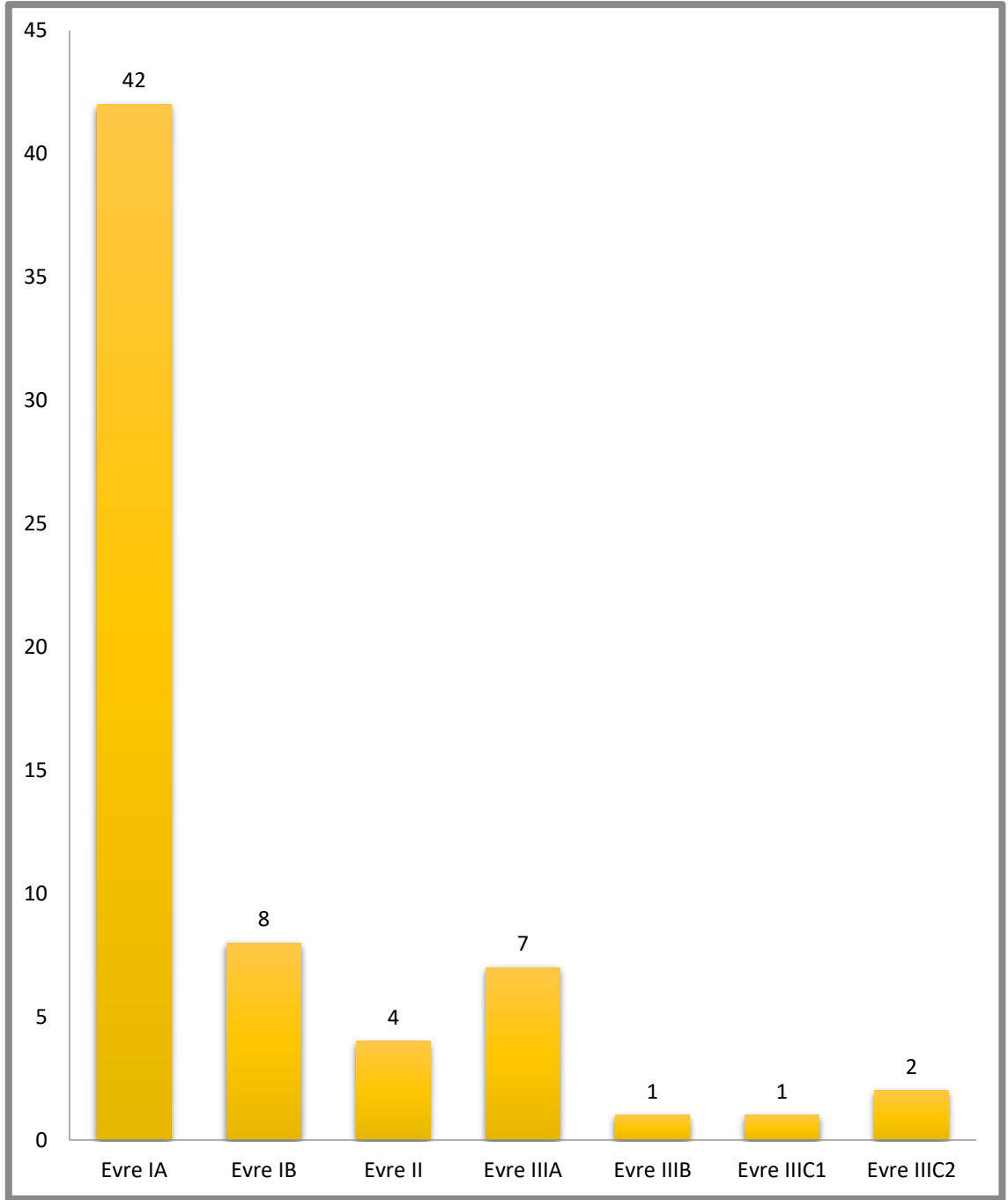
**Tablo 4.1: Hastaların Demografik Verileri**

| Faktör         | Ortalama | Standart sapma | En Küçük | En Büyük |
|----------------|----------|----------------|----------|----------|
| Yaş            | 60,75    | 12.28          | 38       | 89       |
| Gravide        | 4,83     | 3,03           | 0        | 11       |
| Parite         | 3,98     | 2,61           | 0        | 11       |
| Menarş yaşı    | 12,08    | 1.36           | 10       | 16       |
| Menopoz yaşı   | 50,85    | 4,20           | 39       | 57       |
| Menopoz süresi | 14,10    | 9,17           | 1        | 38       |
| BMI            | 32,04    | 6,12           | 21       | 48       |

**Tablo 4.2: Hastaların Demografik Verileri 2**

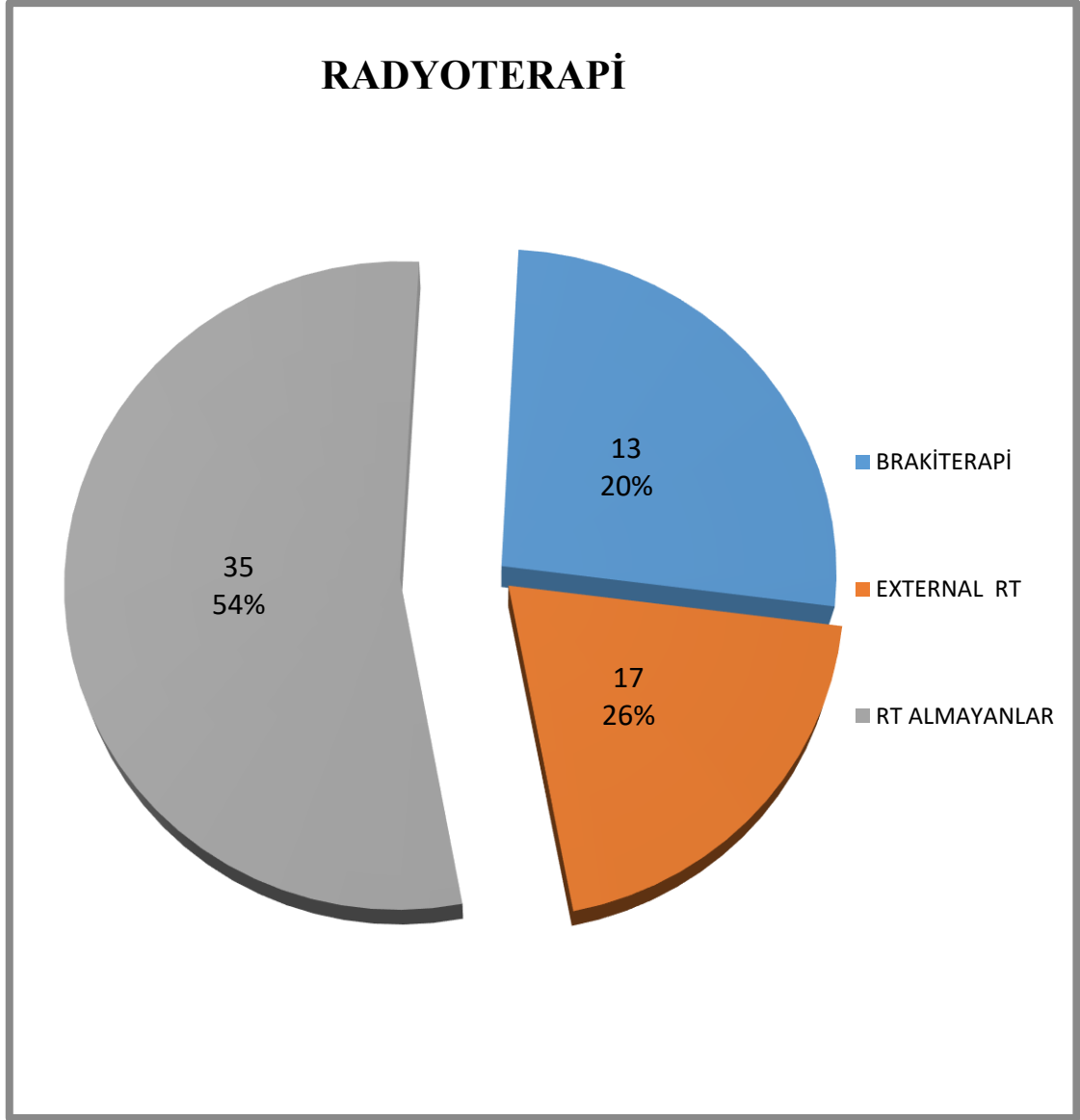
| Faktör                | Sayı | %    |
|-----------------------|------|------|
| Hipertansiyon         | 45   | 69,2 |
| Diyabet               | 33   | 50,8 |
| Hipertansiyon+Diyabet | 26   | 40   |
| Ailede kanser öyküsü  | 24   | 36,9 |
| PCOS öyküsü           | 15   | 23,1 |

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişine baktığımızda; 45'inde (% 69,2) hipertansiyon, 33'ünde (% 50,8) diyabetes mellitus, 26'sında (% 40) hem hipertansiyon hem de diyabetes mellitus, 24'ünde (% 36,9) ailede kanser öyküsü ve 15'inde (% 23,1) ise PCOS öyküsü mevcuttu



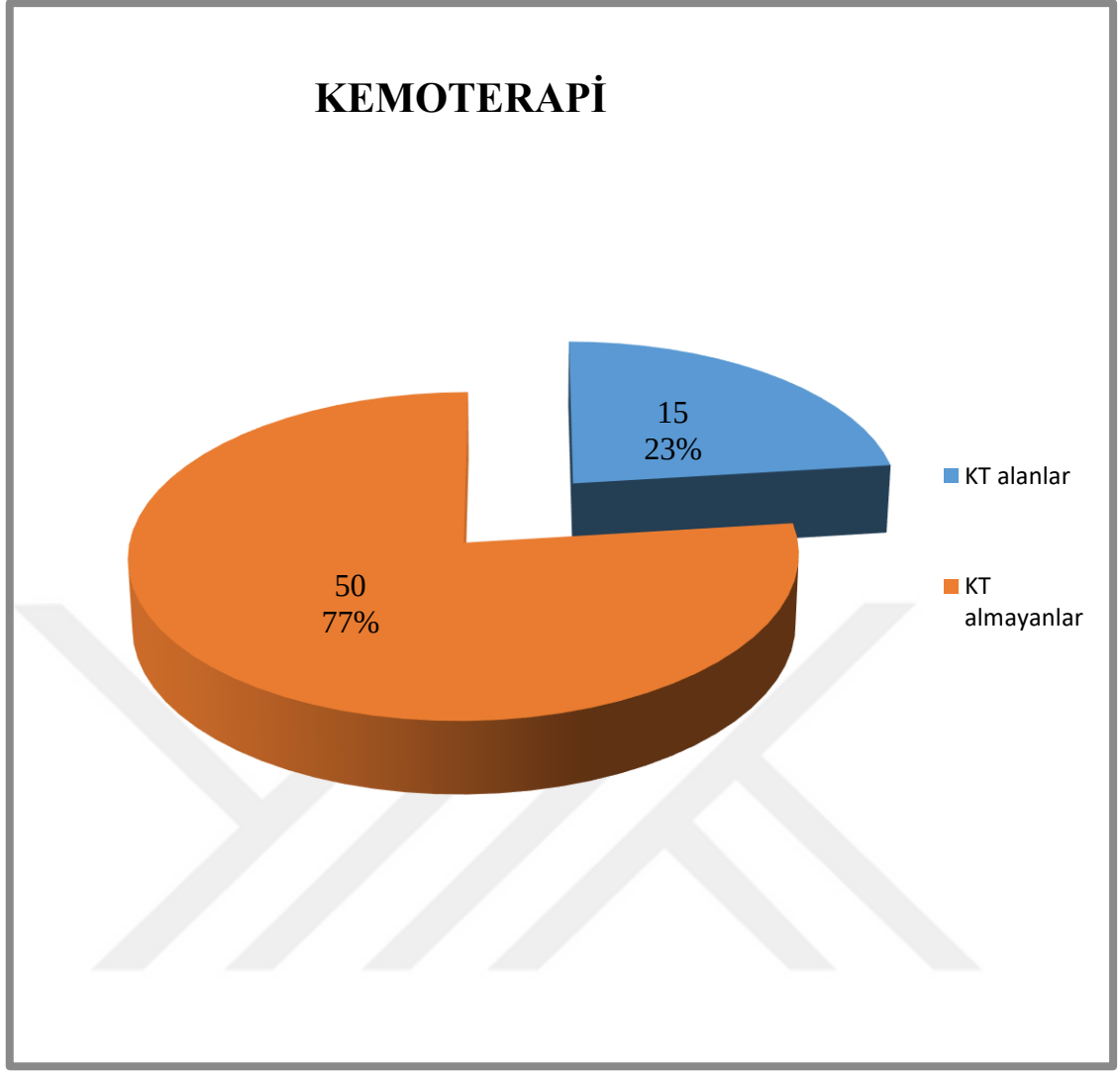
**Şekil 4.1: Hastaların FIGO Evrelemesine Göre Dağılımı**

Olguların operasyon sonrası FIGO evrelemesine göre dağılımına baktığımızda; Evre I A: 42 (% 64,6), Evre I B: 8 (% 12,3), Evre II: 4 (% 6,2), Evre III A: 7 (% 10,8), Evre III B: 1 (% 1,5), Evre III C1: 1 (% 1,5), Evre III C2: 2 (% 3,1) olarak raporlanmıştır.



**Şeki 4.2: Hastaların Cerrahi Sonrası Radyoterapi Tedavisi Alma Oranları**

Cerrahi tedaviden sonra hastaların bir kısmına radyoterapi verildi. Radyoterapi tedavisi verilen hasta sayısı 30 (% 46) idi. Radyoterapi tedavisi alan hastalar içinde de; 13'ü (% 20) brakiterapi ve 17'si (% 26) ise eksternal radyoterapi tedavisi almış olduğu tespit edildi. Hastaların 35'i (% 54) ise radyoterapi tedavisi almadı.



**Şekil 4.3: Hastaların Cerrahi Sonrası Kemoterapi Tedavisi Alma Oranları**

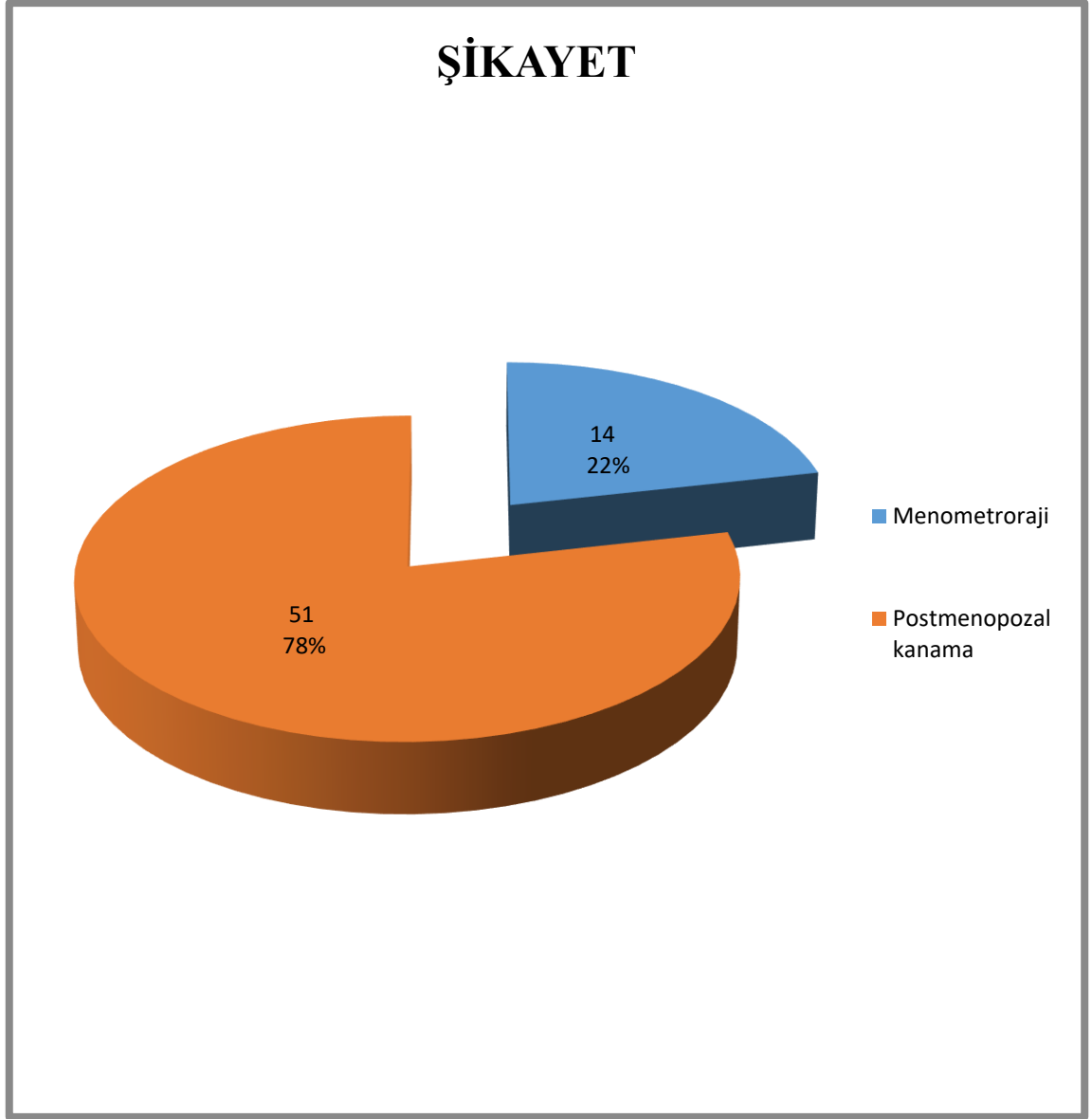
Cerrahi tedaviden sonra hastaların bir kısmı kemoterapi tedavisi aldı. Kemoterapi tedavisi başlanan hasta sayısı 15 (% 23) idi. Hastaların 50'si (% 77) ise herhangi bir kemoterapi tedavisi almadı



**Tablo 4.3: Patoloji Sonuçlarına Göre İmmünohistokimyasal Analiz**

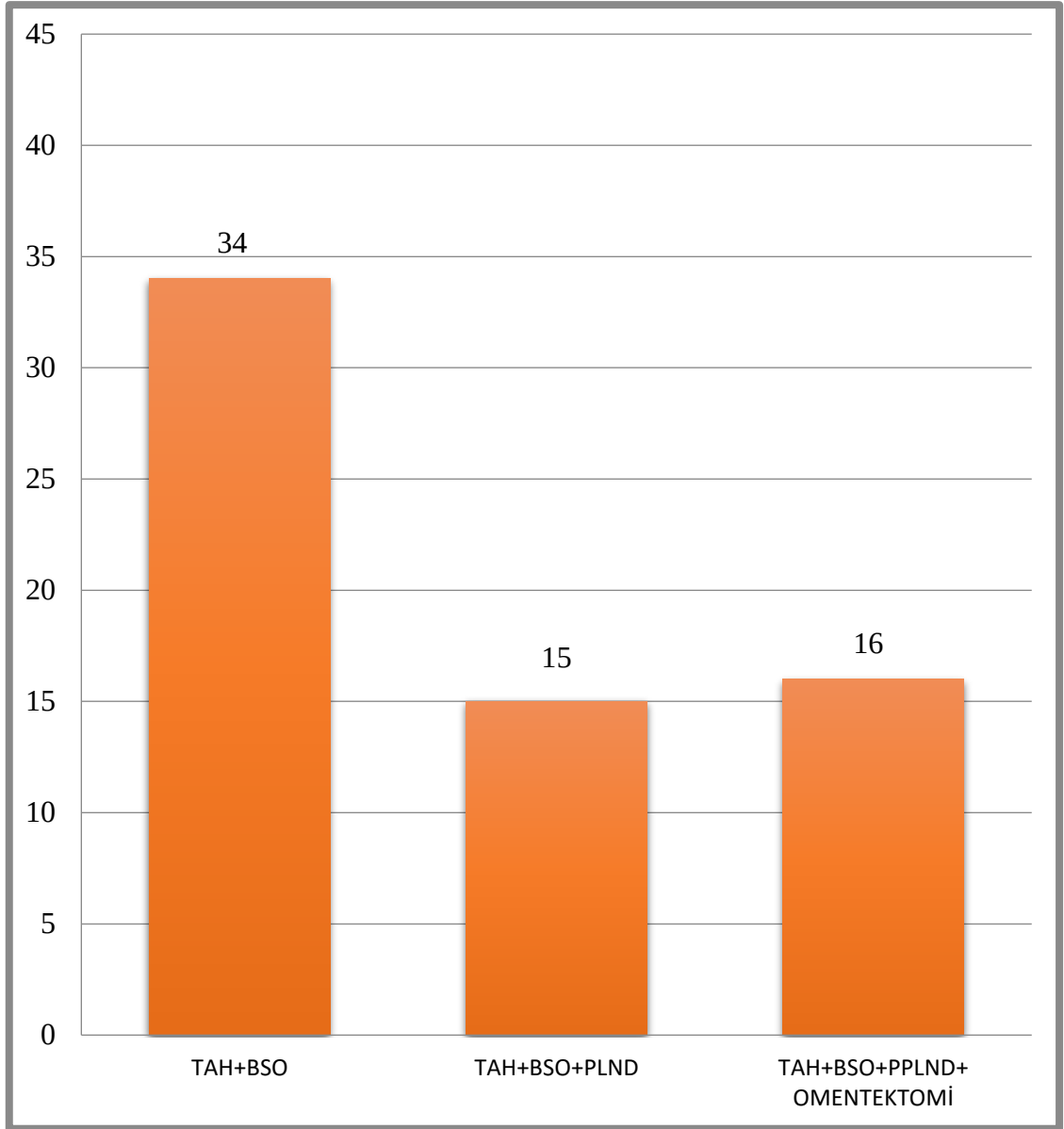
| İmmünohistokimyasal analiz |         | Sayı | %    |
|----------------------------|---------|------|------|
| Östrojen                   | Pozitif | 61   | 93,8 |
| Progesteron                | Pozitif | 54   | 83,1 |
| Vimentin                   | Pozitif | 48   | 73,8 |
| CEA                        | Pozitif | 38   | 58,5 |
| P53                        | Pozitif | 43   | 66,2 |

Hastalara patoloji tarafından yapılan immünohistokimyasal analizde; östrojen reseptörü pozitif olan hasta sayısı 61 (% 93,8), progesteron reseptörü pozitif olan hasta sayısı 54 (% 83,1), vimentin pozitif olan hasta sayısı 48 (% 73,8), CEA pozitif olan hasta sayısı 38 (% 58,5) ve p53 düzeyi pozitif olan hasta sayısı ise 43 (% 66,2) olarak saptandı.



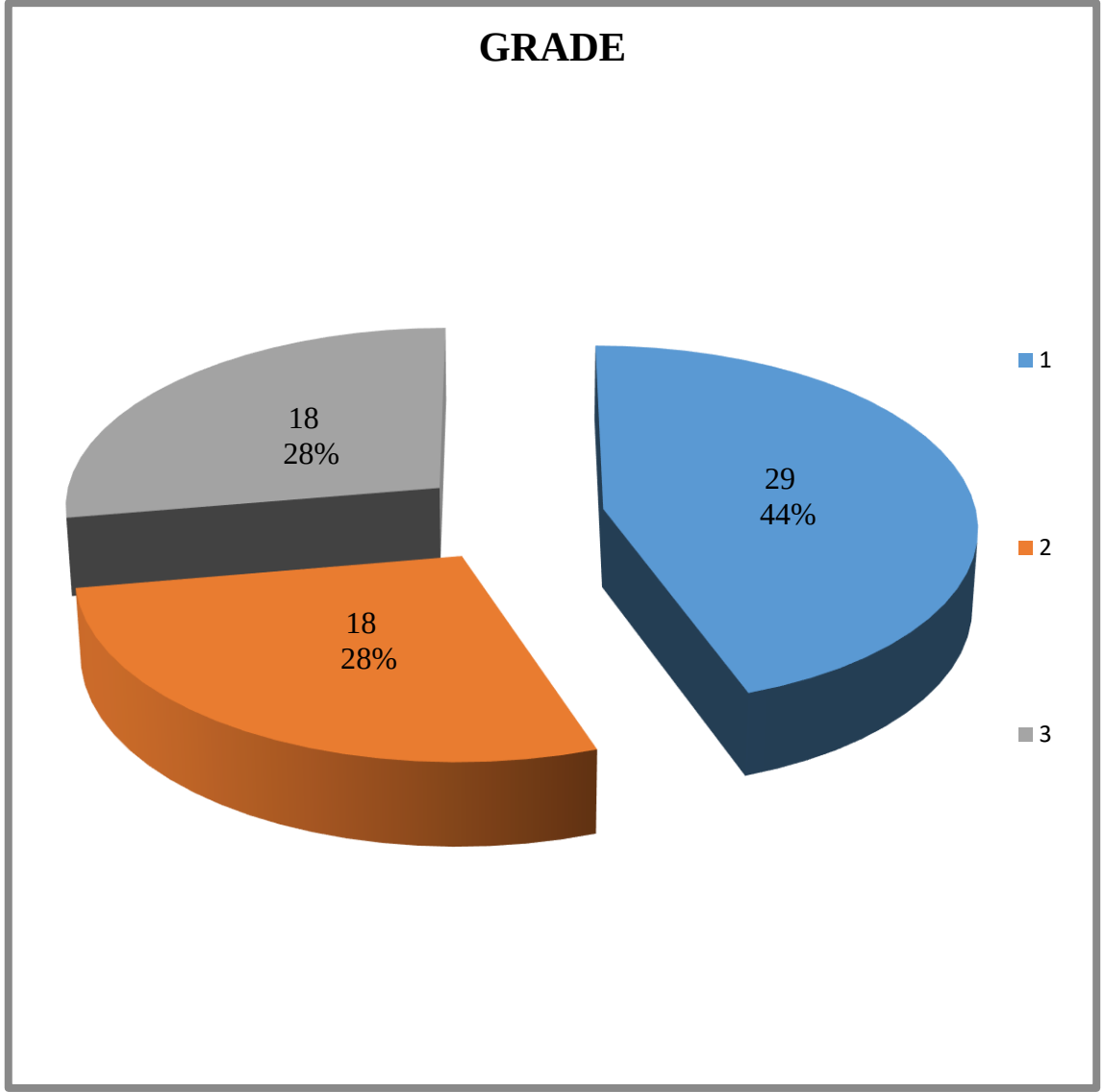
**Şekil 4.4: Hastaların Başvuru Şikayet Oranları**

Hastalar tarafımıza başvuru şikayetlerine baktığımızda; hastaların 51'i (% 78) postmenopozal kanama, 14'ü (% 22) ise menometroraji şikayeti ile kliniğimize başvurdu.



