

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.BİŞAR ERGÜN

İZMİR 2016

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA KLİNİK
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.BİŞAR ERGÜN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. İLKAY TUĞBA ÜNEK

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları tıpta uzmanlık öğrenciliği eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. İlkey Tuğba Ünek'e teşekkür ederim.

Tıpta uzmanlık öğrenciliği eğitim sürecime katkısı olan diğer tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Hüseyin Semiz'e teşekkür ederim. Tezimin dosya taraması aşamasında verilere etkin şekilde ulaşmama yardımcı olan başta Sayın Funda Bağ olmak üzere tüm tıbbi onkoloji sekreterlerine sonsuz minnetimi ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili annem başta olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Bişar Ergün

İzmir 2016

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	II
GRAFİKLER.....	III
İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLULAR

Tablo 1: Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histoloji Sınıflaması

Tablo 2: Genel Özellikler Tablosu

Tablo 3: Evre I-II-III Hastalardaki Genel Sağkalım (OS)

Tablo 4: Metastatik Hastalarda Genel Sağkalım (OS)

Tablo 5: Evre I-II-III Hastalarda Hastalıksız Sağkalım (DFS)

Tablo 6: Metastatik Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım



GRAFİKLER

Grafik 1: Evre I-II-III Hastalarda Genel Sağkalım

Grafik 2: Evre I-II-III Hastalarda Yaşa Göre Sağkalım

Grafik 3: Evre I-II-III Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım

Grafik 4: Metastatik Hastalarda Genel Sağkalım

Grafik 5: Metastatik Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım

Grafik 6: Metastatik Hastalarda Yaşa Göre Sağkalım



İMGELELER VE KISALTMALAR

DM:Diabetes mellitus

HT:Hipertansiyon

LVI:Lenfovasküler alan invazyonu

MLH1:MutL homolog 1

MSH2:MutS homolog 2

MSH6:MutS homolog 6

PMS1:Postmeiotic segregation increased 1

PMS2:Postmeiotic segregation increased 2

HNPCC:Hereditary non-polyposis colorectal cancer

SEER:Surveillance epidemiology and end results

FIGO:The international federation of gynecology and obstetrics

PTEN:Phosphatase and tension homolog

SERM:Selektif östrojen reseptör modulatörü

PAP