**Şekil 4.5: Cerrahi Prosedür**

Hastaların 34'üne (% 52,3) total abdominal histerektomi + bilateral salphingooferektomi, 15'ine (% 23,1) total abdominal histerektomi + bilateral salphingooferektomi + bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ve 16'sına (% 24,6) ise total abdominal histerektomi + bilateral salphingooferektomi + bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu + omentektomi işlemi yapıldı. Ayrıca 2 hastaya da sentinel lenf nodu örnekleme yapıldı.



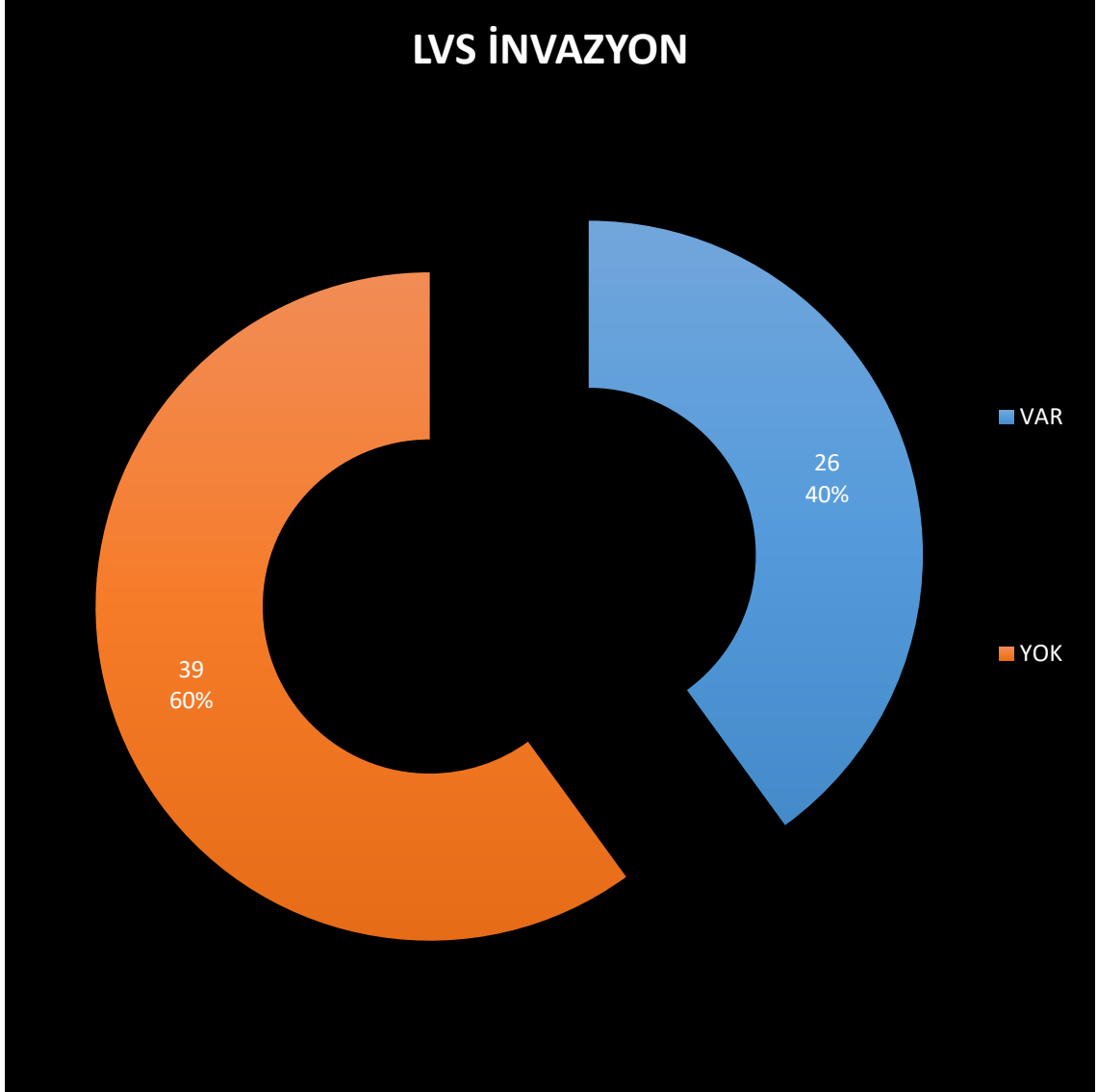
**Şekil 4.6: Patoloji Sonuçlarına Göre Grade Düzeyi**

Operasyon sonrası hastaların patoloji sonuçlarını değerlendirdiğimizde:

Grade 1: 29 hasta (% 44)

Grade 2: 18 hasta (% 18)

Grade 3: 18 hasta (% 18) olarak tespit edildi.



**Şekil 4.7: Patoloji Sonuçlarına Göre Lenfovasküler İnvazyon Düzeyi**

Operasyon sonrası hastaların patoloji sonuçlarını değerlendirdiğimizde lenfovasküler invazyon görülen hasta sayısı 26 (% 40), lenfovasküler invazyon görülmeyen hasta sayısı ise 39 (% 60) olarak tespit edildi.

**Tablo 4.4: Patoloji Sonuçlarına Göre Lenf Nodu Sayıları**

| FAKTÖR               | Ortalama | En az | En fazla | Standart sapma |
|----------------------|----------|-------|----------|----------------|
| Pelvik lenf nodu     | 25,52    | 2     | 41       | 10,68          |
| Paraaortik lenf nodu | 14,88    | 2     | 19       | 4,01           |

Operasyonda pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların patoloji sonuçlarına baktığımızda pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 31 hastada ortalama lenf nodu sayısı  $25,52 \pm 10,68$ , en az çıkarılan lenf nodu sayısı 2 ve en fazla çıkarılan lenf nodu sayısı ise 41 olarak tespit edilmiştir. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan 16 hastada ortalama lenf nodu sayısı  $14,88 \pm 4,01$ , en az çıkarılan lenf nodu sayısı 2 ve en fazla çıkarılan lenf nodu sayısı ise 19 olarak tespit edildi.

**Tablo 4.5: Operasyon Öncesi Tümör Marker Düzeyleri**

| Tümör marker | Ortalama | En az | En fazla | Standart sapma |
|--------------|----------|-------|----------|----------------|
| CA 125       | 31,3     | 3,5   | 122,1    | 27,8           |
| CA 19-9      | 35,1     | 1     | 515,7    | 70,13          |

Hastalara operasyon öncesi baktığımız tümör marker düzeylerini değerlendirdiğimizde serum CA 125 düzeyi ortalama  $31,3 \pm 27,8$  U/mL, en az 3,5 U/mL ve en fazla ise 122,1 U/mL; serum CA 19-9 düzeyi ortalama  $35,1 \pm 70,13$  U/mL, en az 1 U/mL ve en fazla ise 515,7 U/mL olarak ölçülmüştür.

**Tablo 4.6: Endometriyal Kalınlık ve Tümör Boyutu Ölçümleri**

| Histopatolojik bulgu       | Ortalama | En az | En fazla | Standart sapma |
|----------------------------|----------|-------|----------|----------------|
| Endometriyal kalınlık (mm) | 15,9     | 5     | 35       | 7,55           |
| Tümör boyutu (mm)          | 43,2     | 10    | 100      | 21,5           |

Operasyon öncesi hastalara transvajinal USG ile endometriyal kalınlık ölçümü yapıldı. Ortalama endometriyal kalınlık  $15,9 \pm 7,55$  mm, en az 5 mm ve en fazla ise 35 mm olarak ölçüldü. Tümör boyutu için patoloji raporlarına baktığımızda ortalama tümör boyutu  $43,2 \pm 21,5$  mm, en az 10 mm ve en fazla ise 100 mm olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 4.7: Nihai Patolojiye Göre Frozen, TVS ve MRI'n Genel Doğruluk Oranı**  
**1**

| Yöntem         | Myometriyal invazyon derinliği (%) |       |       |        | Genel Doğruluk Oranı (%) |
|----------------|------------------------------------|-------|-------|--------|--------------------------|
|                | 0-25                               | 26-50 | 51-75 | 76-100 |                          |
| Nihai patoloji | 27                                 | 17    | 7     | 14     | 100                      |
| TVS            | 21                                 | 9     | 5     | 7      | 64,6                     |
| MRI            | 15                                 | 7     | 6     | 8      | 55,3                     |
| Frozen         | 24                                 | 13    | 4     | 7      | 73,8                     |

Hastalar myometriyal invazyon derinliği için % 0-25, % 26-50, % 51-75 ve % 76-100 olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı. Nihai patoloji raporuna göre myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan hasta sayısı 27, % 26-50 olan hasta sayısı 17, % 51-75 olan hasta sayısı 7 ve % 76-100 olan hasta sayısı ise 14 idi. TVS kayıtlarına göre nihai patoloji raporu baz alındığında myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 21, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 9, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 5 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 7 idi. Benzer şekilde MRI raporlarına baktığımızda nihai patoloji raporu baz alındığında myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 15, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 7, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 6 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 8 idi. Frozen sonuçları için aynı yöntemi kullandığımızda myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 24, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 13, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 4 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 7 idi. Bu sonuçlar doğrultusunda TVS, MRI ve frozen için genel doğruluk oranı hesaplandığında sırasıyla % 64,6, % 55,3 ve % 73,8 olarak tespit edildi.



**Tablo 4.8: Nihai Patolojiye Göre Frozen, TVS ve MRI'n Genel Doğruluk Oranı**  
2

| Yöntem         | Myometriyal invazyon derinliği (%) |       |        | Genel Doğruluk Oranı (%) |
|----------------|------------------------------------|-------|--------|--------------------------|
|                | 0-33                               | 34-66 | 67-100 |                          |
| Nihai patoloji | 27                                 | 17    | 7      | 100                      |
| TVS            | 21                                 | 9     | 5      | 64,6                     |
| MRI            | 15                                 | 7     | 6      | 55,3                     |
| Frozen         | 24                                 | 13    | 4      | 73,8                     |

Hastalar myometriyal invazyon derinliği için % 0-33, % 34-66 ve % 67-100 olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Nihai patoloji raporuna göre myometriyal invazyon derinliği % 0-33 olan hasta sayısı 33, % 34-66 olan hasta sayısı 16 ve % 67-100 olan hasta sayısı ise 16 idi. TVS kayıtlarına göre nihai patoloji raporu baz alındığında myometriyal invazyon derinliği % 0-33 olan ortak hasta sayısı 26, % 34-66 olan ortak hasta sayısı 9 ve % 67-100 olan ortak hasta sayısı ise 12 idi. Benzer şekilde MRI raporlarına baktığımızda nihai patoloji raporu baz alındığında myometriyal invazyon derinliği % 0-33 olan ortak hasta sayısı 19, % 34-66 olan ortak hasta sayısı 11 ve % 67-100 olan ortak hasta sayısı ise 12 idi. Frozen sonuçları için aynı yöntemi kullandığımızda myometriyal invazyon derinliği % 0-33 olan ortak hasta sayısı 30, % 34-66 olan ortak hasta sayısı 10 ve % 67-100 olan ortak hasta sayısı ise 14 idi. Bu sonuçlar doğrultusunda TVS, MRI ve frozen için genel doğruluk oranı hesaplandığında sırasıyla % 72,3, % 55,3 ve % 83 olarak tespit edildi.

**Tablo 4.9: Grade ile Yapılan Cerrahi Prosedürün Karşılaştırması**

|       |   |             | OPERASYON |                  |                   | TOTAL |
|-------|---|-------------|-----------|------------------|-------------------|-------|
|       |   |             | TAH + BSO | TAH + BSO + PLND | TAH + BSO + PPLND |       |
| GRADE | 1 | Sayı        | 21        | 7                | 1                 | 29    |
|       |   | % Grade     | 72,4      | 24,1             | 3,4               | 100   |
|       |   | % Operasyon | 61,7      | 46,6             | 6,3               | 44,6  |
|       | 2 | Sayı        | 8         | 7                | 3                 | 18    |
|       |   | % Grade     | 44,4      | 38,9             | 16,7              | 100   |
|       |   | % Operasyon | 23,5      | 46,6             | 18,7              | 27,7  |
|       | 3 | Sayı        | 5         | 1                | 12                | 18    |
|       |   | % Grade     | 27,8      | 5,6              | 66,7              | 100   |
|       |   | % Operasyon | 14,8      | 6,6              | 75                | 27,7  |
| TOTAL |   | Sayı        | 34        | 15               | 16                | 65    |
|       |   | % Grade     | 52,3      | 23,1             | 24,6              | 100   |
|       |   | % Operasyon | 100       | 100              | 100               | 100   |

Endometriyum kanseri nedeniyle opere edilen 65 hastanın 34'üne TAH+BSO yapıldı, bunların 21'i grade 1, 8'i grade 2 ve geri kalan 5'i ise grade 3 idi. TAH+BSO+PLND yapılan 15 hastanın 7'si grade 1, 7'si grade 2 ve geri kalan 1'i ise grade 3 idi. TAH+BSO+PPLND yapılan 16 hastanın 12'si grade 3 iken sadece 1 hastada grade 1 izlendi.

**Tablo 4.10: P53, CEA ve LVSİ'nin Grade ile İlişkisi**

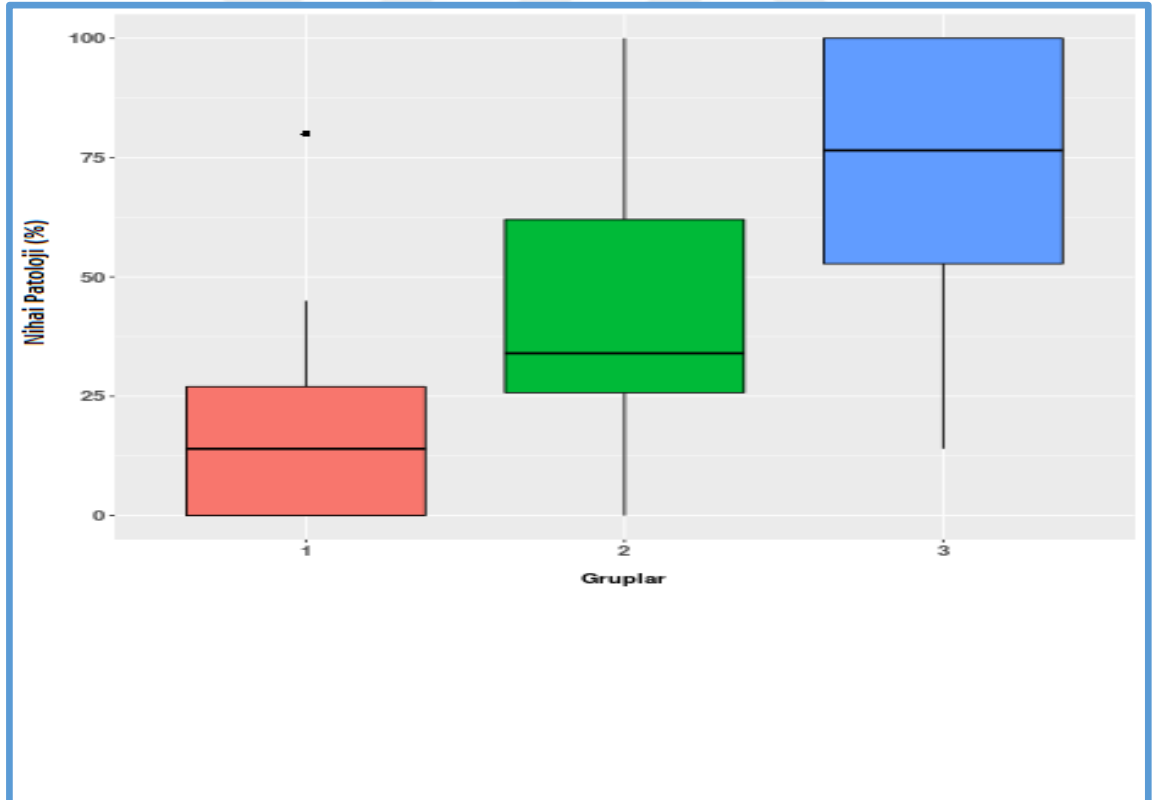
|      |     | GRADE |    |    | p-değeri |
|------|-----|-------|----|----|----------|
|      |     | 1     | 2  | 3  |          |
| P53  | Var | 14    | 11 | 18 | < 0,001  |
|      | Yok | 15    | 7  | 0  |          |
| CEA  | Var | 12    | 12 | 14 | < 0,034  |
|      | Yok | 17    | 6  | 4  |          |
| LVSİ | Var | 3     | 8  | 15 | < 0,001  |
|      | Yok | 26    | 10 | 3  |          |

Grade ile p53, CEA ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki incelendiğinde; grade 1 olan 29 hastanın 15'inde p53 negatif, 14 hastada ise pozitif gelmiştir. Grade 3 olan 18 hastaya p53 açısından baktığımızda bütün hastalarda sonuç pozitif gelmiştir. Benzer şekilde CEA incelendiğinde grade 1 olan 29 hastanın 17'sinde CEA negatif, 12 hastada ise pozitif gelmiştir. Grade 3 olan 18 hastanın 14'ünde CEA pozitif gelirken sadece 4 hastada negatif sonuçlanmıştır. Patoloji sonuçlarını incelediğimizde grade 1 olan hastaların 26'sında LVSİ negatif izlenirken sadece 3 hastada LVSİ pozitif tespit edilmiştir. Grade 3 olan hastalar LVSİ açısından değerlendirildiğinde ise 15 hastada LVSİ pozitif gelirken sadece 3 hastada negatif izlenmiştir.

**Tablo 4.11: LVSİ ile CA 125 Arasındaki İlişki**

|                   | LVSİ  |       | p-değeri |
|-------------------|-------|-------|----------|
|                   | VAR   | YOK   |          |
| CA-125 Ortalaması | 42.67 | 26.55 | < 0,001  |

LVSİ ile CA 125 arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; LVSİ izlenen hastalardaki CA 125 ortalaması 42,67 U/mL iken, LVSİ izlenmeyen hastalarda ise bu değer 26,55 U/mL tespit edilmiştir.



**Şekil 4.8: Grade ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki**

**Tablo 4.12: Grade ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki**

| Değişkenler                                       | Grade grupları           |                         |               | p-değeri |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------|----------|
|                                                   | 1                        | 2                       | 3             |          |
| Myometriyal İnvazyon (Ortanca (Minimum-maksimum)) | 14 <sup>a,b</sup> (0-80) | 34 <sup>b</sup> (0-100) | 76,5 (14-100) | < 0,001  |
| a: 2'ye göre farklıdır, b: 3'e göre farklıdır.    |                          |                         |               |          |

Grade ile myometriyal invazyon arasındaki ilişkiye baktığımızda grade 1 olan hastalarda myometriyal invazyon için ortanca değerin 14 olduğu, grade 2 olan hastalarda bu oranın 34 ve grade 3 olan hastalarda ise 76,5 olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 4.13: P53 ve CEA'nın Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi**

|     |                |                  | Myometriyal İnvazyon | p-değeri |
|-----|----------------|------------------|----------------------|----------|
| P53 | <b>POZİTİF</b> | Median değer     | 45                   | < 0,001  |
|     |                | Minimum-Maksimun | 0-100                |          |
|     | <b>NEGATİF</b> | Median değer     | 8                    |          |
|     |                | Minimum-Maksimun | 0-45                 |          |
| CEA | <b>POZİTİF</b> | Median değer     | 41                   | < 0,007  |
|     |                | Minimum-Maksimun | 0-100                |          |
|     | <b>NEGATİF</b> | Median değer     | 16                   |          |
|     |                | Minimum-Maksimun | 0-100                |          |

Myometriyal invazyon ile p53 ve CEA arasındaki ilişkiyi karşılaştığımızda P53'de median değer 45 olduğu; CEA için de median değer 41 olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.14: Ki-67 Proliferasyon İndeksi ile Myometriyal İnvazyon Arasındaki İlişki**

| Değişken çiftleri                                | İlişki katsayısı | p-değeri |
|--------------------------------------------------|------------------|----------|
| Myometriyal İnvazyon-Ki-67 Proliferasyon İndeksi | 0,7              | 0,001    |

Myometriyal invazyonun, Ki-67 Proliferasyon İndeksi ile olan ilişkisine baktığımızda Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu olgularda myometriyal invazyonun fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca myometriyal invazyonu < % 50 olan hastalarda Ki-67 için median değer  $15 \pm 26,8$  iken, > % 50 olanlar da ise bu değer  $70 \pm 17,9$  olarak tespit edildi.

**Tablo 4.15: CA 125 ve CA 19-9'un Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi**

| Değişken çiftleri            | İlişki katsayısı | p-değeri |
|------------------------------|------------------|----------|
| Myometriyal İnvazyon-CA 125  | 0,414            | 0,001    |
| Myometriyal İnvazyon-CA 19-9 | 0,155            | 0,217    |

Myometriyal invazyonun CA 125 ve CA 19-9 ile olan ilişkisine baktığımızda CA 125 değerinin yüksek olmasıyla myometriyal invazyonu arasında doğru ilişkinin mevcut olduğu, fakat CA 19-9 için böyle bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.

**Tablo 4.16: Tümör Çapı'nın Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi**

|            |         | Myometriyal invazyon |      | p-değeri |
|------------|---------|----------------------|------|----------|
|            |         | < % 50               | ≥ 50 |          |
| Tümör çapı | < 20 mm | 13                   | 0    | 0,006    |
|            | ≥ 20 mm | 31                   | 21   |          |

Tümör çapı < 20 mm alındığında < %50 myometriyal invazyon olan hasta sayısı 13 iken; ≥ % 50 myometriyal invazyonu olan hiçbir hastanın olmadığı görülmüştür. Tümör çapı ≥ 20 mm alındığında ise ≥ % 50 myometriyal invazyonu olan hasta sayısının 21 olduğu görülmüştür.

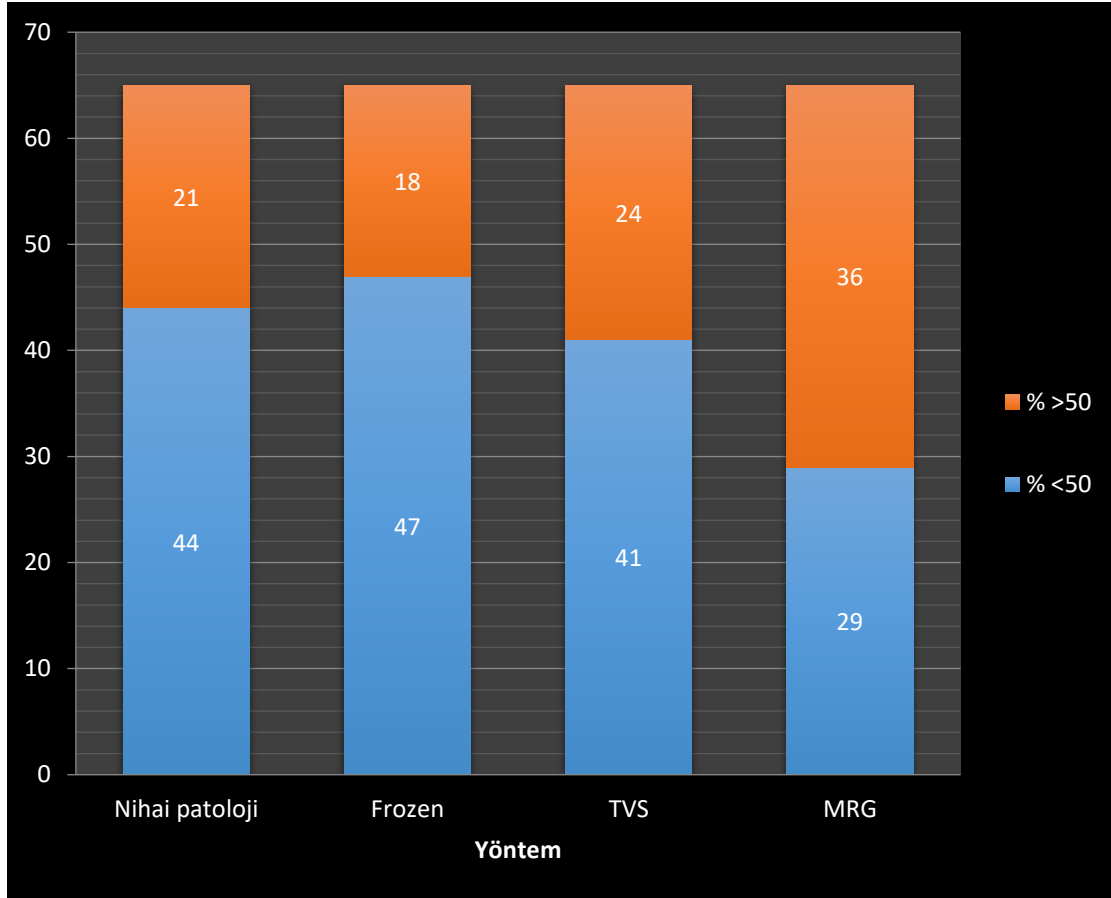
**Tablo 4.17: Lenfovasküler İnvazyonun Myometriyal İnvazyon ile İlişkisi**

|      |     | Myometriyal İnvazyon | p-değeri |
|------|-----|----------------------|----------|
|      |     | Median Değer         |          |
| LVSİ | VAR | 47,83                | 0,001    |
|      | YOK | 23,12                |          |

Lenfovasküler invazyon varlığında myometriyal invazyon oranının yüksek olduğu (median değer 47,83); LVSİ olmadığında ise invazyon oranının daha düşük olduğu (median değer 23,12) tespit edilmiştir.



**Tablo 4.18: Nihai patoloji, Frozen, TVS ve MRI Sonuçlarına Göre Myometriyal Tutulum Düzeyleri**



Preoperatif TVS’de 41 (% 63) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 24 (% 37) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon izlendi. Aynı şekilde preoperatif MRI’da 29 (% 44,6) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 36 (% 55,4) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon izlendi.

İntraoperatif frozen değerlendirilmesinde 47 (% 72,3) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 18 (% 27,7) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon izlendi.

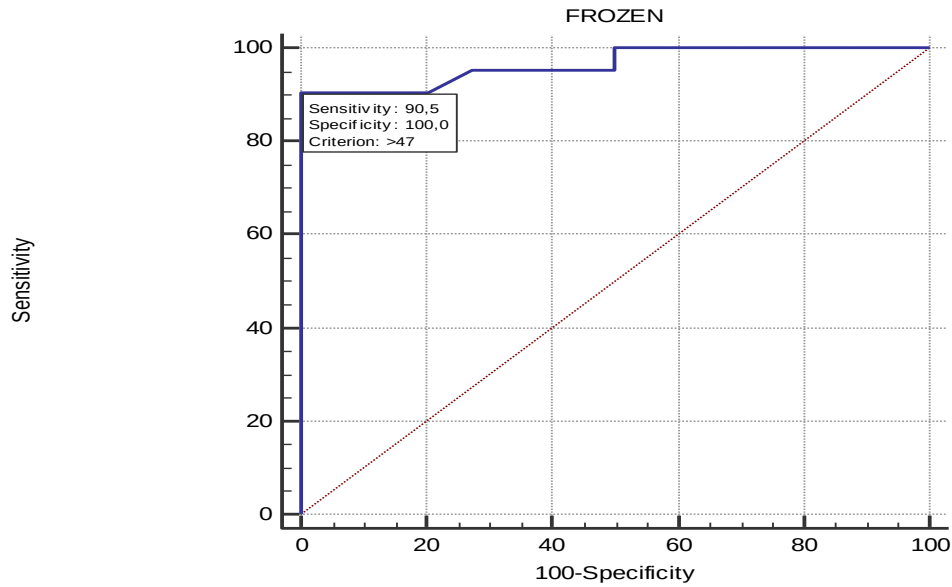
Operasyon sonrası patoloji raporları incelendiğinde 44 (% 67,7) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 21 (% 32,3) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon izlendi.

**Tablo 4.19: Frozen, TVS ve MRI’da Sensitivite, Spesifite, Pozitif-Negatif Prediktif Değer ve Doğruluk Oranları**

|                                | <b>FROZEN</b> | <b>TVS</b>   | <b>MRG</b>   |
|--------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| <b>Sensitivite</b>             | <b>100</b>    | <b>88,64</b> | <b>63,64</b> |
| <b>Spesifite</b>               | <b>85,71</b>  | <b>90,48</b> | <b>95,24</b> |
| <b>Pozitif prediktif değer</b> | <b>93,62</b>  | <b>95,12</b> | <b>96,55</b> |
| <b>Negatif prediktif değer</b> | <b>100</b>    | <b>79,17</b> | <b>55,56</b> |
| <b>Doğruluk</b>                | <b>95,38</b>  | <b>89,23</b> | <b>73,85</b> |

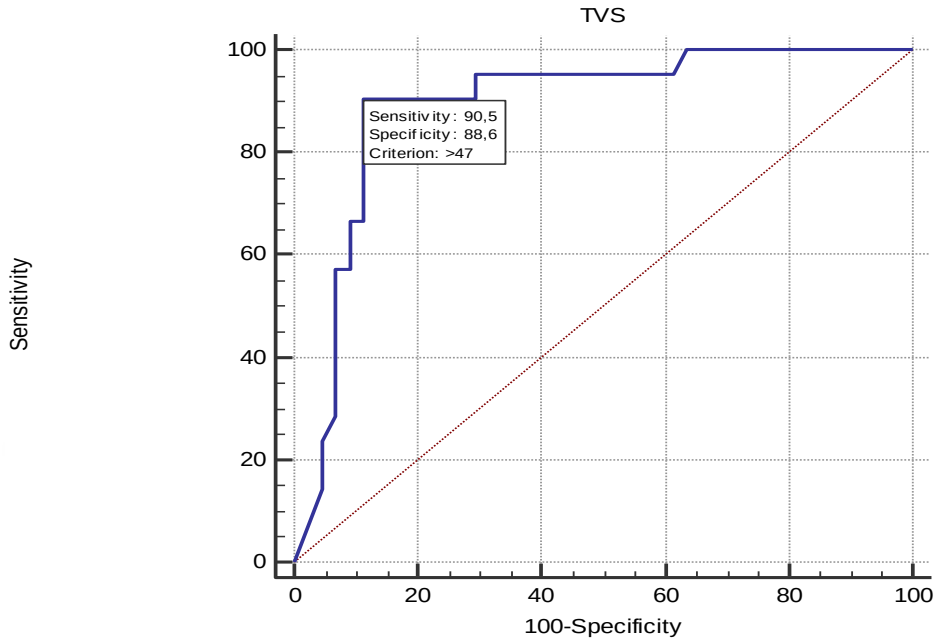
Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Frozen incelemede sensitivite % 100, spesifite % 85,71, pozitif prediktif değer % 93,62, negatif prediktif değer % 100 ve doğruluk oranı % 95,38 olarak tespit edilmiştir.



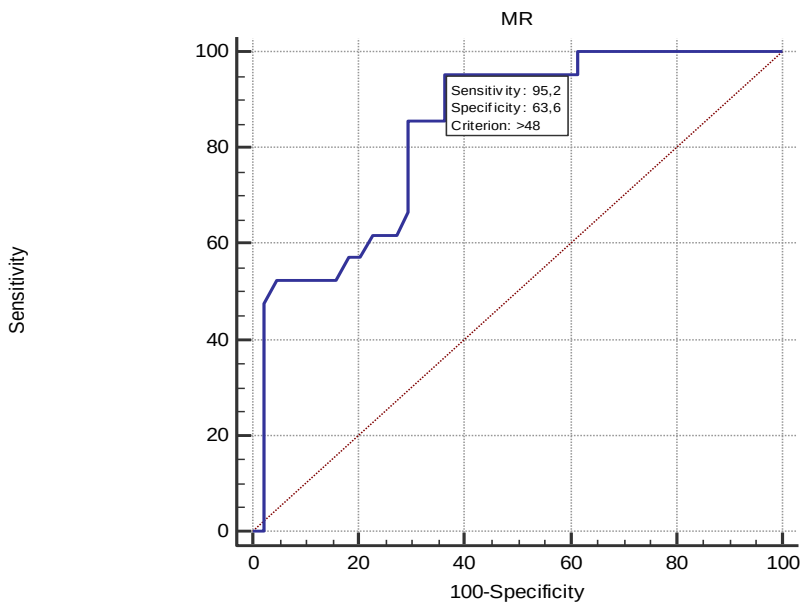
**Şekil 4.9: Frozen için Sensitivite ve Spesifite**

TVS incelemesinde sensitivite % 88,64, spesifite % 90,48, pozitif prediktif değer % 95,12, negatif prediktif değer % 79,17 ve doğruluk oranı % 89,23 olarak tespit edilmiştir.



şekil 4.10: TVS için Sensitivite ve Spesifite

MRI incelemesinde sensitivite % 63,64, spesifite % 95,24, pozitif prediktif değer % 96,55, negatif prediktif değer % 55,56 ve doğruluk oranı % 73,85 olarak tespit edilmiştir.

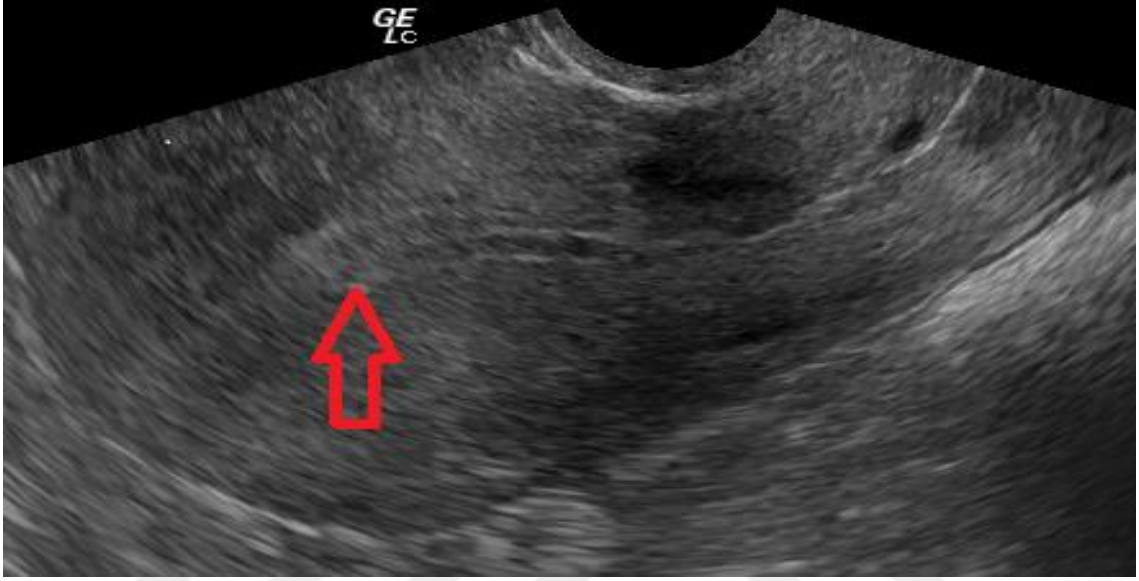


şekil 4.11: MRI için Sensitivite ve Spesifite

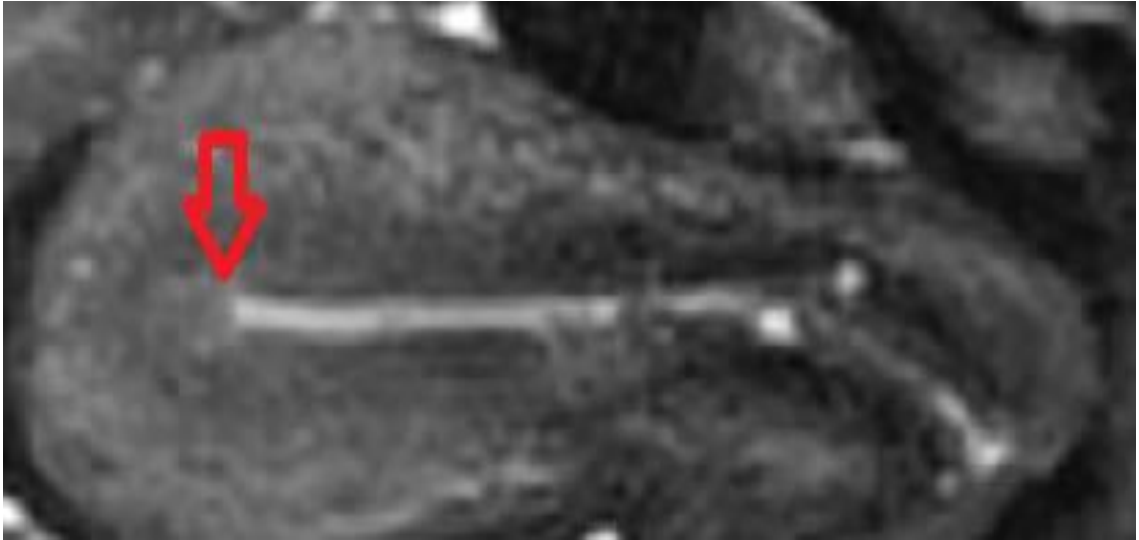
## OLGULARDAN ÖRNEKLER

### OLGU 1

49 yaşında, menometroraji şikayeti ile başvuran ve probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan hastada TVS, MRI ve frozen inceleme görüntüleri aşağıda görülmektedir. Patoloji sonucu grade 1, evre I A, endometrioid karsinom ve tümör daha çok kavitede olup, myometriyumda yüzeysel invazyon izlendi.



Şekil 4.12: TVS’de sagittal kesitte yüzeysel myometriyal invazyon



Şekil 4.13: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte yüzeysel myometriyal invazyon



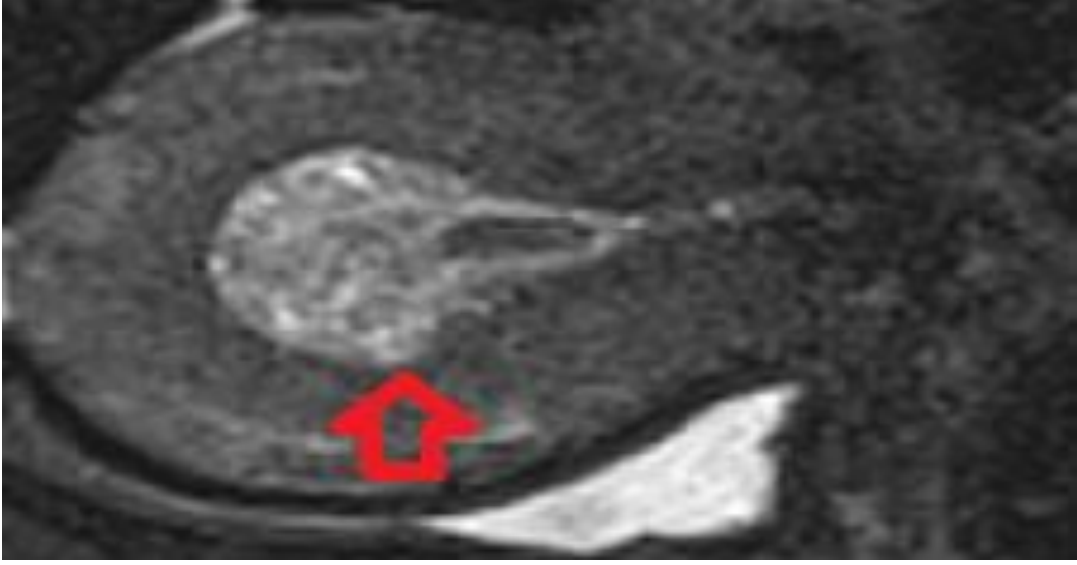
**Şekil 4.14:** Frozen incelemede yüzeysel myometriyal invazyon

#### **OLGU 2**

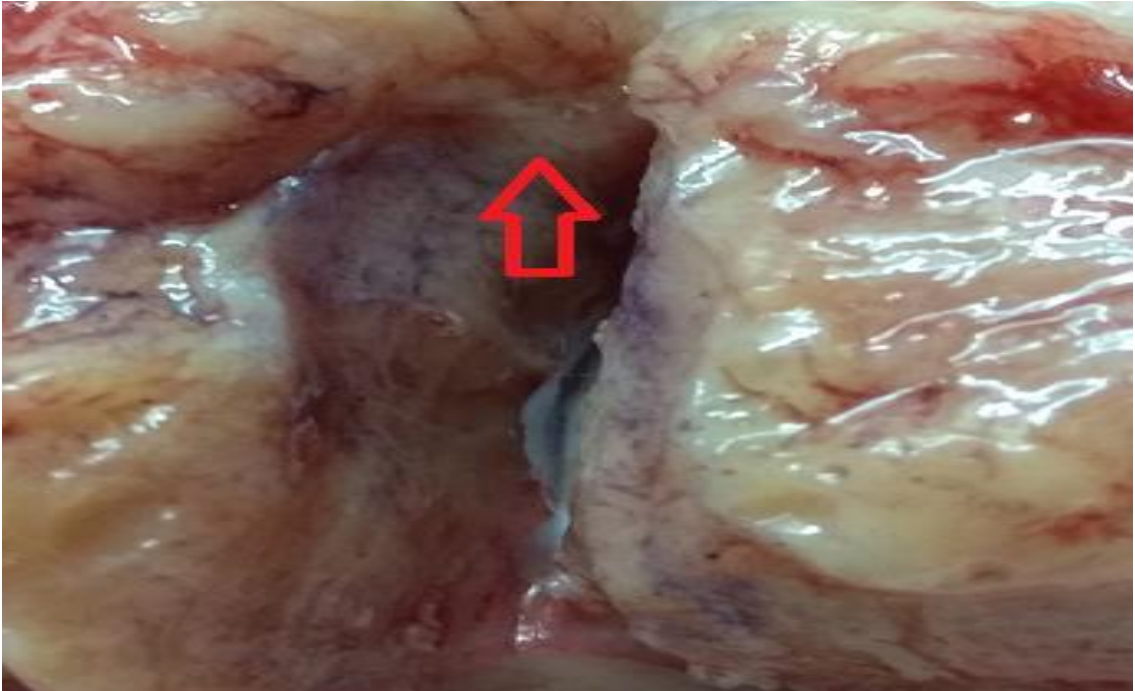
63 yaşında, postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran ve probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan hastada TVS, MRI ve frozen inceleme görüntüleri aşağıda görülmektedir. Patoloji sonucu grade 1, evre I A ve % 16 myometriyal invazyon izlendi.



**Şekil 4.15:** TVS’de sagittal kesitte  $\frac{1}{2}$ ’den az myometriyal invazyon



Şekil 4.16: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte ½’den az myometriyal invazyon

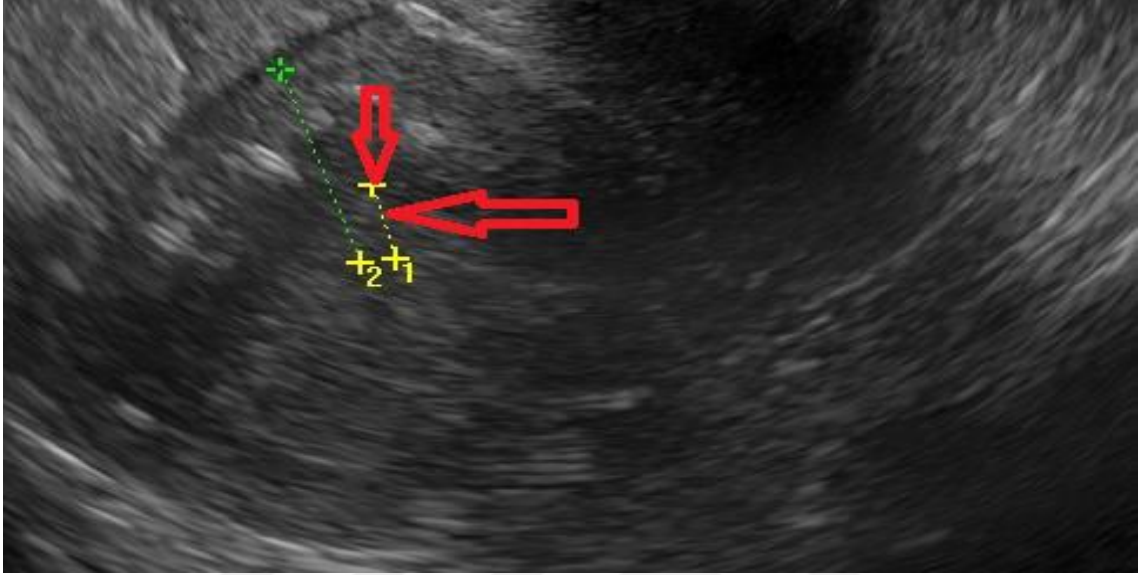


Şekil 4.17: Frozen incelemede ½’den az myometriyal invazyon

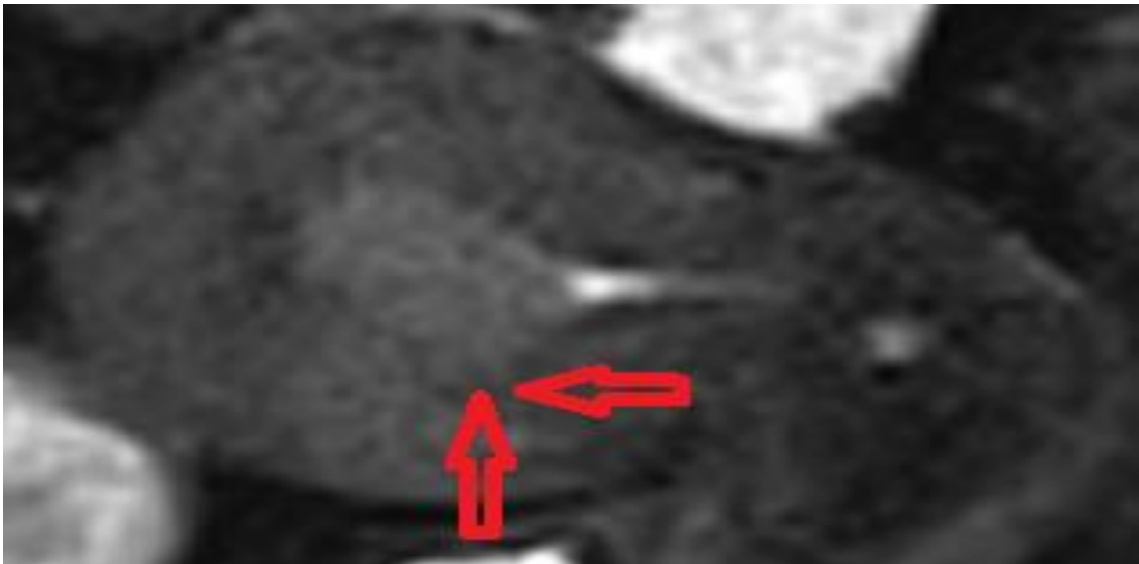


### OLGU 3

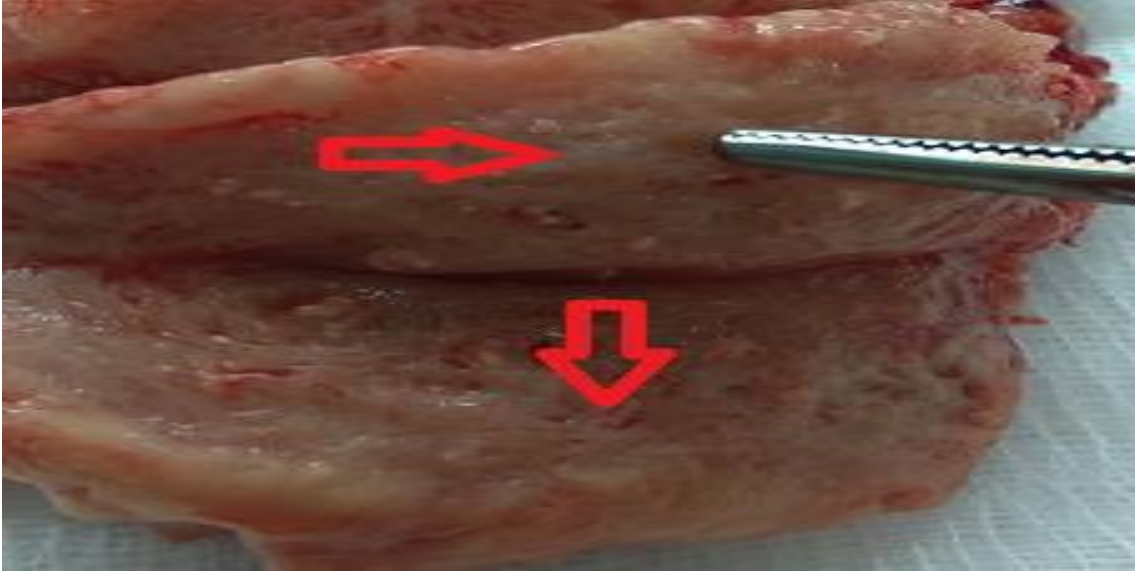
56 yaşında, postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran ve probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan hastada TVS, MRI ve frozen inceleme görüntüleri aşağıda görülmektedir. Patoloji sonucu grade 2, evre I A ve % 33 myometriyal invazyon izlendi.



Şekil 4.18: TVS’de sagittal kesitte  $\frac{1}{2}$ ’den az myometriyal invazyon



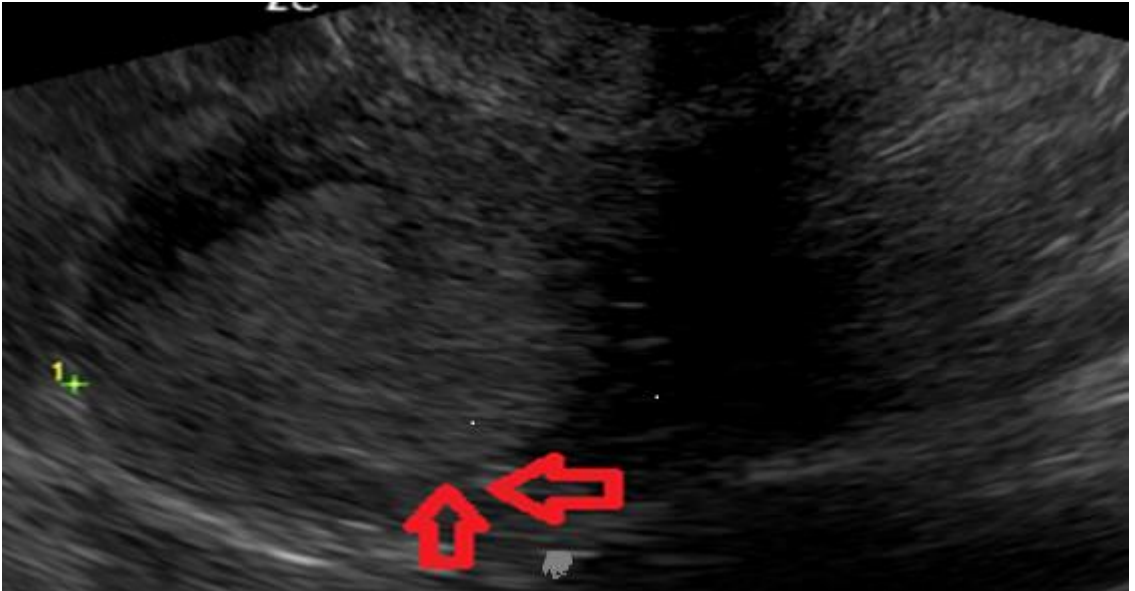
Şekil 4.19: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte  $\frac{1}{2}$ ’den az myometriyal invazyon



**Şekil 4.20:** Frozen incelemede  $\frac{1}{2}$ 'den az myometriyal invazyon

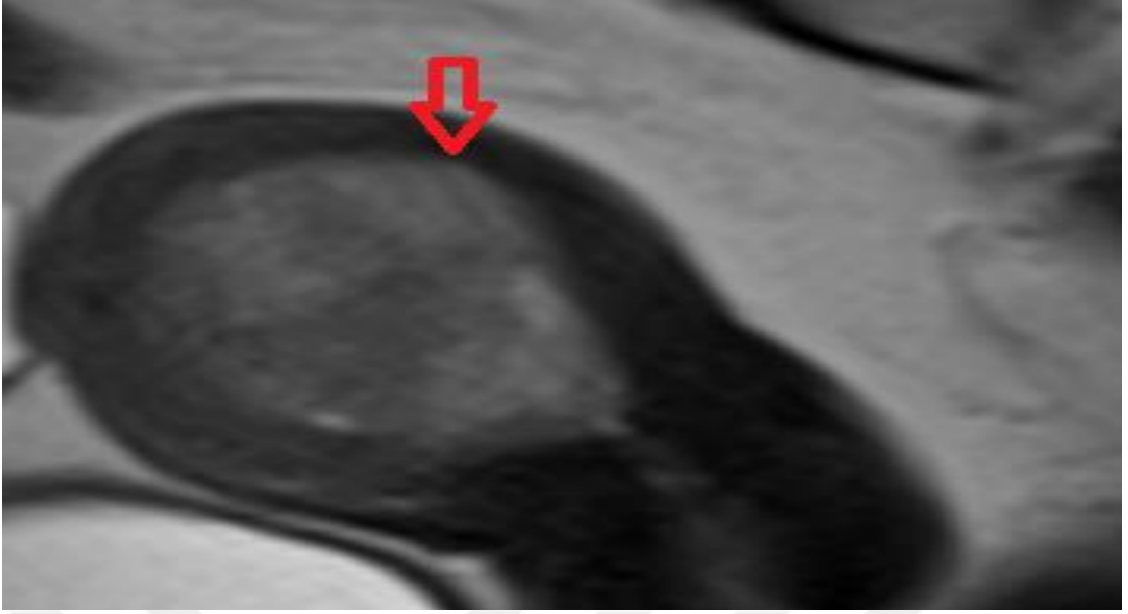
#### **OLGU 4**

44 yaşında, menometroraji şikayeti ile başvuran ve probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan hastada TVS, MRI ve frozen inceleme görüntüleri aşağıda görülmektedir. Patoloji sonucu grade 3, evre I B ve % 75 myometriyal invazyon izlendi.

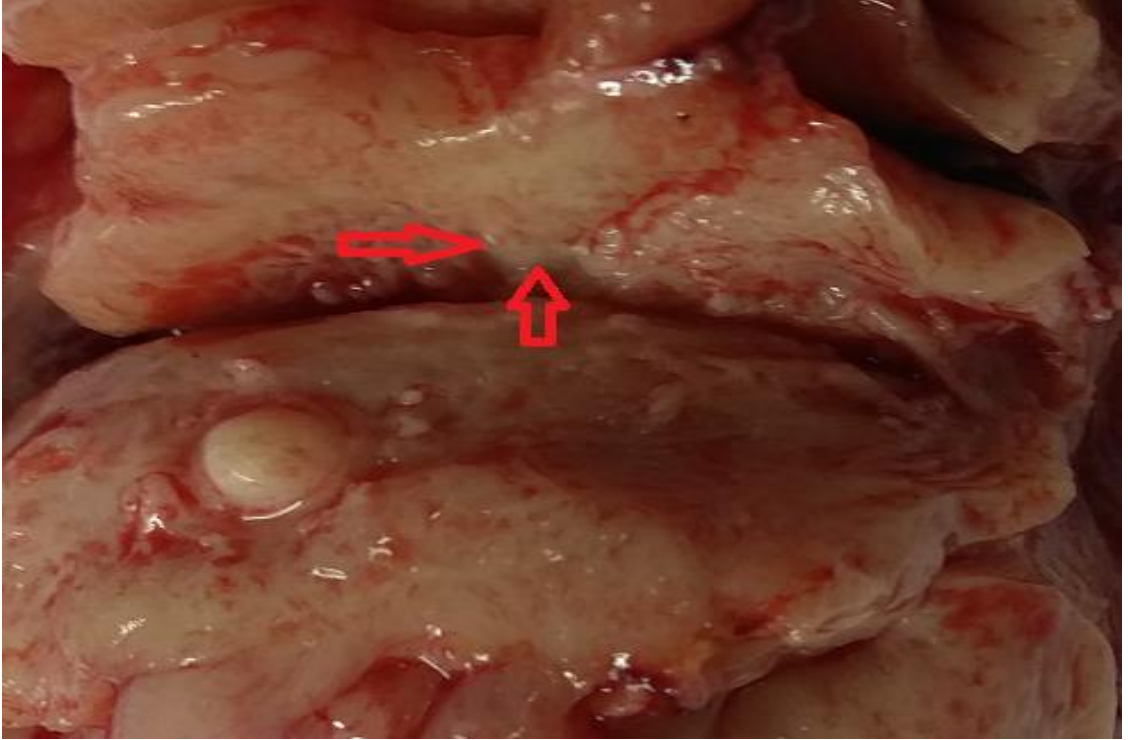


**Şekil 4.21:** TVS'de sagittal kesitte  $\frac{1}{2}$ 'den fazla myometriyal invazyon





Şekil 4.22: MRI’da T2 ağırlıklı sagittal kesitte  $\frac{1}{2}$ ’den fazla myometriyal invazyon



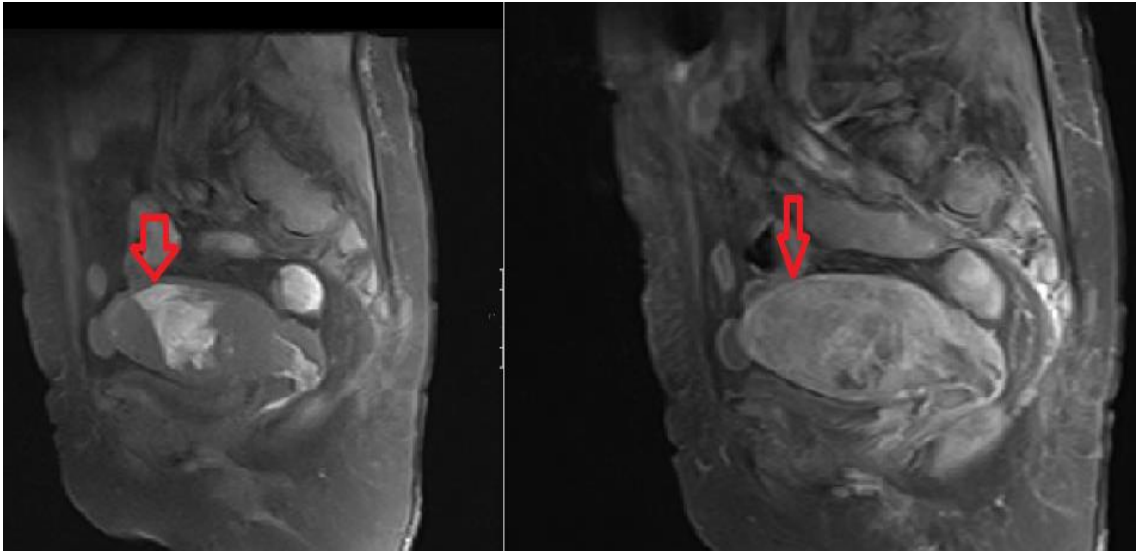
Şekil 4.23: Frozen incelemede  $\frac{1}{2}$ ’den fazla myometriyal invazyon

#### OLGU 5

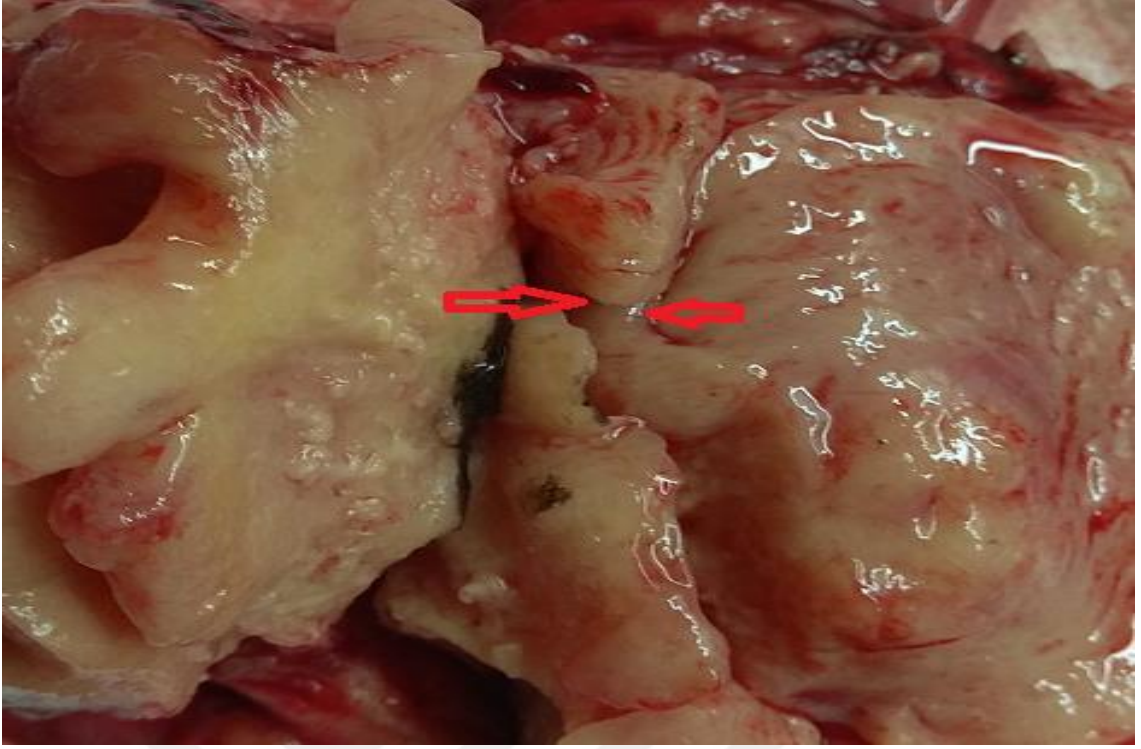
85 yaşında, postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran ve probe küretaj ile endometriyum kanseri tanısı alan hastada TVS, MRI ve frozen inceleme görüntüleri aşağıda görülmektedir. Patoloji sonucu grade 3, evre III A ve serozaya kadar myometriyal invazyon izlendi.



Şekil 4.24: TVS’de sagittal kesitte serozaya kadar myometriyal invazyon



Şekil 4.25: MRI’da T2 ağırlıklı ve T1 postkontrast sagittal kesitte serozaya kadar myometriyal invazyon



**Şekil 4.26:** Frozen incelemede serozaya kadar myometriyal invazyon

## 5. TARTIŞMA

Dünya genelinde 2012 yılında 527.600 kadına endometriyum kanseri teşhisi konulmuştur. Endometriyum kanseri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir; 74 yaşına kadar olan kadınlar için, insidansı 14.7/100.000'dir ve ölüm oranı 2.3/100.000'tür (1). Endometriyum kanserinin en yaygın histolojik tipi olguların % 75-80'ini oluşturan endometrioid adenokanserdir (225). Bu tümörler östrojen tarafından uyarılır, genellikle erken evrede tanı alır ve iyi prognoza sahiptir. Endometriyum kanserinde etkili olan prognostik faktörlere baktığımızda yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometriyal invazyon, LVSİ, istmus-serviks yayılımı, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, intraperitoneal tümör, periton sitolojisi, hormon reseptör yapısı ve onkojen ekspresyonu gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Bu faktörlerin tümör rekkürensi ve sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Myometriyal invazyon önemli bir prognostik faktördür. Tümör myometriyuma > % 50 invaze olduğunda, metastazların lenfatik sisteme fazla olduğu ve buna bağlı olarak da nüks ve uterus dışına yayılım riskinin arttığı bilinmektedir. Boronow RC ve arkadaşlarının (ark.) yaptığı çalışmada myometriyal invazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada myometriyal invazyon saptanmayan hastaların sadece % 1'inde pelvik lenf nodu metastazı mevcutken, dış üçte bir myometriyal invazyonu olan hastaların ise % 25'inde pelvik ve % 17'sinde paraaortik lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (253). Yapılan başka bir çalışmada ise, myometriyal invazyonun yüzeyel, tümör grade 3 olan hastalarda lenf nodu metastaz riskinin % 9, myometriyal invazyonun > % 50 grade 3 olan hastalarda ise % 34 olduğu belirtilmiştir (254). Myometriyal invazyon derinliğinin 1/2'den fazla olması hematogen nüksün en güçlü öngörücü faktörüdür. Myometriyal invazyon derinliğinin artışı, aynı zamanda sağ kalımın da azalması anlamına gelmektedir. Genel olarak invazyon olmayan veya yüzeyel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağ kalım oranı % 80-90 iken, derin myometriyal invazyonlu tümörlerde bu oran % 60'tır (255).

Endometriyum kanserinde, myometriyal invazyon derinliğine göre cerrahi ve medikal tedavi şekli farklı olmaktadır. Myometriyal invazyon oranının tespiti, intraoperatif olarak çıkarılan uterusun kesit yüzeylerinin makroskopik olarak değerlendirilip, tümörün olduğu yerden kesit alınarak frozen inceleme ile yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin şekli frozen inceleme sonucuna göre şekillenmektedir. Preop dönemde myometriyal invazyon derinliği değerlendirilmeden intraoperatif dönemde

frozen sonucu ile yapılacak olan operasyonun genişletilmesi, gerek cerrahi ekip gerek hasta için önemli bir eksiklik oluşturmaktadır. Çünkü myometriyal invazyon derinliği > % 50 olduğunda, daha geniş lenf nodu diseksiyonu yapılarak operasyon süresi uzayabilmektedir. Bu tezimizde de operasyondan önce yapılan TVS ve MRI yöntemleri ile myometriyal invazyon derinliği tespit edilmeye çalışılmış olup, nihai patoloji sonucu ile karşılaştırılmıştır. Tümörün kesin myometriyal invazyon derinliği, operasyondan sonra bakılan nihai histopatolojik inceleme ile tespit edilmektedir. Hastaya uygulanan cerrahi tedavi, hastanın devamında göreceği optimal tedavi faydalılığını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalara uygulanan cerrahi tedavinin şeklinin, hastanın devamında alacağı radyoterapinin etkinliği üzerinde etkili olduğu görülmüştür (2). Bu nedenle, endometriyum kanserli olgularda myometriyal invazyonun operasyon öncesi noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, yapılacak olan cerrahi ve medikal tedavinin doğru planlanması açısından önem kazanmaktadır.

Endometriyum kanseri genellikle postmenopozal dönemde görülür ve tanıdaki ortalama yaş 62'dir. Hastaların yaklaşık % 12'si 50 yaşın altındadır (188). Mevcut çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı  $60,75 \pm 12,28$  idi. Endometriyum kanseri için kronik anovulasyon, erken menarş, geç menopoz ve nulliparite gibi risk faktörleri vardır. Erken menarş, geç menopoz ve nulliparite hastalığın rölatif riskini 1,5-3 kat arttırmaktadır (188,189). Çalışmamızda ise ortalama menarş ve menopoz yaşı sırasıyla  $12,08 \pm 1,36$  ve  $50,85 \pm 4,20$  idi. 8 hastamız ise nullipar idi. ABD'de yapılan bir çalışmada, 1995 ile 2013 yılları arasında izlenen 47.557 kadından,  $BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$  olanlarda endometriyal karsinom riskinin,  $BMI < 25 \text{ kg / m}^2$  olanlara göre 1,88 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (142). Çalışmamızdaki hastaların vücut kitle indeksleri ortalama  $32,04 \pm 6,12$  olarak hesaplandı. Bu değerin class I obezite sınıflamasına denk geldiği görüldü. Yapılan başka bir çalışmada ise endometriyum kanseri için class I obezitenin odds oranının 2,5 olduğu tespit edilmiştir (143). Diyabetes mellituslu hastalarda endometriyum kanseri riskinin normale göre yaklaşık 2,5-3,4 kat arttığını saptayan çalışmalar vardır (191). Kan basınçları 140/90 mmHg'nın üzerinde olan obez hastalarda endometriyum kanseri gelişme riski de yaklaşık 3,5 kat artmıştır (192). Çalışmamızda ise hastaların % 50,8'inde tip II DM, % 69,2'sinde hipertansiyon ve % 40'ında ise hem DM hem de hipertansiyon izlendi. Tabi DM ve hipertansiyon oranlarının bu derece yüksek olması, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması göz önüne alındığında mevcut ortalamaların buna bağlı olabileceği de akılda

bulundurulmalıdır. Bütün demografik değerler göz önüne alındığında, literatürdeki endometriyum kanserli çalışmalardaki verilerle genel anlamda örtüştüğü görülmektedir.

Klinisyen veya hastanın ihmali olmadığı sürece, endometriyum kanseri klinik olarak genellikle erken semptom verdiğinden dolayı çoğu olgu erken evrede tanı alır (1,3). Yaptığımız çalışmada da bunu görmekteyiz. Olguların operasyon sonrası FIGO evrelemesine göre dağılımına baktığımızda; Evre I A: 42 (% 64,6), Evre I B: 8 (% 12,3), Evre II: 4 (% 6,2), Evre III A: 7 (% 10,8), Evre III B: 1 (% 1,5), Evre III C1: 1 (% 1,5), Evre III C2: 2 (% 3,1) hasta olduğu tespit edildi. Çalışmadaki veriler literatürle karşılaştırıldığında büyük ölçüde uyumlu olduğu, çoğu olguda erken evrede tanı konulduğu görüldü.

Endometriyum kanseri için önemli bir prognostik faktör olan histolojik grade, aynı zamanda endometriyum kanseri için diğer önemli prognostik faktörler olan myometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu için de belirleyici bir etkidir. Alcazar JL ve ark.'larının 169 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; 120 hastada grade 1, 37 hastada grade 2 ve 12 hastada ise grade 3 görülmüştür. Hastaların 125'inde myometriyal invazyon derinliği  $< \% 50$  ve geri kalan 44 hastada ise  $\geq \% 50$  tespit edilmiştir (328). Barbara AF ve ark.'larının 113 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada; 63 hastada grade 1, 37 hastada grade 2 ve 13 hastada ise grade 3 görülmüştür. Derin myometriyal invazyon grade 1 hastalarda nadir görülürken (% 4,8), grade 2 ve 3 hastalarda myometriyal invazyon derinliğinin anlamlı bir şekilde arttığı, sırasıyla % 29,7 ve % 46,2 olduğu belirtilmiştir (329). Bonatti M ve ark.'larının 90 hastada yaptığı başka bir çalışmada; 28 hastada grade 1, 29 hastada grade 2 ve 33 hastada ise grade 3 görülmüştür. Grade 2 ve 3 olan hastalarda derin myometriyal invazyonun grade 1 olanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,005$ ) (330). Bizim çalışmamızda ise; 29 hastada grade 1, 18 hastada grade 2 ve geri kalan 18 hastada ise grade 3 lezyon izlendi. 42 hastada myometriyal invazyon derinliğinin  $< \% 50$  ve geri kalan 23 hastada ise  $\geq \% 50$  olduğu görüldü. Grade 1 lezyonlarda ortalama değer 14, grade 2 de 34 ve grade 3 lezyonda ise 76,5 olarak tespit edildi ( $p < 0,005$ ). Çalışmamıza ait bu veriler incelendiğinde, literatürle uyumludur ve grade artıkça myometriyal invazyon derinliği artmaktadır. Grade 1 lezyonlar genellikle erken evrelerde görülürken, grade 2 ve 3 lezyonlar ise daha çok ileri evrelerde görülmektedir.

Endometriyum kanserinin prognozu üzerinde immünohistokimyasal parametreler de etkilidir. Bu parametrelerin bir kısmı myometriyal invazyon ve grade gibi prognostik faktörler üzerinde etkili iken; bir kısmı da bu prognostik faktörlere ilaveten evre ve lenf nodu metastazı üzerinde de etkilidir. Steroid hücre reseptör süper ailesinden olan östrojen ve progesteron reseptörleri, hem normal endometriyum dokusunda hem de endometriyum kanserinde mevcuttur. Literatürdeki veriler incelendiğinde, endometriyum kanserli olgularda östrojen ve progesteron reseptörleri pozitifliğinin % 35-90 arasında olduğunu görmekteyiz (331-333). Stoian SC ve ark.'nın 22 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, östrojen ve progesteron için pozitiflik sırasıyla % 86,3 ve % 81,1 olarak saptanmıştır. Pozitif indeks değer azaldıkça myometrial invazyon derinliği ve grade'in arttığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ) (334). Cui-Ge Yu ve ark.'ları 67 endometriyum kanseri, 53'er de atipik endometriyal hiperplazi ve normal endometriyal örneklenen hasta üzerinde immünohistokimyasal analiz yapmıştır. Çalışmada endometriyum kanserli hastalarda östrojen ve progesteron için % 44,8 ve % 41,8 oranında pozitif ekspresyon görülürken; atipili endometriyal hiperplazide bu değerler % 79,2 ve % 77,4 ve normal endometriyal örneklenen hastalarda ise % 90,6 ve % 92,5 olarak izlenmiştir. Aynı çalışmada myometriyal invazyon  $< \% 50$  olduğunda östrojen ve progesteron pozitif ekspresyon değeri % 59 ve % 61,5 iken;  $> \% 50$  olduğunda bu değerler % 25 ve % 21,4 olarak tespit edilmiştir. Grade açısından bu değerlere bakıldığında; grade 1 için östrojen ve progesteron değeri % 59,1 ve % 63,6 iken, grade 3 için bu değerler % 23,1 ve % 19,2 olarak azaldığını görmekteyiz (335). Markova ve ark.'larının 144 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği; myometriyal invazyon  $< \% 50$  olan grupta % 81,6 ve % 88,5 iken;  $> \% 50$  olan grupta ise % 77,1 ve % 87,7 olarak tespit edilmiştir. Grade açısından reseptör değerlerine baktığımızda ise; grade 1-2 lezyonlarda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği % 82,2 ve % 90,6 iken, grade 3 ise bu değerler sırasıyla % 69,2 ve % 76,9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği ile myometriyal invazyon ve grade arasında bir korelasyonun olmadığı, fakat progesteronun pozitif olduğu olgular ile evre III, IV ve kötü differansiyasyon gösteren olgular arasında ters korelasyona bir eğilimin olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, diğer yazarlar tarafından da ifade edildiği gibi progesteronun östrojenden daha güçlü bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir (336-338). Çalışmamızdaki verilere baktığımızda; östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, myometriyal invazyonu  $< \% 50$  olan grupta % 95 ve % 86 iken,  $> \% 50$  olan

grupta ise % 90 ve % 76 olarak tespit edildi. Grade açısından reseptör değerlerine baktığımızda ise; grade 1-2 lezyonlarda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği % 96 ve % 87 iken, grade 3 lezyonlarda ise bu değerler sırasıyla % 77 ve % 72 olarak saptandı. Çalışmamızda östrojen ve progesteron ile myometriyal invazyon derinliği ve grade arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; sadece östrojen pozitifliği ile grade arasında ters korelasyonun olduğu ve östrojen pozitifliğinin azaldıkça grade'in arttığı tespit edildi ( $p < 0,004$ ). Yapılan istatistiksel analizlerde progesteron pozitifliği ile myometriyal invazyon ve grade arasında anlamlı bir korelasyon olmasa da, grade 3 ve myometriyal invazyon derinliğinin  $> \% 50$  olduğu vakalarda pozitif reseptör oranının düştüğü görüldü.

Bir diğer immunohistokimyasal parametre olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ile ilgili literatürdeki çalışmalara baktığımızda, CEA ilk olarak 1956 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından tanımlanmıştır. CEA daha çok kolon veya rektum kanserinde kullanılan bir parametre olsa da, ilk olarak 1970'lerde endometriyum kanserli hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir. CEA, hastalığın tanısında ve takibinde kullanılan bir parametredir. Literatürde CEA'nın myometriyal invazyon derinliği ve grade ile ilişkisi açısından yeterince çalışma bulunmamaktadır. Berceanu C ve ark.'ları endometriyum kanserli 58 hastada CEA üzerinde araştırma yapmıştır. Çalışmada klinikopatolojik parametreler ile CEA arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır (339). Çalışmamızda patoloji raporlarında hastaların % 58,5'inde CEA pozitif olup; grade 1 olan hastaların % 41,3'ünde, grade 2 olan hastaların % 66,6'sında ve grade 3 olan hastaların ise % 77'sinde pozitif olarak saptandı ( $p < 0,034$ ). Aynı şekilde CEA ile myometriyal invazyon derinliği arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; CEA'nın negatif olduğu grupta myometriyal invazyon için median değer 16 iken, pozitif olan grupta ise median değer 41 olarak tespit edildi ( $p < 0,007$ ). Çalışmamızda Berceanu C.'nin yaptığı çalışmadan farklı olarak, CEA'nın pozitif olduğu olgularda gerek grade gerek myometriyal invazyon derinliğinin anlamlı olarak arttığını görmekteyiz. CEA'nın daha çok diğer jinekolojik olmayan kanserlerin tanı ve takibinde kullanılmasından dolayı literatürde bu konu ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle sadece çalışmamızdaki sonuçları baz alıp kesin bir sonuca gidemesek de, CEA endometriyum kanserli olgularda gerekli bulunduğunda negatif bir prognostik faktör olarak görülebilir.

Endometriyum kanseri ile steroid hormon reseptörleri (östrojen, progesteron) arasındaki tümör evresi, tümör derecesi ve myometriyal invazyon derinliği gibi bilinen



prognostik parametreler için anlamlı korelasyonlar, yapılan çalışmalarda belgelenmiştir. Özellikle progesteron reseptörünün sağ kalım üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (340-342). Son zamanlarda, endometriyum kanserinin biyolojik davranışı hakkında bilgi veren diğer bazı faktörler de kanıtlanmıştır. P53 tümör baskılayıcı gen mutasyonunun, endometriyum kanseri başta olmak üzere diğer kanser türlerinde de en sık görülen genetik değişiklik olduğu yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır (343,344). P53 tümör baskılayıcı gen genellikle seröz ve diğer endometrioid tip olmayan adenokarsinomlarda görülse de, ancak bazı çalışmalarda endometrioid tip adenokarsinomlarda fokal reaksiyonların varlığı gösterilmiştir. Bu gibi durumlarda daha kötü differansiyasyon ve derin myometriyal invazyonlara sebep olabilir. Oreskovic S ve ark.'larının yaptığı çalışmada tümörün grade ve histolojik tipinin her ikisi de dikkate alındığında, p53 pozitif hücrelerin seviyesinin sağ kalım üzerine son derece önemli olduğu saptanmıştır. P53 pozitif hücreler % 15'in altında olduğunda sağ kalım oranının % 89 olduğu görülmüştür. Bunun aksine p53 pozitif hücreler % 15'ten fazla olduğunda ise tümör hücresi daha agresif davranıp, daha çok grade 3, myometriyumda daha invaziv ve endometrioid tip adenokarsinom dışında daha agresif bir histolojik tipte olma eğilimde olmaktadır (345). Berceanu C ve ark.'ları endometriyum kanserli 58 hastada p53 üzerinde araştırma yapmıştır. Çalışmada p53 pozitif hücreler % 10-45 arasında olup, ortalama % 25,8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, p53 pozitif hücre yüzdesi yüksek olduğunda, tümörün yüksek dereceli ve invaziv lezyonlarla ilişkili olduğu görülmüş olup, endometrioid tip adenokarsinomda sağ kalım üzerinde negatif prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızdaki immünohistokimyasal analizde p53 pozitif olan hastalar % 66.2 olarak saptandı. P53 ile grade ve myometriyal invazyon derinliği arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirildiğinde anlamlı olduğu görüldü. Grade 1 olan hastalarda sadece % 48,2 oranında, grade 2 olanlarda % 61 oranında ve grade 3 olan hastaların ise hepsinde pozitif olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Aynı şekilde p53 negatif olduğundaki myometriyal invazyon median değeri % 8 iken, pozitif olduğunda bu değeri 45 olarak görmekteyiz ( $p < 0,001$ ). Gerek literatürdeki veriler gerek çalışmamızdaki veriler incelendiğinde p53 pozitif olan hastalarda tümörün daha agresif, grade'nin ve myometriyal invazyonun daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Tüm bu bilgiler ışığında p53 pozitiflik oranı yüksek olan hastalarda, pelvik ve paraaortik lenf nodlarında metastaz riskinin ve myometriyal invazyonunun yüksek olacağını öngörmekteyiz. Bu

nedenle bu hastalar için prognozun daha kötü olmasıyla birlikte sağ kalım süresinin azalmasını da beklemekteyiz.

Gerdes ve ark.'ları ilk kez 1983 yılında Almanya'da G0 hücre bölünme fazı hariç tüm hücre sikluslarında nükleusta mevcut olan bir nükleer antijene karşı monoklonal Ki-67 antikoru geliştirmişlerdir. Ki-67 non-histon nükleer ve ileri derecede bazik bir proteindir. 10q25'de lokalize Ki-67 geninin fonksiyonu tam olarak bilinmese de tümör içerisindeki proliferatif hücreleri gösterebilen bir antikordur. Hücre döngüsünde, G1 fazında ilk olarak görünmeye başlar, S ve G2 fazlarında yükselir, M fazında seviyesi zirveye ulaşır ve hücre bölünmesinin ileri evrelerinde hızlıca ortadan kaybolur. Ki-67 proteini içerdiği aminoasitlerin komponentinden dolayı çok hızlı katabolize olur. Yarı ömrünün kısa olması (yaklaşık bir saat) nedeniyle tümör hücresinin proliferasyon aktivitesinin saptanmasında en güvenilir indeks haline gelmiştir (346). Ferrandina G ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada Ki-67 pozitif tümör hücrelerinin yüzdesi % 1 ile % 90 arasında bildirilmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksinin; ileri evre, kötü derece diferansiyasyon, seröz histoloji ve derin myometriyal invazyon gibi daha agresif özellikler ile ilgili olduğu görülmüştür. Bunun yanında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile yüksek oranda Ki-67 pozitifliği bulunan hastalarda lenf nodu tutulumunun fazla olduğu görülmüştür ( $p=0,082$ ) (366).

Ki-67 seviyesinin yüksek olması, artmış mitotik aktivite ve hücresel proliferasyonun göstergesidir. Bir dizi çalışma Ki-67'nin sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (348,350). Aksine, Pansare ve ark.'ları Ki-67 ile histolojik tip, evre ve diferansiyasyon derecesi arasında herhangi bir korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (351). Fakat Markova I ve ark.'larının yaptığı çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu vakalarda kötü diferansiyasyonun olduğu ve tümörün derin invazyona yüksek bir eğilim gösterdiği görülmüştür. Bu çalışma 144 endometriyum kanserli hasta üzerinde çalışılmıştır. Grade 1-2 de Ki-67 pozitif olan hasta sayısı % 40,6 iken, grade 3 olan hastalarda aynı oran % 65,3 olarak bildirilmiştir ( $p=0,022$ ). Myometriyal invazyon açısından çalışma incelendiğinde; Ki-67 pozitifliği, myometriyal invazyon < % 50 olan grupta % 39 iken, > % 50 olan grupta ise % 54,3 olarak görülmüştür (338). Cui-Ge Yu ve ark.'larının 67 endometriyum kanseri, 53'er de atipik endometriyal hiperplazi ve normal endometriyal örneklenen hasta üzerinde yaptığı çalışmada, Ki-67 için pozitiflik oranı sırasıyla; % 64,2, % 34 ve % 5,7 olarak bildirilmiştir ( $p=0,000$ ). Bu oranın evre I ve II için % 50, evre III ve IV için % 82,3 olduğu görülmüştür ( $p=0,006$ ). Grade 1, 2 ve 3 için aynı oran sırasıyla; % 40,9, %73,7

ve % 76.9'dur ( $p=0,021$ ). Myometriyal invazyon derinliği açısından değerlendirildiğinde, < % 50 olan grupta % 53,8 iken, > % 50 grupta ise % 78,6'dır ( $p=0,037$ ). Çalışmada lenf nodu tutulumu olanlarda da Ki-67 ekspresyonunun yüksek olduğu görülmüştür (335). Buna benzer şekilde Di Donata V ve ark.'larının yaptığı çalışmada da Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olanlarda, grade, myometriyal invazyon ve nüks oranının yüksek olduğu; hastalıksız sağ kalım süresinin kısaltıldığı tespit edilmiştir ( $p=0,004$ ) (352). Ki-67 ekspresyonunun klinik evre, grade, myometriyal invazyon ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ki-67 ekspresyonunun yüksek olması, tümörün malignite derecesini artırmaktadır. Çalışmamızda ise myometriyal invazyonun Ki-67 proliferasyon indeksi ile olan ilişkisini incelediğimizde; Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu olgularda myometriyal invazyonun fazla olduğu görüldü (ilişki katsayısı 0,7 ve  $p=0,001$ ). Ayrıca myometriyal invazyonu < % 50 olan hastalarda Ki-67 için median değer  $15\pm 26,8$  iken, > % 50 olanlarda ise bu değer  $70\pm 17,9$  olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki veriler literatürdeki çalışmalarla örtüşmektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı, endometriyum kanserli hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksinin; myometriyal invazyon için başta olmak üzere tümör hücresindeki çoğalma, diferansiyasyon derecesi, evre, nüks riski ve nodal metastaz için önemli bir immünohistokimyasal marker olduğu görülmektedir. Sonuç olarak Ki-67 proliferasyon indeksi, endometriyum kanseri için biyolojik ve klinik öneme sahiptir. Yüksek riskli endometriyum kanserli hastaları tahmin etmek, preoperatif hangi hastalara lenfadenektomi ve omentektomi dahil olmak üzere tam cerrahi evreleme ihtiyaı olup olmadığını anlamak için Ki-67 proliferasyon indeksi yardımcı bir immünohistokimyasal belirteçtir.

Serum tümör belirteçleri düzeylerinin doğru belirlenmesi, birçok kanser için tanı, prognoz ve tedaviye etkileri açısından çok önemlidir. CA 125 yüksek molekül ağırlıklı msin benzeri bir glikoproteinin antijenik determinantıdır ve uygun bir monoklonal antikor ile tanınır. CA 125 ile ilgili ilk çalışmalar 1981 yılında yapılmıştır ve daha sonra over kanserinin takibinde rutin kullanıma girmiştir. CA 125 geni, 2001 yılında klonlanmış ve MUC16 olarak adlandırılmıştır (353). CA 125 antiğeni, hem şlomik (perikardiyum, plevra, periton) hem de müllerian (fallop tüpü, endometriyal, endoservikal) epitelden elde edilen büyük bir transmembran glikoproteinidir. Bu anatomik yapılarıdaki hücrelerin inflamasyonu veya hasarında salınabilir. Asıl olarak bu epitellerin sentezini uyaran durumlar salgılamayı uyarırlar. Over kanseri dışında gebelik, menstruasyon, endometriozis, uterin fibroidler ve adenomyozis, postmenopozal

dönem, benign over tümörleri, plevral ve peritonun enfeksiyonları, siroz, pankreatit, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi benign durumlarda da CA 125 yükselebilir. CA 125'in normal değeri  $\leq 35$  U/mL'dir.

Hsieh CH ve ark.'larının yaptığı çalışmada, 124 endometriyum kanserli hastada CA 125 bakılmıştır. Tek değişkenli analizlerde, yüksek CA 125 düzeyinin ileri evre, daha büyük tümör boyutu, myometriyal invazyon derinliğinin artması, servikal invazyon, pozitif sitoloji ve lenf nodu metastazları ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir ( $p < 0,05$ ). Aynı çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda, CA 125 düzeylerinin yükselmesinin, lenf nodu metastazlarının en önemli göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Cut-off değer 40 U/ml olduğunda; lenf nodu metastazlarının taranması için sensitivite ve spesifite oranının sırasıyla % 77,8 ve % 81 olduğu görülmüştür (354). Metindir J ve ark.'larının serumda değil de immünohistokimyasal olarak CA 125 seviyesi değerlendirdiğinde, pozitif boyanan hücrelerin yüzdesinin derin myometriyal invazyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ) (355). Povolotskaya N ve ark.'ları 95 endometriyum kanserli hastada serumda CA 125 bakmışlardır. Çalışmada cut-off değer 28 U/mL olarak kabul edilmiş olup; bu değer altında olan hastalarda preop bakılan CA 125 seviyesini, metastatik hastalık riski ve uzun süreli sağ kalım olasılığına ilişkin değerli bilgiler sağlayan ucuz, tekrarlanabilir ve objektif test olarak bildirmişlerdir. Hastalar arasında 28 U/mL'nin altında nodal tutulum için negatif prediktif değer % 95 olarak bulunmuştur. 28 U/mL'den fazla bir CA 125 seviyesinde, nodal tutulum riskinin üç kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Endometriyum kanserinde CA 125'in prognostik rolünü araştırmak ve uygun cut-off değeri belirlemek amacıyla 501 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, CA 125 için cut-off değer 20 U/mL alındığında myometriyal invazyonun  $\geq$  % 50 için değerler; sensitivite % 64, spesifite % 61, pozitif prediktif değeri % 47, negatif prediktif değeri % 74 olarak bildirilmiştir. Aynı cut-off değerinde, ileri evre için değerlere baktığımızda sensitivite % 73, spesifite % 55 olarak saptanmıştır (357). Çalışmamızda hastaların serum CA 125 düzeyi ortalama  $31,3 \pm 27,8$  U/mL, en az düzeyi 3,5 U/mL ve en fazla ise 122,1 U/mL olarak ölçüldü. CA 125 ile grade arasında yapılan analizde; grade arttıkça her ne kadar CA 125 değeri artmış olsa da, aralarında tamamen bir korelasyon saptanmadı ( $p=0,201$ ). Halbuki bu konu ile yapılan daha önceki çalışmalar incelendiğinde yüksek CA 125 seviyesinin kötü diferansiyasyon derecesi ile ilişkili olduğu tespit edilmişti. Çalışmamızda bunu tespit edememiz CA 125'in grade üzerinde etkili olmadığı anlamına gelmez. İleride yapılacak prospektif çalışmalarda

çalışmamız ile paralel sonuçlar elde edildiği takdirde, CA 125 ile grade arasındaki ilişkinin doğruluğu tartışılabilir. Tümör boyutu ile olan ilişkisi incelendiğinde;  $< 2$  cm olan hastalarda ortalama CA 125 değeri  $17,08 \pm 12,03$  U/mL iken,  $2 \geq$  cm olanlarda  $34,92 \pm 29,53$  U/mL olarak ölçüldü ( $p=0,044$ ). Literatürde tümör boyutu ile CA 125 üzerine çok çalışma yoktur. Fakat çalışmamızda, gerek literatürdeki benzer çalışmalar gerek Hsieh CH ve ark.'larının yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar elde ettiğimizi görmekteyiz. CA 125 seviyesinin artması ile birlikte tümör boyutunun da arttığı saptanmıştır. Myometriyal invazyon derinliği için CA 125 değerleri incelemeye alındığında, myometriyal invazyon  $< \% 50$  olan grupta  $21,99 \pm 18,09$  ve myometriyal invazyon  $\geq \% 50$  olanda ise  $50,96 \pm 34,29$  olarak tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Myometriyal invazyon derinliği ile serum CA 125 arasındaki ilişki katsayısının 0.414 olduğu görüldü. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda; myometriyal invazyon derinliği ile CA 125 seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da bunu görmekteyiz. Endometrium kanserinde, CA125'in çok sayıda prognostik faktörle ilişkisi nedeniyle, CA125'in preoperatif değerlendirmeye dahil edilmesi önerilir. Alternatif olarak, yüksek düzeyde bir CA 125 düzeyinin, hasta için yönetim planlamasının bireyselleştirilmesi, klinik çalışmalarda daha fazla görüntüleme ve multidisipliner bir yaklaşım talep edilebilir. Yükselmiş serum CA 125 seviyesi, gelecekte algoritmalarda kullanılabilir. CA 125, yüksek riskli endometriyum kanserli hastaları tahmin etmek, preoperatif hangi hastalara lenfadenektomi ve omentektomi dahil olmak üzere tam cerrahi evreleme ihtiyacı olup olmadığını anlamak için yardımcı bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda CA 125 için cut-off değerler 20 veya 35 U/mL olarak alınmış olsa da, 35 U/mL'nin üstündeki değerlerde lenfadenektomi ihtiyacının çok güçlü bir tahminicisidir. Sonuç olarak CA 125 serum değerinin yüksek olduğu olgularda, myometriyal invazyon derinliğinin arttığını görmekteyiz.

Serum CA 19-9, karbonhidrat antijeni ve aynı zamanda Lewis a-antijeni olarak da bilinen tümör ile ilişkili antijendir. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır. CA 19-9 semptomatik hastalarda pankreatik kanser tanısı için en yaygın kullanılan ve en iyi doğrulanmış serum tümör markerıdır. Fakat normal şartlarda pankreatik ve biliyer duktal hücreler ve mide, kolon, endometriyal, bronşiyal epitel ve tükrük epitel hücreleri tarafından sentezlenir. CA 19-9 sadece malignite durumlarında değil benign patolojilerde de yükselebilir. Siroz, akut ve kronik pankreatit, kolanjit CA 19-9 seviyesinin yükselebildiği benign hastalıklardır. CA 19-9 tümör markerı daha çok gastrointestinal sistem tümörleri ile ilişkili bulunsa da endometriyum kanseri için de

değerli çalışmalar yapılmıştır. Baser E ve ark.'larının endometriyum kanseri için yaptığı çalışmada, CA 19-9'un derin myometriyal invazyon, servikal tutulum ve adjuvan tedavi gereksinimini tahmin edebileceği belirtilmiştir. CA 19-9 düzeyi yüksek olan hastalarda, servikal tutulum ve myometriyal invazyon derinliğinin arttığı tespit edilmiştir. Fakat CA 19-9, prognostik parametrelerin tespiti için CA 125 ile karşılaştırıldığında, sınırlı kapasiteye sahip önemli belirteç olarak bildirilmiştir ( $p < 0,05$ ) (359).

Bian J ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise CA 125, HE4, CA 724 ve CA 19-9 gibi tümör markerları endometriyum kanserli hastalarda araştırılmıştır. Çalışmadaki ortalama CA 19-9 değeri 31 U/mL olarak saptanmıştır. Yapılan analizde CA 19-9 ile evre, myometriyal invazyon arasında bir ilişkinin olduğu ama diğer tümör markerları olan CA 125, HE4 ve CA 724'e göre daha düşük birliktelik olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, 4 markerın endometriyum kanserinin klinik ve patolojik özellikleri ile farklı ilişkilere sahip olduğu, mevcut 4 markerın kombine edildiğinde tek markerdan daha avantajlı olduğu da bildirilmiştir (358). Takeshima N ve ark.'larının 225 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise önceki çalışmalardan farklı olarak; CA 19-9 ile myometriyal invazyon arasında bir ilişkinin olmadığı, ama  $CA19-9 \geq 100$  U/ml olan hastaların evre III ve IV'te yer aldığı belirtilmiştir (360). Bizim çalışmamızda serum CA 19-9 düzeyi ortalama  $35,1 \pm 70,13$  U/mL, en az düzeyi 1 U/mL ve en fazla ise 515,7 U/mL olarak ölçüldü. CA 19-9'un myometriyal invazyon ile ilişkisi için bakılan analizde, ilişki katsayısının 0,155 olduğu ve aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi ( $p=0,217$ ). Bu konu ile ilgili literatürdeki çalışmalar incelendiğinde çalışmamız ile farklı sonuçların olduğunu görmekteyiz. Fakat farklı sonuçların alındığı çalışmalar incelendiğinde; CA 19-9'un diğer tümör markerları ile karşılaştırıldığında, CA 19-9'un myometriyal invazyon derinliğini tespit etmede sınırlı kapasitede yardımcı olduğu ve bu konuda özellikle CA 125'in çok gerisinde kaldığını görmekteyiz. Serum  $CA 19-9 \geq 100$  U/ml olduğunda, endometriyal kanserin ekstrauterin yayılım eğiliminde olduğu bazı çalışmalarda görülmüştür (358,360). CA 19-9'un daha çok gastrointestinal kanserlerde prognoz açısından yardımcı olduğunu, endometriyum kanserinde tümör markerlarının birden fazla kombine edilmediğinde ve çok yüksek olmayan değerler dışında bu konuda çok da yardımcı olamayacağını ifade etmek isteriz.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında serviks, meme ve böbrek kanserinin prognozu üzerinde tümör boyutunun etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (361-363). Aynı şekilde endometriyum kanseri için tümör boyutunun ne anlama

geldiğini araştırmak için literatüre baktığımızda, tümör boyutunun endometriyum kanseri için de prognostik faktör olduğunu görmekteyiz. Gusberg ve ark.'ları tümör boyutunun endometriyum kanserinde prognostik faktör olduğunu belirtmiştir (364). İncelenen çalışmaların çoğunda tümör boyutunun prognostik bir faktör olarak faydalı olduğu gösterilirken; çalışmaların bir kısmında ise tümör boyutunun lenf nodu metastazı ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, tümör boyutunun endometriyum kanserli hastalarda, düşük riskli grubun belirlenmesi için önemli bir faktör olarak gösterilebileceği tespit edilmiştir (365-367). Fakat bazı çalışmalarda tümör boyutunun ekstrauterin yayılımı ile ilişkili olduğu, ancak bağımsız bir prognostik değişken olmadığı öne sürülmüştür (368,369). Dahası, Soliman PT ve ark.'ları cerrahinin şekli ve lenfadenektominin endikasyonları arasında tümör boyutunun önemli olmadığı şeklinde beyanda bulunmuşlardır (370).

Nakamura K ve ark.'ları endometriyal karsinomlu 184 hasta üzerinde tümör boyutu ile myometriyal invazyon derinliği arasındaki ilişkinin olup olmadığını araştırmıştır. Bu çalışmada tümör boyutu için eşik değer  $\geq 28$  mm alındığında, tümör boyutunun derin myometriyal invazyon ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir ( $p=0,012$ ). Mevcut çalışmada tümör boyutu artınca lenf nodu metastazının da arttığı belirtilmiştir (371). Schink JC ve ark.'ları tümör boyutunu, özellikle lenf nodu biyopsisi yapılmayan hastalarda adjuvan radyasyon tedavisine yönlendirilmesinde faydalı olan önemli bir prognostik faktör olarak ifade etmişlerdir. Başka çalışmalarda da myometriyal invazyon riskinin tümör boyutunun büyüklüğü ile arttığı tespit edilmiştir (365,366). Mariani A ve ark.'ları tümör çapı ve lenfovasküler alan invazyonunun sağ kalım üzerinde önemli ölçüde etkili olduğunu ve tümör çapı  $\leq 2$  cm olan hiçbir hastada pozitif lenf nodunun veya hastalıktan ölen hiç kimsenin olmadığını çalışmasında belirtmiştir (366).

Çalışmamızda tümör boyutu için patoloji raporlarına baktığımızda; ortalama tümör boyutu  $43,2 \pm 21,5$  mm, en az 10 mm ve en fazla ise 100 mm olarak tespit edildi. Tümör boyutu  $\leq 20$  mm olan hastaların hiçbirinde myometriyal invazyon  $\geq \% 50$  saptanmadı. Tümör boyutu  $\geq 20$  mm olan hastalara baktığımızda hastaların  $\% 41$ 'inin myometriyal derinliğin  $\geq \% 50$  olduğu görüldü. Yapılan analizde tümör boyutunun myometriyal invazyon derinliği üzerinde etkili bir faktör olduğunu görmekteyiz ( $p=0,006$ ). Bunun nedenlerine baktığımızda birincil olarak, büyüyen bir tümörde uterin kavite sınırlı bir alan oluşturduğundan, tümör bir sonraki basamakta myometriyuma

invaze olup büyüyecektir. İkincil olarak, tümör myometriyuma invazyon sağladığında ilk olarak lenfovasküler sistemi ve devamında da lenf nodlarına metastaz sağlamaktadır. Sonuç olarak, gerek son çalışmalarda gerek çalışmamızda görülen sonuç; tümör boyutu diğer bir kısım kanser grubunda olduğu gibi aslında önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutunun, myometriyal invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı riski ile ilişkili olduğu, sağ kalımı etkilediği ve hatta lenf nodu biyopsisi yapılmayan hastalarda adjuvan radyasyon tedavisine gereksinimin olup olmadığı hususunda da önemli bir prognostik faktör olduğu görülmektedir.

Endometriyum kanseri için lenfo-vasküler alan invazyonu önemli bir prognostik faktördür. Erken evre endometriyum kanserinde LVSİ'nin genel sıklığı % 15'tir, fakat bu oran myometriyal invazyon derinliği ile korele bir şekilde artmaktadır. De Gois NM ve ark.'larının yaptığı çalışmada lenf-vasküler alan invazyonuna her zaman myometriyal invazyonun eşlik ettiği ve myometriyal invazyonun dahil olmadığı hastalarda lenf-vasküler alan invazyonunun da görülmeyeceği tespit edilmiştir (372). Mariani A ve ark.'larının 142 endometriyum kanserli hastada yaptığı başka bir çalışmada; LVSİ olan hastalarda myometriyal invazyon derinliğinin fazla olduğu ve bu hastalarda lenf nodu tutulum oranının da arttığı saptanmıştır (373). Gadducci A ve ark.'larının yaptığı çalışmada grade 3 ve LVSİ olan hastalarda myometriyal invazyonunun arttığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların % 40'ında LVSİ görüldü. LVSİ görülen hastalarda myometriyal invazyon için median değer 47,83 iken; LVSİ görülmeyen hastalarda bu oran 23,12 idi ( $p=0,001$ ). Sonuç olarak lenfo-vasküler alan invazyonu nüks ve sağ kalım açısından bağımsız bir prognostik faktördür. LVSİ ile myometriyal invazyon arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Genellikle grade 3, derin myometriyal invazyon gibi yüksek riskli hastalarda lenfo-vasküler alan invazyonu görülmektedir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastalar myometriyal invazyon derinliği için % 0-25, % 26-50, % 51-75 ve % 76-100 olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı. Nihai patoloji raporuna göre myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan hasta sayısı 27, % 26-50 olan hasta sayısı 17, % 51-75 olan hasta sayısı 7 ve % 76-100 olan hasta sayısı ise 14 idi. TVS kayıtlarına göre nihai patoloji raporu baz alındığında; myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 21, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 9, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 5 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 7 idi. Benzer şekilde MRI raporlarına baktığımızda nihai patoloji



raporu baz alındığında; myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 15, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 7, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 6 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 8 idi. Frozen sonuçları için aynı yöntemi kullandığımızda; myometriyal invazyon derinliği % 0-25 olan ortak hasta sayısı 24, % 26-50 olan ortak hasta sayısı 13, % 51-75 olan ortak hasta sayısı 4 ve % 76-100 olan ortak hasta sayısı ise 7 idi. Bu sonuçlar doğrultusunda TVS, MRI ve frozen için genel doğruluk oranı hesaplandığında sırasıyla % 64,6, % 55,3 ve % 73,8 olarak tespit edildi. Çalışmamızda böyle bir istatistiği yapmaktaki amacımız, myometriyal invazyon ölçümünde gösterdiğimiz hassasiyeti ve verilerimizin ne kadar güvenilir olduğunu göstermektir. Literatürde böyle bir analiz yapılmadığından dolayı sonuçlarımızı karşılaştıramıyoruz. Fakat Kanat-Pektaş ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, myometriyal invazyon % 50'den az veya çok değerlendirildiğinde bile doğruluk oranı % 69 olarak tespit edilmiştir (390). FIGO 2009 yeni evreleme sistemi ile birlikte artık pratikte karşılaşmadığımız bir yöntem olan myometriyal invazyon derinliğini % 0-33, % 34-66 ve % 67-100 olmak üzere 3 farklı gruba ayırdık. TVS, MRI ve frozen için genel doğruluk oranları hesaplandığında sırasıyla % 72,3, % 55,3 ve % 83 olarak tespit ettik. Bir önceki sonuçlarla karşılaştırdığımızda TVS ve frozen için oranların arttığı ama MRI için sonucun değişmediği görüldü. İleriki bölümlerde myometriyal invazyon tespitinde MRI ve TVS için analiz yaptığımızda da göreceğiniz gibi; TVS'nin bu konuda hem ucuz, pratik hem de doğruluk oranının yüksek olduğunu ve gerek maliyet gerek iş gücü açısından MRI'a ihtiyaç olmayacağını ifade etmek isteriz.

Endometriyum kanserinde lenfadenektomi kararında grade, histolojik tip, tümör boyutu ve myometriyal invazyon derinliği gibi önemli prognostik faktörler rol alır. Bu risk faktörlerinin bazıları doğrudan FIGO evreleme sistemini değiştirebilmektedir. Grade 1 ve 2 FIGO evre I A endometrioid adenokarsinomda lenf nodu yayılım riski düşük olduğundan cerrahi prosedür normalde basit histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile sınırlıdır. Oysa ki FIGO evre I B endometrioid adenokarsinom, grade 3 ve nonendometrioid adenokarsinomlarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi / lenf nodu örneklemesi dahil edilebilir ve bazen de omentektomi yapılabilir. Endometriyum kanserinde önemli prognostik faktör olan myometriyal invazyonu tespit etmek için altın standart yöntem histopatolojik değerlendirmedir. Fakat özellikle tip I tümörlerde düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt edip daha fazla diseksiyona karar vermek için preoperatif değerlendirme de gereklidir. Çünkü bu hastalar genellikle yaşlı, obez ve metabolik hastalıklara sahip olduklarından dolayı, yapılan lenf nodu diseksiyonu ile birlikte periop

ve postop mortalite ve morbidite riski de artmaktadır. Endometriyum kanserli hastaların preoperatif değerlendirilmesinde TVS, MRI ve BT gibi görüntüleme araçları kullanılmaktadır. BT görüntülemede tümöral doku heterojen yapıda, hipodens kitle olarak izlenir. BT'nin myometriyal invazyon derinliğini tespit etmedeki sensitivite ve spesifitesi oldukça düşük olup, preoperatif bu amaçla tercih edilmez. Fakat klinik olarak ileri evre olarak düşünülen hastalarda metastazı tespit etmek amacıyla kullanılır. Günümüzde TVS ve MRI preoperatif myometriyal invazyon derinliğini değerlendirmek için kullanılan en yaygın tekniklerdir. Bu çalışmamızın amacı, endometriyum kanserinde aynı hasta grubunda myometriyal invazyon derinliğinin tespitinde TVS, MRI ve frozen histopatolojik incelemenin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluğunu karşılaştırmaktır.

MRI preoperatif alternatif bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliğini MRI ile tespit etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir kısmını incelediğimizde; Kaneda S ve ark.'ları endometriyal karsinomlu 50 olgu üzerinde myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde 3 tesla (3T) MRI'nin etkinliğini araştırmıştır (374). Yüzeyel ve derin myometriyal invazyon olan hastalarda sensitivite, spesifite ve doğruluk incelenmiş olup sırasıyla; % 88/94, % 94/97 ve % 94/92 olarak tespit edilmiştir. Kisu L ve ark.'larının 111 olgu üzerinde MRI ile yaptığı başka bir çalışmada sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları sırasıyla % 58,8, % 88,5 ve % 65,8 olarak bulunmuştur (375). Manfredi ve ark.'ları kontrastlı dinamik görüntüleme ile birlikte MRI'nin myometriyal invazyon için sensitivite, spesifite, PPV ve NPV sonuçlarını tanımlamıştır ve sonuçlar sırasıyla % 87, % 91, % 87 ve % 91 olarak tespit edilmiştir (376). Taufiq M ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise MRI ile 42 hastada yüzeyel myometriyal invazyon ve 43 hastada ise derin myometriyal invazyon varlığı görülmüştür. Histopatolojide, 53 hastada yüzeyel myometriyal invazyon ve 32 hastada ise derin myometriyal invazyon saptanmıştır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda endometriyal tümörün myometriyal invazyonunun değerlendirilmesi için sensitivite, spesifite, PPV, NPV ve doğruluk sırasıyla % 90, % 73, % 67, % 92 ve % 80 olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada endometriyal kanserde myometriyal invazyonun saptanmasında difüzyon ağırlıklı MRI'nin tanısal doğruluğu % 80 olarak bulunmuştur (377).

Bizim çalışmamızda endometrioid adenokarsinomlu 65 olguda preoperatif 3T MRI ile myometriyal invazyon derinliği bakıldı. MRI’da 29 (% 44,6) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 36 (% 55,4) hastada ise myometriyal invazyon > % 50 izlendi. Nihai histopatolojik incelemede ise 44 (% 67,7) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 21 (% 32,3) hastada ise myometriyal invazyon > % 50 görüldü. 65 hastanın preoperatif MRI sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları myometriyal invazyon derinliği açısından karşılaştırıldığında, 48 hastanın MRI sonucu postoperatif histopatoloji sonucu ile aynı, 17 hastanın sonucu ise farklı bulundu. Çalışmamız sonucunda MRI da myometriyal invazyon derinliği 65 hastanın 48’inde doğru tespit edilmiş olup doğruluk oranını % 73,85 olarak saptandı.

Yaptığımız çalışmada preoperatif MRI’da 29 hastada myometriyal invazyon < % 50 izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 44 hastada myometriyal invazyon < % 50 tespit edildi. Preoperatif MRI ile histopatoloji sonuçlarına bakıldığında her ikisinin de myometriyal invazyon < % 50 olanlar açısından uyumlu olduğu hasta sayısı 28 (% 96,5) idi. MRI’da 36 hastada myometriyal invazyon > % 50 izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 21 hastada myometriyal invazyon > % 50 görüldü. Preoperatif MRI ile histopatoloji sonuçlarına bakıldığında her ikisinin de myometriyal invazyon > % 50 olanlar açısından uyumlu olduğu hasta sayısı 20 (% 55,5) idi.

Çalışmamızdaki endometriyum kanserli hastalarda myometriyal invazyon derinliği açısından preoperatif MRI incelemesinin nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması sonucunda; sensitivite % 63,64, spesifite % 95,24, pozitif prediktif değer % 96,55, negatif prediktif değer % 55,56 ve doğruluk oranı % 73,85 olarak tespit edildi.

Alcazar J ve ark.’larının 8 makale üzerinde yaptığı bir meta analizde; preoperatif MRI ile myometriyal invazyon derinliği incelenmiştir. MR görüntülemenin myometriyal invazyon derinliğindeki sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 83 ve % 82 olarak tespit saptanmıştır (324). Yıldırım ve ark.’larının endometriyum kanserli 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, MRI yöntemiyle yaptığı myometriyal invazyon derinliği tespitindeki sensitive, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla % 77,8, % 72,7, % 80, % 70 ve % 75 olarak belirtilmiştir (323). Gallego J ve ark.’larının 51 hastada yaptığı çalışmada myometriyum invazyonunu değerlendirmede MRI’nın

sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değer ve doğruluğu sırasıyla % 77,8, % 97, % 93,3, % 88,9 ve % 90,2 olarak saptanmıştır (378). Yu Guo'nun 3T MRI ile yaptığı çalışmada ise sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla % 92,3, % 95,6, % 85,7, % 97,7 ve % 94,8 olarak tespit edilmiştir (379). Al-Bayati A ve ark.'larının 1.5T MRI ile yaptığı çalışmada sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluğu sırasıyla % 86, % 81, % 78, % 86 ve % 84 olarak belirtilmiştir (382). Yapılan son meta analizlerde ise kullanılan tekniğe bağlı olarak MRI'n sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla % 81-90 ve % 82-89 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda 3T ile 1,5T MRI arasında bir fark bulunamamıştır (380,381). Bunun yanında endometriyum kanserli hastalar çoğunlukla erken evrede tanı aldıkları için, MRI yöntemi kullanılarak uterusun çevre organlar (vajina, mesane, rektum vb.) ile olan invazyonun değerlendirilmesi ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu konuda bir fikir sahibi olmak zordur.

Pelvik MRI endometriyum kanserinin preoperatif evrelemede uzun zamandır kullanılan değerli bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak dokuda rezolüsyonu en fazla olan radyolojik yöntemdir. Endometriyum kanserli hastalar için MRI ile yapılan ilk çalışmalarda İV kontrast madde kullanılmadığından dolayı, myometriyal invazyon derinliği tespitinde sadece T2 ağırlıklı sekanslar kullanılmış olup, doğruluk oranı düşük (% 68-82) izlenmiştir (325,326). Fakat son 15-20 yılda MR cihazlarının gerek kalitesinin artması gerek FSE sekansları ve intravenöz (İV) kontrast madde kullanımı nedeniyle, endometriyum kanserli hastalarda myometriyal invazyon derinliğinin tespitinde sıkça başvurulmuş görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

Baktığımız çalışmalarda MRI'n % 65-94 oranında doğruluğu bildirilmiştir. Bazen tümör ile endometriyum veya myometriyum arasında MRI'daki T2 sekansındaki benzer sinyal yoğunluğu nedeniyle belirgin farklılıklar oluşmaz. Bu gibi durumlarda karsinom ve etrafındaki endometriyal doku veya myometriyum ayırt edilemez. Fakat çoğu zaman MRI'da tümör ile endometriyum veya myometriyum arasındaki fark ayırt edilebilir ve hatta tümör invazyonu nekroz veya rezidüel sekresyonlardan bile farklı görülebilir.

Çalışmamızdaki sonuçları literatürdeki veriler ile karşılaştırdığımızda, çalışmamızda sensitivite ve negatif prediktif değerinin düşük olduğunu, doğruluk oranının diğer çalışmalardan biraz düşük izlense de ortalamaya yakın olduğunu, fakat spesifite ve pozitif prediktif değerinin yüksek olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda 3T MRI ile

özellikle de myometriyal invazyonun  $> \% 50$  olan hastalarda, literatürdeki diğer çalışmalara da benzer şekilde spesifite, pozitif prediktif değerleri ve diğer değerlerin daha yüksek tespit edilmesi daha da önem kazanmaktadır. Çünkü myometriyal invazyon derinliği en önemli prognostik faktör olup tedaviyi etkilemekle birlikte, myometriyal invazyon  $> \% 50$  olduğunda lenf nodu tutulum riski de artmaktadır. Benzer çalışmalarda olduğu gibi, junktional zone ve subendometriyal alanda bozulmadaki artış MRI'da myometriyal invazyonu tespit etmek için önemli bir ipucudur. Bu ipuçların özellikle ileri yaşa bağlı olarak açık seçilememesi durumunda,  $< \% 50$  infiltrasyon olan hastaların tanısı zor ve hatta bazen imkansız olabiliyor (375,377,383,384). Çalışmamızda da bunu görmekteyiz. 3 T MR daha çok manyetik alana, sinyal gücüne ve çözünürlüğe sahip olduğundan dolayı çalışmamızdaki tanısal doğruluk, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD oranlarının 1,5T MRI ile yapılan çalışmalara göre daha yüksek olmasını bekledik. Fakat daha önce 1,5T ile yapılan çalışmaları incelediğimizde bu durumun tersini (spesifite ve PPD hariç) görmekteyiz. 1,5T ile yapılan çalışmaların sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarını incelediğimizde sırasıyla  $\% 87-97$ ,  $\% 91-75$ ,  $\% 87-93,4$ ,  $\% 91-85,7$  ve  $\% 89-87,7$  olduğunu görmekteyiz (385,386,387). Bizim çalışmamızda sensitivite, NPD ve doğruluk değerlerinin düşük olması myometriyal invazyon için 1.5T MRI'nın 3T MRI'dan daha iyi olduğu anlamına gelmez. Çünkü geçmişte yapılan çalışmalarda aralarında belirgin bir farkın olmadığını görmekteyiz. Bunun yanında çalışmamızda myometriyal invazyon için MRI ile ilgili oranlarımız beklentimizin altında olsa da, özellikle myometriyal invazyon derinliği  $> \% 50$  olan hasta grubunda doğruluk oranımız yüksektir. Bütün çalışmalardaki sonuçlar değerlendirildiğinde; bu oranların, çalışmaya alınan hasta sayısı, MRI cihazının kalitesi, görüntüleri yorumlayan hekimin çekim tekniğine ve bu konudaki mesleki tecrübesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Endometriyum kanseri tanısı alan hastaların sistematik olarak sevk edilip edilmeyeceğine veya pelvik ve paraaortik lenfadenektominin yapılıp yapılmayacağına karar vermek gibi en etkili terapötik yaklaşımı belirlemek için myometriyal invazyon derinliğinin preoperatif değerlendirmesi çok önemlidir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte preoperatif dönemde TVS ile myometriyal invazyon derinliğini tespit etmek oldukça sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. J.L.Alcazar ve ark.'larının 24 makale üzerinde yaptığı bir meta analizde; preoperatif TVS ile myometriyal invazyon derinliği incelenmiştir. TVS'nin myometriyal invazyon derinliğindeki sensitivitesi ve spesifitesi

sırasıyla % 82 ve % 81 olarak tespit edilmiştir (322). Yıldırım ve ark.'larının endometriyum kanserli 40 hastada 3D-US yöntemiyle myometriyal invazyon derinliği için yaptığı çalışmada sensitive, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla % 88,9, % 86,4, % 84,2, % 90,5 ve % 87,5 olarak saptanmıştır (323). Savelli L ve ark.'larının 155 endometriyum kanserli hastada TVS ile myometriyal invazyon ölçümü yaptığı çalışmada sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları incelendiğinde sırasıyla % 75, % 89, % 86, % 79 ve % 81 olduğu görülmüştür (388). Miklos P'nin yaptığı çalışmada ise bu oranlar sırasıyla % 92,3, % 79,2, % 61,2, % 96,7 ve % 82,7 olarak bildirilmiştir (389). Bu çalışmalarda TVS'nin myometriyal invazyon derinliği için oranların yüksek olduğunu görmekteyiz. Fakat Kanat-Pektaş ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla % 66, % 72, % 75, % 60 ve % 69 olarak bulunmuştur ve literatürdeki çalışmalara oranla düşük olduğu görülmüştür (390). Bu farklılık gerek kullanılan cihazın kalitesi, gerek bu konuda araştırma yapan hekimin bireysel deneyimi ve mesleki potansiyeline de bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda endometrioid adenokarsinomlu 65 olguda preoperatif TVS ile myometriyal invazyon derinliği bakıldı. TVS'de 41 (% 63) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 24 (% 37) hastada ise myometriyal invazyon > % 50 izlendi. Nihai histopatolojik incelemede ise 44 (% 67,7) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 21 (% 32,3) hastada ise myometriyal invazyon > % 50 saptandı. 65 hastanın preoperatif TVS sonuçları ile postoperatif histopatoloji sonuçları myometriyal invazyon derinliği açısından karşılaştırıldığında, 58 hastanın TVS sonucu postoperatif histopatoloji sonucu ile aynı, 7 hastanın sonucu ise farklı bulundu. Çalışmamız sonucunda TVS'de myometriyal invazyon derinliği 65 hastanın 58'inde doğru tespit edilmiş olup doğruluk oranı % 89,23 olarak bulundu.

Yaptığımız çalışmada; preoperatif TVS'de 41 hastada myometriyal invazyon < % 50 izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 44 hastada myometriyal invazyon < % 50 görüldü. Preoperatif TVS ile histopatoloji sonuçlarına bakıldığında her ikisinin de myometriyal invazyon < % 50 olanlar açısından uyumlu olduğu hasta sayısı 39 (% 95,12) idi. TVS'de 24 hastada myometriyal invazyon > % 50 izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 21 hastada myometriyal invazyon > % 50 görüldü. Preoperatif TVS ile histopatoloji sonuçlarına bakıldığında her ikisinin de

myometriyal invazyon > % 50 olanlar açısından uyumlu olduğu hasta sayısı 19 (% 79,16) idi.

Çalışmamızdaki endometriyum kanserli hastalarda myometriyal invazyon derinliği için preoperatif TVS incelemesinin nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması sonucunda; sensitivite % 88,64, spesifite % 90,48, pozitif prediktif değer % 95,12, negatif prediktif değer % 79,17 ve doğruluk oranı % 89,23 olarak tespit edildi.

Sadece TVS kullanıldığında, 5 hastada (% 7,6) myometriyal invazyon yanlış olarak > % 50 ve 2 hastada (% 3) ise yanlış olarak < % 50 yorumlanacaktı. Sadece bu iki hastada yanlışlıkla, yapılan cerrahiye lenfadenektominin dahil edilmemesine neden olacaktı. Bu sonuçlar TVS yöntemiyle, kaliteli bir ultrason cihazı kullanılarak dikkatli ve deneyimli bir hekimle bu denli yüksek oranlara ulaşılabileceğini göstermektedir.

Birçok yazar, endometriyum kanseri için myometriyal invazyon değerlendirmesinde; TVS de % 80-90 oranında doğruluk bildirmişlerdir. Bizdeki doğruluk oranı ise % 89,23 gibi yüksek bir oranda tespit edildi. Bu değer çoğu çalışmadaki doğruluk oranından yüksek olduğunu fakat istatistiksel olarak büyük bir farkın olmadığını görmekteyiz. Çalışmamızdaki TVS sonuçlarını literatürdeki diğer sonuçlar ile karşılaştırdığımızda; spesifite ve PPD'lerinde üstün olduğumuzu ve diğer sensitivite ve NPD oranlarında ise benzer olduğumuzu belirtmekteyiz. Al-Bayati A ve ark.'larının TVS ile myometriyal invazyonu inceledikleri çalışma sonuçlarına göre (sensitivite % 82, spesifite % 83, PPD % 80, NPD % 89 ve doğruluk oranı % 82) oranlarımızın yüksek olduğunu görmekteyiz (382).

Köse ve ark.'ları sensitivite hariç diğer parametrelerde bizim sonuçlarımızdan biraz daha düşük sonuçlara ulaşmıştır. Endometriyal karsinom tanısı alan 47 hasta üzerinde yapılan çalışmada, TVS ile myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde patoloji bulguları ile karşılaştırıldığında; sensitivite % 92, spesifite % 64, PPD % 89, NPD % 70 ve doğruluk oranı % 85 olarak bildirilmiştir (391).

Fishman A ve ark.'ları çalışmamıza benzer sonuçlara ulaşmıştır. Endometriyum kanserli 91 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, TVS ile myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde patoloji bulguları ile karşılaştırıldığında sensitivite % 91, spesifite % 88, PPD % 83, NPD % 74 ve doğruluk oranı % 82 olarak bildirilmiştir (392).

Bazı yazarlar, myometriyal invazyon derinliği tespiti için MRI incelenmesini TVS'ye tercih ederler (393,394,395). Myometriyal invazyonunun belirlenmesinde MRI'nın doğruluğunun önemli ölçüde daha yüksek olduğunu (% 88,5) söyleseler de; günümüzde yapılan çalışmalarda iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını ve hatta çalışmamızdaki TVS sonuçlarında doğruluğun (% 89,23) belirgin bir şekilde MRI'dan (% 73,85) daha yüksek olduğunu görmekteyiz.

Endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği için üç boyutlu transvajinal ultrasonografi (3D-US) ilk kez 2009 yılında kullanılmıştır. Bu çalışmaya 96 hasta dahil edilmiştir. Yapılan analizde sensitivite % 92,6, spesifite % 82,3, PPD % 67,7 ve NPD % 96,6 olarak belirtilmiştir (396). Ergenoğlu ve ark.'larının 45 hasta üzerinde 3D-US ile yapmış olduğu benzer çalışmada ise sensitivite % 100, spesifite % 88, PPD % 69 ve NPD % 100 olarak tespit edilmiştir (397). Çalışmamızı 3D-US ile karşılaştırdığımızda; anlamlı bir farkın olmadığını, bu konuda tecrübeli kişilerce yapıldığında iki boyutlu ultrasonografide de buna benzer yüksek oranların elde edileceğini belirtmek isteriz.

Fakat bir kısım hastada TVS ile uterusun görüntülenmesi optimal değerlendirilememektedir. Bazı durumlarda yanlışlıkla myometriyal invazyon derinliği fazla ölçülebilmektedir. Polipoid tarzda endometriyal karsinomda kaviteyi dolduran büyük tümöral dokunun myometriyumunu sıkıştırması sonucunda myometriyumun olduğundan daha ince ölçülmesi bu durumlardan biridir. Adenomyozis ve leiomyomada, endometriyum ile myometriyum arasında net ayrım yapılamadığı ve bu gibi durumlarda tümöral dokunun ekojenitesi ile myometriyumun ekojenitesinin benzer olduğu görülmektedir. Bu durumlara endometriyal polip de eşlik eder. Ama bazen de myometriyal invazyon derinliğinin olduğundan daha az ölçüldüğü görülmektedir. Genellikle tümörün ince bir hat şeklinde myometriyumunu invaze ettiği ve tümöral dokunun küçük olduğu durumlarda bu yanlışlıkları görmekteyiz. Yukarıda anlatılan durumların MRI için de geçerli olduğunu, myometriyal invazyon derinliği için yanlış yorumlamalara sebebiyet verdiğini de belirtmek isteriz. Bizim pratiğimizde de her iki yöntem için bu sebepler mevcuttu.

Bütün şüphelere rağmen cerrahi evrelendirmede intraoperatif karar vermek için frozen incelemeyi kullanmak, bu konuda bilgili ve deneyimli patoloğlara sahip kurumlarda intraoperatif tedaviyi yönlendirmek için oldukça güvenilir veriler



sağlayabilir. Daha önceki çalışmalardan alınan sonuçlar doğrultusunda intraoperatif frozen incelemenin patolojik olarak yüksek riskli faktörleri tanımlamak için - myometriyal invazyon derinliği, grade, tümör boyutu, servikal invazyon vb.- cerrahi ekibe kılavuzluk ettiği ve operasyonun şeklini belirlediği görülmüştür. Ancak literatürdeki çalışmaları incelediğimizde, yüksek riskli faktörler ve lenf nodu tutulumu için parafin kesitleri sonuçları ile frozen inceleme sonuçlarının tamamen korele olmadığı tespit edilmiştir. Stephan JM ve ark.'larının 116 hasta üzerinde yaptığı çalışmada intraoperatif frozen inceleme ile myometriyal invazyon derinliği tespitinin doğruluğu % 98,2 olarak saptanmıştır (327). Quinlivan ve ark.'ları 460 endometriyal kanserli hasta üzerinde frozen inceleme ile myometriyal invazyon derinliği için doğruluk oranını % 88,6 olarak bildirmiştir (398). Savelli L ve ark.'larının 155 endometriyum kanserli hastada frozen inceleme ile myometriyal invazyon derinliğinin ölçümünü yaptığı çalışmada sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranlarını incelediğimizde sırasıyla % 92, % 92, % 89, % 94 ve % 92 olduğunu görmekteyiz (388). Başka bir çalışmada, aynı oranlar sırasıyla % 73,7, % 100, % 100, % 86,5 ve % 90,2 olarak bildirilmiştir (378). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda ise frozen inceleme ile myometriyal invazyon değerlendirmesinde sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve doğruluk oranları sırasıyla % 100, % 85,71, % 93,62, % 100 ve % 95,38 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki verilerin önceki yapılan çalışmalarla ve aynı zamanda nihai patoloji sonuçlarımızla da oldukça benzer olduğu görüldü. Sensitivite ve NPD'lerinin % 100 olması da dikkat çekicidir. Fakat Frumovitz ve ark.'nın yaptığı çalışmada frozen inceleme ile nihai patoloji arasındaki korelasyon düşük izlenmiştir (399). Frumovitz'in sonuçlarına benzer şekilde Özdemir S'in yaptığı çalışmada da genel doğruluk oranı (% 91) nihai sonuçlar ile korele olsa da, derin myometriyal invazyonu olan hastalarda doğruluk oranı % 80 olup oldukça düşük izlenmiştir (400).

Bizim çalışmamızda endometrioid adenokarsinomlu 65 olguda intraoperatif frozen inceleme ile myometriyal invazyon derinliği bakıldı. Frozen inceleme 47 (% 72,3) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 18 (% 27,7) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon izlendi. Nihai histopatolojik incelemede ise 44 (% 67,7) hastada myometriyal invazyon < % 50 ve 21 (% 32,3) hastada ise > % 50 myometriyal invazyon görüldü. 65 hastanın intraoperatif frozen inceleme sonuçları ile postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları myometriyal invazyon derinliği açısından karşılaştırıldığında, 62 hastanın sonuçlarının aynı olduğu, 3 hastanın sonuçlarının ise

farklı olduğu görüldü. Çalışmamız sonucunda frozen inceleme ile 65 hastanın 62'sinde myometriyal invazyon derinliği doğru tespit edilmiş olup doğruluk oranını % 95,38 olarak saptandı.

Yaptığımız çalışmada intraoperatif frozen incelemede 47 hastada myometriyal invazyon < % 50 izlenirken, postoperatif patoloji sonuçlarına göre 44 hastada myometriyal invazyon < % 50 olarak görüldü. İntraoperatif frozen inceleme ve histopatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında her ikisinde myometriyal invazyon < % 50 olanlar açısından uyumlu olduğu hasta sayısı 44 (% 93,61) idi. Her iki incelemede de myometriyal invazyon derinliğinin > % 50 izlendiği hasta sayısı 18 olup, doğruluk oranı % 100'dür.

Mevcut sonuçları incelediğimizde; preparatlar tek patolog tarafından incelendiğinde bile frozen sonuçlarının nihai patoloji sonuçları ile tamamen aynı olmadığı görülmektedir. Çünkü frozen sonucu sınırlı bir zamanda verilmek zorundadır. Bu nedenle sadece sınırlı sayıda doku kesiti alınıp incelenebilir. Aynı zamanda frozen kesitleri, dokunun kesite uygun hale gelmesi amacıyla uygulanan takip işlemi yapılamadığı için değerlendirme açısından sınırlıdır. Ayrıca patoloji laboratuvarının donanımının yanında, patoloğun bu konudaki bilgi ve tecrübesi de çok önemlidir.

Literatürdeki bir kısım çalışmada frozen incelemede alınan kesit sayısı ile sonuçların değiştiği görülmüştür. Alınan kesit sayısı arttıkça frozen sonuçlarının doğruluk oranının da arttığı tespit edilmiştir. Fanning ve ark.'ları yaptığı çalışmada en az 4 kesit almış olup, myometriyal invazyon derinliği için doğruluk oranını % 95 olarak bulmuştur (401). Kucera ve ark.'larının 3 kesit aldığı çalışmada bu oran % 80 iken, Noumoff ve ark.'larının 1-2 kesit aldığı çalışmada ise aynı oranın % 72 olduğu görülmüştür (402,403). Fakat bir kısım çalışmada sadece bir kesit alınarak sonuçlar değerlendirildiğinde doğruluk oranını % 80'in üzerinde bildirilmiştir (404,405). Bizim çalışmamızda 1-3 kesit alınmış olup, doğruluk oranı % 95,38 bulunmuştur. Frozenda daha iyi oranlar elde etmek için kesit sayısının yanında, öncelikle TVS de şüphelenilen uterus bölümünün patolog ile paylaşarak, o bölgeden kesit alınmasını öneririz. Çünkü tümör dokusunun küçük ve ince bir hat çizdiği durumlarda patoloğun kısa sürede spesmende bunu görmesi zor olmaktadır. Bundan dolayıdır ki frozen incelenmesinde klinisyen ile patolog iletişim içinde olmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyusmakla birlikte oranlarımız oldukça yüksektir. Bu nedenle endometriyum kanserinde lenf nodu metastazı için risk faktörü olan myometriyal invazyon derinliği, frozen inceleme ile çok yüksek oranlarda tespit edilebilir. Bu sonuçlar frozen incelemenin kolay ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bu başarılı sonuçların alındığı kliniklerde frozen sonuçlarına göre ameliyatın kapsamı şekillenebilir ve intraoperatif lenfadenektomi kararı için frozen incelemenin sonucu esas alınabilir.

Çalışmamızın eksik yönlerine baktığımızda, 2D-US yerine 3D kullanarak ve daha geniş hasta grubu ile daha doğru ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilir. Aynı zamanda TVS ve MRI’da myometriyal invazyonun yanında, alt uterin segment ve/veya servikal invazyon ve grade değerlendirilmesi de eklenerek çalışma daha kapsamlı hale getirilebilir.

Endometriyum kanserinde yapılan cerrahinin şekli için preoperatif görüntüleme ve intraoperatif frozen çok önemlidir. Çalışmamızda endometriyum kanserli 65 hasta üzerinde TVS, MRI ve frozen inceleme ile myometriyal invazyon derinliği değerlendirildi. Çalışmamızdaki amacımız, önemli bir prognostik faktör olan myometriyal invazyon derinliğinin preoperatif ve intraoperatif dönemde hangi yöntem ile daha sağlıklı değerlendirilebileceğini tespit etmektir. Bizim çalışmamız endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği için aynı hasta grubu üzerinde bu üç yöntemin birlikte incelendiği literatürdeki nadir çalışmalardan biridir. Bu sebeple, çalışmamızdaki alınan sonuçların ne kadar önemli veriler olduğunu görmekteyiz. Frozen, TVS ve MRI için sonuçları tekrar hatırladığımızda sırasıyla; sensitivite % 100/88,64/63,64, spesifite % 85,71/90,48/95,24, PPD % 93,62/95,12/96,55, NPD % 100/79,17/55,56 ve doğruluk oranı % 95,38/89,23/73,85 olarak tespit edildi. Endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği için yapılan frozen incelemedeki sonuçlarımızın genel olarak literatürdeki sonuçlardan yüksek olduğu görüldü. Ayrıca frozen inceleme, çalışmamızdaki diğer yöntemler arasında sensitivitesi, NPD ve doğruluğu en yüksek olan yöntemdir. Frozen inceleme ile diğer yöntemler karşılaştırıldığında spesifite ve PPD açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Kliniğimizde frozen ile nihai patoloji sonuçlarının yüksek uyumluluk içinde olduğu görüldü. Lenfadenektomi açısından endometriyum kanserinde yüksek riskli prognostik faktörleri belirlemek için, bu konuda bilgili ve

deneyimli uzman patologlar tarafından yapıldığında frozen yönteminin güvenilir bir yöntem olduğu görülmektedir. Aynı zamanda bu yöntemle gereksiz major cerrahi önlenmiş olup, bunun sonucunda gelişecek komplikasyonlar ve hastane maliyeti açısından ucuz, hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğu da ortadadır.

Endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği için preoperatif dönemde elde ettiğimiz TVS sonuçlarımızın, daha önceki yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında; NPD hariç özellikle spesifite ve PPD oranlarında olmak üzere yüksek veya benzer olduğunu tekrarlamak isteriz. Ayrıca TVS yöntemi, çalışmamızdaki bakılan diğer yöntem olan frozen incelemeye göre sadece spesifite ve PPD oranları için istatistiksel olarak anlamlı olmasa da biraz yüksek olduğunu görmekteyiz. TVS sonuçlarını MRI ile karşılaştırdığımızda; spesifite, NPD ve özellikle doğruluk oranı açısından yüksek olduğu saptandı. MRI'nın ise spesifite değerinde TVS'ye göre az da olsa üstünlüğü (% 95,24/90,48) görüldü. Daha önce üzerinde tartıştığımız bazı çalışmalarda MRI'nın TVS'ye tercih edilmesi gerektiği söylenilse de biz bu fikrin tersini düşünmekteyiz. Öncelikle çalışmamızda TVS'nin myometriyal invazyonu saptamada MRI'dan daha yüksek olduğu anlamlı olarak bulundu. Yapılan benzer çalışmaların bir kısmında da bunu görmekteyiz (323,375,388). Bunun yanında endometriyum kanserli hastalarda kullanacağımız yöntemin faydalarının yanında maliyeti ve ulaşılabilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır. MRI ulaşılabilirliği daha zor olmakla birlikte, çok pahalı, zaman alıcıdır. Bunun yanında kaliteli görüntü almak için kontrast ajan kullanımı gerektirir. Kontrast ajana bağlı olarak allerjik reaksiyonlar ve karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca kapalı alan fobisi olan hastalarda ve morbid obezite gibi MRI'nın uygulanamadığı durumların olabileceği de akılda bulundurulmalıdır. Diğer yandan TVS, myometriyal invazyon değerlendirmesi için basit, hızlı, nispeten düşük maliyetli, kolay ve tekrarlanabilirliği açısından da MRI'dan avantajlı görülmektedir. Ayrıca teknoloji geliştikçe, 3D ultrason ve güç doppler uygulamasının yaygınlaşması ile birlikte, ileride tecrübeli ellerde yapılacak olan yeni prospektif çalışmalarda TVS'nin teşhis doğruluğunun artacağına, sonuçlarının frozen ile yarışacağına ve nihai patoloji sonuçlarına daha da çok benzer olacağını öngörüyoruz. Sadece TVS bazen myom, adenomyozis, obezite, ileri yaşa bağlı kalsifik veya atrofik uterus, uterusun pozisyonu ve preoperatif cerrahinin şeklinin önemli olduğu (morbid obez veya kronik hastalıkların eşlik ettiği hastalar) durumlarda TVS'nin yanında ikinci bir yöntem olarak MRI kullanılabilir. Sonuç olarak, preoperatif

dönemde endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği değerlendirilmesinde; şu ana kadar yapılan çalışmalar ve yaptığımız çalışma göz önünde bulundurulduğunda, uzman ve deneyimli bir jinekolog tarafından yapılan TVS yöntemini ilk görüntüleme modalitesi olarak öneririz.



## 6. SONUÇLAR

Histopatolojik olarak endometriyum kanseri tanısı almış hastalarda, cerrahi tedavi için önemli olan prognostik faktörler vardır. Bunlardan en önemlisi myometriyal invazyon derinliğidir. Bu tezimizde, myometriyal invazyon üzerinde etkili olan parametreleri incelemeyi, fakat daha da önemlisi preoperatif ve intraoperatif dönemde myometriyal invazyon derinliğinin tespiti için frozen, TVS ve MRI yöntemlerini karşılaştırmayı amaçladık.

Grade, tümör boyutu, Ki-67 proliferasyon indeksi arttıkça myometriyal invazyon derinliğinin arttığını literatürdeki benzer çalışmalarda ve çalışmamızda tespit ettik.

Serum CA 125 seviyesinin cut-off değer 35 U/mL'nin üzerinde olması, lenfadenektomi ihtiyacının çok güçlü bir öngörücüsüdür. CA 125 serum değerinin yüksek olduğu olgularda, myometriyal invazyon derinliğinin arttığını görmekteyiz. Fakat CA 19-9 için çalışmamızda myometriyal invazyon açısından anlamlı bir istatistiksel bulgu tespit edilemedi.

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği ile myometriyal invazyon derinliği arasında tam bir korelasyon olmasa da, reseptör pozitifliği olan vakalarda myometriyal invazyon derinliğini düşük buldunuz. Bir diğer immünohistokimyasal parametre olan CEA için literatürde yeterli kadar çalışma yoktur. Fakat çalışmamızda CEA'nın pozitif olduğu olgularda myometriyal invazyon derinliğinin olmayanlara göre fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca p53 reseptör pozitifliği olan hastalarda tümörün daha agresif, grade'nin ve myometriyal invazyonun daha yüksek olduğu görüldü.

LVSİ ile myometriyal invazyon arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu tespit edildi. Genellikle grade 3, derin myometriyal invazyon gibi yüksek riskli hastalarda lenfo-vasküler alan invazyonunun artmış olduğu saptandı.

Endometriyum kanserli hastalarda myometriyal invazyon derinliğinin tespitinde frozen, TVS ve MRI yöntemleri karşılaştırıldı. Frozen kolay, güvenilir ve aynı zamanda nihai patoloji sonuçlarına en yakın yöntemdir. Bu nedenle frozen sonucuna bakılarak intraoperatif lenfadenektomi kararı alınabilir.

TVS sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, sonuçlarımızın benzer veya yüksek olduğunu tespit ettik. Fakat MRI için tam tersi bir durum mevcuttu. Doğruluk oranını, literatüre ve çalışmamızdaki diğer iki yöntemle göre düşük izledik. Çalışmamızdaki myometriyal invazyon tespiti için MRI yöntemi ile elde edilen sonuçlar, TVS'ye göre daha düşük izlense de; TVS'nin MRI'dan daha iyi bir

yöntem olduğu genellemesinin doğru olduğu söylenemez. Çünkü bu sonuç, bizim çalışmamızdaki MRI değerlendiren hekim veya MRI'nın çekim tekniği ile ilişkili olabilir. Genellemek için bundan sonraki bu konu ile ilgili, büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat çalışmamızda da gördüğümüz gibi zorunlu haller olmadığı sürece, endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği için bilgili ve bu konuda tecrübeli jinekologlar tarafından yapılan TVS'ye ek olarak MRI'nın yapılmasını önermiyoruz. MRI ulaşılabilirliği zor, pahalı, zaman alıcı ve kontrast madde gerektiren bir yöntem iken; TVS basit, hızlı, nispeten düşük maliyetli, kolay yapılan bir yöntemdir. Gerek TVS'de gerek MRI'da bazen myom, adenomyozis, obezite, ileri yaşa bağlı kalsifik veya atrofik uterus, uterusun vertikal pozisyonu gibi durumlarda myometriyal invazyonun değerlendirilmesi güçleşmektedir. Bu gibi durumlarda mevcut iki yöntemi kullanıp daha güvenilir bilgi alınabilir. Sonuç olarak, preoperatif dönemde endometriyum kanserinde myometriyal invazyon derinliği değerlendirilmesinde; şu ana kadar yapılan çalışmalar ve yaptığımız çalışma göz önünde bulundurulduğunda, uzman ve deneyimli bir jinekolog tarafından yapılan TVS yöntemini ilk görüntüleme modalitesi olarak öneririz.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Uterin Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp/html>. 15.6.2018
3. T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü, Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2017 Ankara
3. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and Result, Available at: <http://seer.cancer.gov/statistics/>. 20.6.2018
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999 Jan-Feb;49(1):33-64, 1.
5. T.C. Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü, Kanseri Dairesi Başkanlığı. <http://kanseri.gov.tr>. Dosya/ Sunular/Kanseri 20.06.2018
6. 2009 Türkiye Kanseri İstatistikleri. Gültekin M, editör. Güledal Boztaş [www.kkanseri.gov.tr](http://www.kkanseri.gov.tr) 21.6.2018
7. T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Birleşik Veri Tabanı,2014. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanseri-istatistikleri/yillar/495-2014-y%C4%B1%C4%B1-t%C3%BCrkiye-kanseri-istatistikleri.html> 20.06.2018
8. Carlson MB. Human Embryology and Developmental Biology. Mosby 2.th ed.,1993;375-83.
9. Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body, 29 th ed. 1973:1265-1339.
10. Jones S.W,Jones GS.Anatomy.In:Novak's textbook of Gynecology;10 th ed.Baltimore:Williams, Wilkins,1981:1-6.
11. Keith L. Moore, the Developing Human Clinically oriented Embryology, 5th ed., 1993, WB. Saunders.
12. Kayali H, Satiroglu G, Tasyurekli M. insan Embriyolojisi, istanbul 1992.
13. Atasii T, Sahmay S, Jinekoloji, İstanbul 1996.
14. Schwalm H.,Dubrausky V.:The structure of musculatuare of human



uterus: Muscles and connective tissue. *Am J Obstet Gynecol* 94:391- 404,1996.

15. Nussbaum A.R, Sanders R.C, Jones M.D, Neonatal uterine morphology as seen on real time US. *Radiology* 125:477,1997.

16. Grimes C.K, Rosenbaum D.M, Kirkpatrick J.A. Jr: Pediatric gynecologic radiology. *Semin Roentgenol* 4: 284, 1982.

17. Forrest TS, Elyaderani MK, Muilenburg MI, Bewtra C, Kable WT, Sullivan P. Cyclic endometrial changes. US assessment with histologic correlation. *Radiology* 1988 ; 167 ( 1 ): 233 – 237.

18. Nichols D.H, Pelvic anatomy of the living in. *Vaginal surgery*, 2 nd ed. 1983. 1-40.

19. Balfe DM, Peterson RR, Lee JKT. Normal abdominal anatomy. In. Lee JKT, Sagel SS; Stanley RJ, (eds). *Computed body tomography*. 1983. 131-165.

20. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure. *Hum Reprod Update* 2011;14:415-29.

21. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013;28:2032-44.

22. <https://www.google.com.tr/search?q=thompsonj/anatomy&tbm> 2001. 15.08.2018

23. <https://www.google.com.tr/search?tbm=isch&q=uterin+arter+netter&chips> 15.8.2018

24. Committee on Adolescent Health Care. Committee opinion: no. 562: müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol*. 2013 May;121(5):1134-7.

25. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):102-8.

26. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa Silva JC, Candido dos Reis FJ. Immunohistochemical expression of p63 in

endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. *Menopause*. 2006 Sep-Oct;13(5):826-30.

27. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. *Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature*. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18(5):569-81.

28. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1197-205.

29. Costa-Paiva L, Godoy CE, Antunes A, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics *Menopause*. 2011 Dec;18(12):1278-82.

30. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Jan-Feb;17(1):53-8.

31. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Aug;89(8):992-1002

32. Maruo T, Matsuo H, Shimomuro Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003; 68: 817-24.

33. Eisinger SH, et al., Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*, 2003. 101(2): p. 243-50.

34. Pathology, R.J.A.S., 1989 (7th Edition): p. 1083-1087.

35. Cramer SF and Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*. 1990. 94(4): p.435-8

36. Rock AJ, Thompson JD. *Te Linde's Operative Gynecology*. 9 ed. 2003, Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott. 753-98.

37. Faerstein E, M. Szklo, and N. Rosenshein. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*, 2001. 153(1): p. 1-10.

38. Barbarisi A, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol.* 2001. 186(3): p. 414-24.
39. Gross KL and Morton CC, Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gyneco.* 2001. 44(2): p. 335-49.
40. Harma M. Serviks uterinin benign hastalıkları. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2006; p. 827-846
41. Pınar Tokatlıoğlu blog <https://pinartokatlioglu.com/myom/> 16.06.2016
42. Üreme Sağlığı ve İnfertilite Derneği. Myomların Sınıflaması. <http://www.tsrm.org.tr/pro/egitim/tsrm-derlemeler/infertilite-degerlendirilmesinde-ultrasonografi> 15.06.2018
43. Montague AC, Swartz DP. Woodruff, Sarcoma Arising in a Leiomyoma of the Uterus: Factors Influencing Prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1965. 92: p. 421-7.
44. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981. 36(4): p. 433-45.
45. Ayhan A, Ata B. Gomel'in Jinekolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007(Myoma uteri): p. 181-194
46. Dueholm M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(3): p. 409-15.
47. Beksaç M S, Hassa H. Üreme endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik Onkoloji, Ankara, Medical NETWORK, 2006 (Myoma uteri): p. 1181-194
48. Zaloudek C and Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In Blaustein's pathology of the female genital tract. Kurman RJ ed. Fifth edition (2002): pp561.
49. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic Pathology. Fifth edition, Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 615-616.
50. Pernoll ML. Obstetrik ve Jinekoloji El Kitabı. Ayhan A (Çeviren). 10. baskı, Ankara: Palme, 2002: 755-767.

51. Habiba M, Pluchino N, Petignat P, Bianchi P, Brosens IA, Benagiano G. Adenomyosis and Endometrial Cancer: Literature Review. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):313-328.
52. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997; 12: 1275-1279.
53. Matalliotakis IM, Katsikis IK, Panidis DK. Adenomyosis: what is the impact on fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 261-264.
54. Pelage L, Fenomanana S, Brun JL, Levailant JM, Fernandez H. Treatment of adenomyosis (excluding pregnancy project). *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 May;43(5):404-11.
55. Speroff L, Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Erk A, Günalp S (Çeviren). 7. baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007: 562-605.
56. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
57. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
58. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer.* 1985 Jul 15;56(2):403-12.
59. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, Skov T. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists.* 01 Jan 1997, 16(1):33-37.
60. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, Pickartz H, Wells M. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working

classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1102-8.

61. Usubütün A, Ertoy D, Ozkaya O, Altinok G, Küçükali T. Search for problem areas in endometrial biopsies to achieve quality assurance. *Pathol Res Pract*. 2000;196(9):625-6.

62. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998 Aug;22(8):1012-9.

63. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):804-11.64.

64. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO 94. *J Clin Pathol* 2005;58:1-6.

65. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18:324-30.

66. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol*. 2005 Mar;18(3):324-30

67. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendaele AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2304-12

68. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Eppl M, Jordan D, Swisher E, Weiss NS. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113:655-62.

69. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-75.

70. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, Jordan D, Swisher E, Weiss NS. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113:655-62.
71. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:562-71.
72. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-82.
73. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434-40.
74. Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, Yuce K. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36:31-4.
75. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-9.
76. Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in premalignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:435-40.
77. 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:e40-2.
78. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:21-8.
79. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1702-9.

80. Giuntoli RL , Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):460-9.
81. González-Bosquet E, Martínez-Palones JM, González-Bosquet J, García Jiménez A, Xercavins J. Uterine sarcoma: a clinicopathological study of 93 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1997;18(3):192-5.
82. Yang GC, Wan LS, Del Priore G. Factors influencing the detection of uterine cancer by suction curettage and endometrial brushing. *J Reprod Med.* 2002 Dec;47(12):1005-10.
83. Kido A, Togashi K, Koyama T, Yamaoka T, Fujiwara T, Fujii S. Diffusely enlarged uterus: evaluation with MR imaging. *Radiographics.* 2003 Nov-Dec;23(6):1423-39.
84. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer.* 2008 Feb 15;112(4):820-30.
85. Hendrickson MR, Tavassoli FA, Kempson RL, et al: Tumors of the uterine corpus (Mesenchymal tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P: World Organization of Tumors. Lyon, France, IARC Press, 2003, p233
86. Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003 Jun;89(3):460-9.
87. Chantarawiroj P, Tresukosol D, Kudelka AP, Edwards CL, Silva EG, Wharton JT, Kavanagh JJ. Prolonged oral etoposide for refractory advanced uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 1995 Aug;58(2):248-50.
88. Sorbe B, Johansson B. Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol.* 2008 May;32(5):1111-7.
89. Chan JK, Kavar NM, Shin JY, Osann K, Chen LM, Powell CB, Kapp DS. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer.* 2008 Oct 21;99(8):1210-5.

90. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Mayerhofer S, Czerwenka K, Leodolter S, Kainz C, Mayerhofer K. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol*. 2001 May;81(2):160-5.
91. Dionigi A, Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002 May;26(5):567-81.
92. Riopel J, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):402-6.
93. Reich O, Winter R, Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol*. 2005 Jun;97(3):982; author reply 982-3.
94. Yörükoğlu K, Erten O, Uslu T. Uterusun Mezenkimal Tümörleri. *Jinekolojik Onkoloji İzmir, Dokuz Eylül Yayınları*, 1998, p131-138.
95. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol*. 1990 Apr;21(4):363-81.
96. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. 2009 Feb;54(3):355-64.
97. Zaloudek C, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994; p.487-528
98. McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:687–690.
99. Tuncer M, Ozgul N, Gultekin M. Türkiye’de Kanser İstatistikleri.
100. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery



alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1404-11.

101. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I, Makedos G. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 May;274(2):91-6. Epub 2006 Mar 4.

102. De Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*: September 2016 - Volume 128 - Issue 3 - p 519–525

103. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.

104. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, et al. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:3254–3258.

105. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:227–242.

106. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.

107. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(suppl 1):S105–43.

108. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 797–806. (Level II-3).

109. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human Pathol* 1995;26:1260–1267.

110. Zheng W, Cao P, Zheng M. p53 Overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol* 1996;61:167–174.

- 111- Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924–930.
112. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2334–2338.
113. Mutter GL, Baak JPA, Fitzgerald JT.. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol* 2001;83:177–185.
114. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997;57:4736–4738.
115. Lax SF, Kendall B, Tashiro H. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88:814–824.
116. Lagarda H, Catasus L, Arguelles R, et al. K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2001;193:193–199.
117. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res* 1991;51:5308–5314.
118. Scholten AN, Creutzberg CL, van den Broek L, et al. Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type 1 endometrial carcinoma. *J Pathol* 2003;201:460–465.
119. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* 2002;21:7981–7990.
120. Mirabelli-Primdahl L, Gryfe R, Kim H, et al.  $\beta$ -Catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway. *Cancer Res* 1999;59:3346–3351.
121. Mariani A, Sebo TJ, Webb MJ, et al. Molecular and histopathologic predictors of distant failure in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 2003;27:434–441.
122. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecularbased classification. *Virchows Arch* 2004;444:213–223.
123. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 1998;29:551–558.
124. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:463–469.

125. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107:190–193.
126. Abeler VM, Vergote IB, Kjaerstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740–1747.
127. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797–806.
128. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies *Cancer Control*. 2009 Jan;16(1):8-13.
129. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):814-24.
130. Semczuk A, Berbec H, Kostuch M. K-ras gene point mutations in human endometrial carcinomas: correlation with clinicopathological features and patients' outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:695–700.
131. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4783-91.
132. Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu I. Beta- Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2001 Jan;84(2):209-17.
- 133- Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colás E, Llauradó M, Alazzouzi H, Planagumá J, Lohmann MA, Garcia J, Castellvi S, Ramon y Cajal J, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Feb;108(3-5):221-9.
134. Saffari B, Jones LA, Elnaggar A. Amplification and overexpression of Her-2/Neu (C-ErbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res* 1995;55:5693–5698.
135. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jun 7;92(11):924-30.

136. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-gammatenin, and p120 ctn) expression in endometrial cancer and endometrioid cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol* 2003;199:471–478.
137. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;1;71(3):677-85.
138. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009 Feb;75(2):141-9.
139. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):400-8.
140. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat*. 2003 Sep;22(3):183-98.
141. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
142. Ko EM, Walter P, Clark L. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2014; 133:28.
143. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
- 144-Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31:2607.
- 145-Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
- 146-Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.

- 147-Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
- 148-Abu-Abid S, Szold A, Klausner J. Obesity and cancer. *J Med* 2002; 33:73.
- 149-Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635.
150. Mackintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG*. 2013 Jun;120(7):791-4.
151. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.
152. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
153. 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; 298:147.
154. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
155. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:569.
156. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.

157. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164.
158. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.
159. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
160. Shapiro JA, Weiss NS, Beresford SA, Voigt LF. Menopausal hormone use and endometrial cancer, by tumor grade and invasion. *Epidemiology*. 1998 Jan;9(1):99-101.
161. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.
162. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 84:975.
163. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108:425.
164. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:1115.
165. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127.
166. Winer I, Lehman A, Wactawski-Wende J. Tubal Ligation and Risk of Endometrial Cancer: Findings From the Women's Health Initiative. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:464.
167. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-32.

168. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403.
169. Chandeying P, Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J Obstet Gynaecol Res* 2015.
170. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010; 126:208.
171. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18:732.
172. Myung SK, Ju W, Choi HJ. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
173. Unfer V, Casini ML, Costabile L. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82:145.
174. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527–37. (Level I)
175. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No. 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1394–7. (Level III)
176. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; 97:855.
177. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:318.
178. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG, Mannion C, Wang J, Chou MC, Tsai HD, Chen ST, Hsiao YH. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer*. 2014 Jan 23;5(2):151-5
179. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:318.

180. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527.
181. Barakat RR, Wong G, Curtin JP. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164.
182. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD007245.
183. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394.
184. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:2758.
185. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:604–14. (Level III)
186. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA. Oneyear long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. Ospemifene Study Group. *Menopause* 2013;20:418–27. (Level I)
187. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575.
188. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784-6.
189. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Womens Health (Lond)* 2010; 6:831.
190. Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185-92.
191. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010;24:345-53.



192. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003;104:669-76.
193. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89-98.
194. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141-9.
195. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011;48:505-12.
196. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
197. Beiner ME, Finch A, Rosen B. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *A prospective study. Gynecol Oncol* 2007; 104:7.
198. Gehrig PA, Bae-Jump VL, Boggess JF. Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94:208.
199. Liang SX, Pearl M, Liang S. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011; 128:763.
200. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:434.
201. Sun Q, Xu L, Zhou B. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:125.

202. Liao CK, Rosenblatt KA, Schwartz SM, Weiss NS. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 2003 May;14(4):357-60.
203. Parkin DM<sup>1</sup>, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. Global cancer statistics, 2002.
204. Winer I, Lehman A, Wactawski-Wende J. Tubal Ligation and Risk of Endometrial Cancer: Findings From the Women's Health Initiative. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:464.
205. Felix AS, Brinton LA, McMeekin DS. Relationships of Tubal Ligation to Endometrial Carcinoma Stage and Mortality in the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group 210 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
206. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:1061.
207. Soini T, Hurskainen R, Grénman S. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.
208. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017;129:1059.
209. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
210. Zhou B, Yang L, Sun Q. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
211. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:933.

212. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011; 11:96.
213. Tang NP, Li H, Qiu YL. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:605.e1.
214. McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, Kushi LH. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Prev Med* 2008; 46:298.
215. Matsuo K, Cahoon SS, Yoshihara K. Association of Low-Dose Aspirin and Survival of Women With Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 128:127.
216. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460
217. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> . Uptodate (Accessed on June 06, 2016). 16.8.2018
218. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11:201.
219. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006;55:334-7.
220. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2014;177:29-33.
221. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.

222. 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; 16:9.
223. Zaino RJ<sup>1</sup>, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1):81-6.
224. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):764-72.
225. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds). WHO Classification of tumours of the female reproductive organs. 4. *World Health Organization*, 2014. p.126, 150.
226. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogaler F. Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In tavaresoli FA, devilee p: Word Health Organization Classification of tumours. Lyon, france , IARC Press, 2003, P221
227. **Kurman**, Robert J., **Hedrick Ellenson**, Lora, **Ronnett**, Brigitte M. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. *New York, springer*, 2011b, p422
228. Xiong J, He M, Jackson C. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1231.
229. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:S55.
230. Smith-Bindman R<sup>1</sup>, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Grady D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998 Nov 4;280(17):1510-7.

231. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999 Jan-Feb;49(1):8-31.
232. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Jan;178(1):129-33.
233. Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):128-30.
234. Takac I. Transvaginal ultrasonography with and without saline infusion in assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *J Ultrasound Med.* 2007 Jul;26(7):949-55; quiz 956-7.
235. Alcázar JL, Errasti T, Zornoza A. Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cells dissemination risk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Apr;79(4):321-2.
236. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Mar;176(3):603-6.
237. Gross BH, Moss AA, Mihara K, Goldberg HI, Glazer GM. Computed tomography of gynecologic diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Oct;141(4):765-73.
238. Holalkere NS, Katur AM, Lee SI. Issues in imaging malignant neoplasms of the female reproductive system. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009 Jan-Feb;38(1):1-16
239. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY, Addley HC, Reinhold C, Sala E. The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging. *Radiographics.* 2012 Oct;32(6):1805-27
240. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, Jacobs I, Reznek RH. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb;17(1):188-96.

241. Toki T, Oka K, Nakayama K, Oguchi O, Fujii S. A comparative study of pre-operative procedures to assess cervical invasion by endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 May;105(5):512-6.
242. Lee KB, Ki KD, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, Park SY, Jeong DH, Kim KT. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct;16(10):2882-7
243. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am*. 2002 May;40(3):563-76.
244. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1981 Jun;57(6):699-704.
245. Nilsen PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Dec 1;105(7):1099-109.
246. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1115-21.
247. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1991 Jul;78(1):63-9.
248. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):418-23; discussion 423-6.
249. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980 Oct;56(4):419-27.
250. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991 Jun 1;67(11):2791-4.

251. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986 Apr;67(4):463-7.
252. Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. *Cancer.* 1986 Oct 1;58(7):1518-25.
253. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA. *Obstet Gynecol.* 1984 Jun;63(6):825-32.
254. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987, 60:2035–2041.
255. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2001 Feb;80(2):233-8.
256. Lutz MH, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 1978 Feb;6(1):83-94.
257. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer.* 1985 Apr 15;55(8):1753-7.
258. Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):348-56.
259. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer.* 1992 Jan;2(1):9-22.
260. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol.* 1992 Jun;45(3):235-9.
261. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol.* 1989 Mar;32(3):288-91.
262. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. 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 Jan;40(1):55-65.
263. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. 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 Jan;40(1):55-65.
264. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Aletti G, Podratz KC. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol*. 2002 Oct;87(1):112-7.
265. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 1989;28:189.
266. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Jul;86(1):38-44.
267. Moore DH, Fowler WC Jr, Walton LA, Droegemueller W. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol*. 1989 Aug;74(2):180-4.
268. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035-41.
269. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol*. 2003 May;89(2):236-42.
270. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res*. 1997 Nov 1;57(21):4736-8.
271. Semczuk A, Schneider-Stock R, Berbec H, Marzec B, Jakowicki JA, Roessner A. K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer. *Cancer Lett*. 2001 Mar 26;164(2):207
272. Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol*. 1996 May;61(2):167-74.
273. Cianciulli AM, Guadagni F, Marzano R, Benevolo M, Merola R, Giannarelli D, Marandino F, Vocaturo G, Mariani L, Mottolese M. HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein expression and conventional pathological parameters. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003 Jun;22(2):265-71.



274. Schimp VL, Ali-Fehmi R, Solomon LA. The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level? *Gynecol Oncol* 2006; 102:440.
275. Zhang MM, Cheung MK, Osann K. Improved survival of Asians with corpus cancer compared with whites: an analysis of underlying factors. *Obstet Gynecol* 2006; 107:329.
276. 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 Jun;182(6):1506-19.
277. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis . *Obstet Gynecol*. 1987 Aug;70(2):216-9.
278. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.
279. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4
280. Lee TS, Kim JW, Kim TJ, Cho CH, Ryu SY, Ryu HS, Kim BG, Lee KH, Kim YM, Kang SB; Korean Gynecologic Oncology Group. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2009 Oct;115(1):26-31.
281. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Long HJ, Lesnick TG, Podratz KC. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):120-6.
282. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, Tewari K, Bloss JD, Berman ML. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. *Obstet Gynecol*. 2001 May;97(5 Pt 1):707-11.
283. Martínez A, Querleu D, Leblanc E, Narducci F, Ferron G. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2010 Aug 1;118(2):145-50.
284. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Laparoscopy compared with

laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5331-6.

285. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):38-43.

286. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol*. 2008 Oct;111(1):41-5

287. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol*. 2001 Oct;83(1):72-80

288. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

290. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):125-36

291. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymphovascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):651-7.

292. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM Jr, Gardner GJ, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2009 Nov;115(2):236-8.

293. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA, Keeney GL, Thomas G, Mariani A. Prospective assessment of the

prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jan;132(1):38-43.

294. Chiang AJ, Yu KJ, Chao KC, Teng NN. The incidence of isolated para-aortic nodal metastasis in completely staged endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):122-5

295. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):11-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.023. Epub 2008 Mar 4.

Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging.

296. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72

297. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):251-4.

298. Pristauz G, Winter R, Fischerauer E, Haas J, Bjelic-Radisic V, Bader AA, Petru E. Can routine gynecologic examination contribute to the diagnosis of cervical involvement by primary endometrial cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(5):497-9.

299. Celik C, Ozdemir S, Kiresi D, Emlik D, Tazegül A, Esen H. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;30(3):302-7.

300. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K. The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Apr;93(1):9-13.

301. Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol*. 1999 Sep;74(3):350-5.

302. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR, Makker V, Gardner GJ, Barakat RR, Alektiar KM. Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis and

relapse patterns in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):49-53.

303. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD003175.

304. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):36-44. Epub 2005 Dec 5.

305. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, Morris RT, DeGeest K, Lee R, Montag A. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2009 Mar;112(3):543-52.

306. Miller D, V. Filiac, Fleming G, Mannel R, Pearl M, Zaino R. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. June 2012, Volume 125, Issue 3, page 771.

307. Potish RA, Downey GO, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB The role of surgical debulking in cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Nov;17(5):979-84.

308. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee NJ. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a phase II study. *Clin Oncol*. 2001 Oct 15;19(20):4048-53.

309. Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, Bae-Jump V, Fleming ND, Broadwater G, Cohn DE, Gehrig PA. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009 Sep;114(3):442-7.

310. Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, Downs LS Jr, Judson PL, Carson LF, Jonson AL, Dusenbery K, Vogel RI, Boente MP, Argenta PA. A phase II trial of carboplatin

and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):112-7.

311. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, Gehrig PA, O'Malley DM, Finkler N, Havrilesky LJ. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;128(1):65-70.

312. Vardi JR, Tadros GH, Anselmo MT, Rafla SD. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. *Obstet Gynecol.* 1992 Aug;80(2):204-8.

313. Bristow RE, Duska LR, Montz FJ. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001 Apr;81(1):92-9.

314. Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Moerman P, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer.* 2009 Jul 21;101(2):244-9.

315. Amant F, Vergote I. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in advanced endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2010 Dec;119(3):601; author reply 601-2.

316. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, Lanneau GS Jr, McMeekin DS, Walker JL, Gold MA. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol.* 2009 Feb;112(2):337-41.

317. 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.* 1996 Feb;14(2):357-61.

318. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6):466-78.

319. Kadhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013 Feb;128(2):397-404.
320. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
321. Hriack H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karstaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma:Results of an NCI cooperative study. *Radiology* 179:829-832,199.
322. J. L. Alcazar, R. Orozco, T. Martinez-Astorquiza Corral, L.Juez, J. Utrilla- Layna, J. A. Minguez, M. Jurado. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 405–413.
323. Nuri Yıldırım, Bahadır Saatli, Semir Köse, Ceren Sancar, Cagnur Ulukus, Meral Koyuncuoglu, Ugur Saygılı, Funda Obuz. Predictability of myometrial, lower uterine segment and cervical invasion with 3D transvaginal ultrasonography and magnetic resonanceimaging in endometrial cancer patients: a prospective cohort study. *Med Ultrason* 2018, Vol. 20, no.3, 348-354.
324. Juan Luis Alcázar, Begoña Gastón, Beatriz Navarro, Rocío Salas, Juana Aranda, Stefano Guerriero. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2017 Nov;28(6):e86.
325. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, Ushijima H, Ohtake H, Tokunaga T. Assesment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Sep;161(3):595-9.
326. Lien HH, Blomlie V, Tropé C, Kaern J, Abeler VM. Cancer of the endometrium: value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Dec;157(6):1221-3.

327. Jean-Marie Stephan, Jean Hansen, Megan Samuelson, Megan McDonald, Yenna China, David Bender, Henry D. Reyesa, Anna Buttonc, Michael J. Goodheart. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 133 (2014) 499–505
328. Alcazar JL, Pineda L, Martinez-Astorquiza Corral T, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, Jurado M. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol*. 2015 Jul;26(3):201-7.
329. 9Barbara A. Goff, Laurel W. Rice. Assessment Of Depth Of Myometrial Invasion In Endometrial Adenocarcinoma. *Gynecologic Oncology* 38, 46-48 (1990).
330. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messini S, Tagliaferri T, Manfredi R, Bonatti G. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *Eur J Radiol*. 2018 Jun;103:44-50.
331. Fruscella E, Legge F, Santeusano G, Bombonati A, Mancuso S, Scambia G, Tamoxifen modulates the expression of Ki67, apoptosis, and microvessel density in cervical cancer. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(9):2656–2661.
332. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S, Mayr D, Dian D, Ginkelmaier A, Schindlbeck C, Willgeroth F, Sommer H, Jeschke U, Fries K, Mylonas I. Prognostic significance of estrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer*, 2007, 43(16):2434–2444.
333. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(2):325–333.
334. Stoian SC, Simionescu C, Mărgăritescu C, Stepan A, Nurciu M. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52(2):631–636.
335. Cui-Ge Yu, Xiang-Yang Jiang, Bin Li, Lu Gan, Jian-Feng Huang. Expression of ER, PR, C-erbB-2 and Ki-67 in Endometrial Carcinoma and their Relationships with the Clinicopathological Features. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 16, 2015.

336. Nyholm HC, Christensen IJ, Nielsen AL. Progesterone receptor levels independently predict survival in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995;59:347Y351.
337. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1998;69:220Y225.
338. Ivana Markova, Milada Duskova, Marek Lubusky, Milan Kudela, Jana Zapletalova, Martin Prochazka, Radovan Pilka. Selected Immunohistochemical Prognostic Factors in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 576Y582.
339. Costin Berceanu, Alex Emilian Stepan, Claudia Mehedințu, Monica Mihaela Cîrstoiu, Razvan Ciortea, Sabina Berceanu, Ioana Andreea Gheonea, Elvira Bratila. Morphological, imaging and surgical aspects in endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(3):995–1002.
340. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:1467– 70.
341. Kleine W, Maier T, Geyer H, Phleiderer A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 1990;38:59–65.
342. Creasman WT, Soper JT, McCarty Jr KS, McCarty Sr KS, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:922– 32.
343. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer therapy meets p53. *N Engl J Med* 1994;49:331.
344. Kounelis C, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, JonesMW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Path* 2000;13:379– 88.
345. S. Oreskovic, D. Babic, D. Kalafatic, D. Barisic and L. Beketic-Oreskovic. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 93 (2004) 34–40.



346. Sessa F, Bonato M, Bisoni D, Ranzani GN, Capella C. Ki-ras and p53 gene mutations in pancreatic ductal carcinoma: a relationship with tumor phenotype and survive. *Eur J Histochem*, 1998; 42:67-76.
347. Gabriella Ferrandina, Franco Oreste Ranelletti, Valerio Gallotta, Enrica Martinellia, Gian Franco Zannoni, Marco Gessi, Giovanni Scambia. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 98 (2005) 383 – 389.
348. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol*.1999;17:1382Y1390.
349. Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, et al. MIB-1 in endometrial carcinoma: prognostic significance with 5-year follow-up. *Gynecol Oncol*. 1999;75:432Y436.
350. Nordstrom B, Strang P, Bergstrom R, et al. A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer*.1996;78:1942Y1951.
351. Pansare V, Munkarah AR, Schimp V, et al. Increased expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in type I and type II endometrial carcinomas. *Mod Pathol*. 2007;20:35Y43.
352. Di Donato V, Iacobelli V, Schiavi MC, Colagiovanni V, Pecorella I, Palaia I, Perniola G, Marchetti C, Musella A, Tomao F, Monti M, Muzii L, Benedetti Panici P. Impact of Hormone Receptor Status and Ki-67 Expression on Disease-Free Survival in Patients Affected by High-risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Mar;28(3):505-513.
353. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 276:27371.

354. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2002 Jul;86(1):28-33.
355. Metindir J, Dilek GB, Pak I. Staining characterization by immunohistochemistry of tumor cancer antigen in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*.2008;29(5):489-92.
356. N. Povolotskaya, N. Das, K. Dhar, D. Brinkmann, F. Gardner, and R. Woolas. Utility of Preoperative CA125 Assay in the Management Planning of Women Diagnosed with Uterine Cancer. *Hindawi Publishing Corporation Surgery Research and Practice* Volume 2014, Article ID 497478, 6 pages.
357. Modarres-Gilani Mitra, Vaezi Maryam, Shariat Mamak, Zamani Narges, Nourizadeh Roghaiyeh. The prognostic role of preoperative serum CA125 levels in patients with advanced endometrial carcinom. *Journal of Cancer Biomark*.2017 Aug 23;20(2):135-141. doi: 10.3233/CBM-160529.
358. Bian J, Sun X, Li B, Ming L. Clinical Significance of Serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in Patients With Endometrial Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2017 Aug;16(4):435-439.
359. Baser E, Gungor T, Togrul C, Turkoglu O, Celen S. Preoperative prediction of poor prognostic parameters and adjuvant treatment in women with pure endometrioid type endometrial cancer: what is the significance of tumor markers? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(5):513-8.
360. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, Hirai Y, Chen JT, Fujimoto I,m Yamauchi K, Hasumi K. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994 Sep;54(3):321-6.
361. Burghardt E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1978; 52:138–145.
362. Elledge RM, McGuire WL, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Oncol*. 1992; 19:244–253.

363. Scoll BJ, Wong YN, Egleston BL, Kunkle DA, Saad IR, Uzzo RG. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol*. 2009; 181:506–511.
364. Gusberg SB, Jones HC Jr, Tovell HM. Selection of treatment for corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1960; 80:374–380.
365. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991; 67:2791–2794.
366. 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; 182:1506–1519.
367. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008; 109:11–18.
368. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1991; 78:63–69.
369. Shah C, Johnson EB, Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Goff B. Does size matter? Tumor size and morphology as predictors of nodal status and recurrence in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 99:564–570.
370. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, Ramirez PT, Levenback CF, Ramondetta LM. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2010; 119:291–294.
371. Nakamura K, Nakayama K, Ishikawa N, Minamoto T, Ishibashi T, Ohnishi K, Yamashita H, Ono R, Sasamori H, Razia S, Hossain MM, Kamrunnahar S, Ishikawa M, Kyo S. Preoperative tumor size is associated with deep myometrial invasion and lymph node metastases and is a negative prognostic indicator for patients with endometrial carcinoma. *Oncotarget*. 2018 May 1;9(33):23164–23172.

372. De Góis NM, Martins NV, Abrão FS, De Lima GR, Alves AC. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Rev Paul Med.* 1993 May-Jun;111(3):385-90.
373. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84(3):437-42.
374. Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, Harada T, Ogawa T. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: evaluation with 3.0T MR imaging. *Abdom Imaging.* 2011 Oct;36(5):612-8.
375. Kisu I, Banno K, Lin LY, Ueno A, Abe T, Kouyama K, Okuda S, Masugi Y, Umene K, Nogami Y, Tsuji K, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Susumu N, Aoki D. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of magnetic resonance imaging and frozen sections. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 May;92(5):525-35.
376. Manfredi R, Mirk P, Maresca G. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372e8.
377. Taufiq M, Masroor I, Hussain Z. Diagnostic Accuracy of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016 Jan;26(1):13-7.
378. José C. Gallego, Ana Porta, María C. Pardo, Cristina Fernández. Evaluation of myometrial invasion in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted magnetic resonance and intraoperative frozen sections. *Abdominal Imaging* October 2014, Volume 39, Issue 5, pp 1021–1026.
379. Yu Guo, Ping Wang, Penghui Wang, Wei Gao, Fenge Li, Xueling Yang, Hongyan Ni, Wen Shen, Zhi Guo. Myometrial invasion and overall staging of endometrial carcinoma: assessment using fusion of T2-weighted magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Onco Target Ther.* 2017 Dec 15;10:5937-5943.
380. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with

endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:1327-38.

381. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:837-42.

382. Ausama Ayaad Al-Bayati, Fowz Adnan Yaser. Comparison between Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging Study Findings in Patient with Endometrial Carcinoma. *Medical Journal of Babylon* Vol. 14- No. 4: 640 - 648, 2017.

383. Kinkel K. Pitfalls in staging uterine neoplasm with imaging: a review. *Abdom Imaging* 2006;31:164–173.

384. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, et al. A thickened or indistinct junctional zone on T2-weighted MR images in patients with endometrial carcinoma: pathologic consideration based of microcirculation. *Eur Radiol* 2003; 13:2038–2045.

385. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006; 102:343–347.

386. Nasi F, Fiocchi F, Pecchi A, Rivasi F, Torricelli P. MRI evaluation of myometrial invasion by endometrial carcinoma: comparison between fastspin-echo T2w and coronal-FMPSPGR gadolinium-dota-enhanced sequences. *Radiol Med (Torino)* 2005; 110:199–210.

387. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004; 231:372–378.

388. Luca Savelli , Antonia Carla Testa , Mohamed Mabrouk , Letizia Zannoni , Manuela Ludovisi , Renato Seracchioli , Giovanni Scambia , Pierandrea De Iaco. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 549–552.

389. Miklos P, Klacko M, Babala P, Masak L, Ondrus D, Waczulikova I. Transvaginal ultrasound examination of myometrial infiltration by endometrial cancer. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115 (1).

390. Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The evaluation of endometrial tumors by transvaginal and Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277 (6): 495–499.
391. Kose G, Aka N, Api M. Preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involment of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56 (2): 70–76.
392. Fishman A, Altaras M, Benheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade I disease. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21 (2): 128–130.
393. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19 (5): 766–772.
394. Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: preoperative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21 (1): 95–97.
395. Yamashita Y, Harada M, Sawada T, Takahasi M, Mziayaki K, Okamura H. Normal uterus and FIGO stage I endometrial carcinoma: dynamic gadolinum enhanced MR imaging. *Radiology* 1993; 186 (2): 495–501.
396. Alcázar JL, Galván R, Albela S, et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology* 2009;250:776-783.
397. Ergenoglu M, Akman L, Terek MC, et al. The prediction of myometrial infiltration by three-dimensional ultrasonography in patients with endometrial carcinoma: a validation study from Ege University Hospital. *Med Ultrason* 2016;18:201-206.
398. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG*. 2001;108:798Y803.
399. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;199:338Y393.

400. Suna Ozdemir, Cetin Celik, Dilek Emlik, Demet Kiresi, and Hasan Esen. Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer by Transvaginal Sonography, Doppler Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging and Frozen Section. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009; 19(6):1085-1090.
401. Fanning J, Tsukada Y, Piver MS. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 Apr;37(1):47-50.
402. Kucera E, Kainz C, Reinthaller A, et al. Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis at stage I endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49:62Y66.
403. Noumoff JS, Menzin A, Mikuta J, Lusk EJ, Morgan M, LiVolsi VA. The ability to evaluate prognostic variables on frozen section in hysterectomies performed for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1991 Sep;42(3):202-8.
404. Develioglu OH, Bilgin T, Yalçın OT, et al. Adjunctive use of the uterine artery resistance index in the preoperative prediction of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology.* 1999;72:26Y31.
405. Karlsson B, Norstrom A, Granberg S, et al. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of the endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:35Y39.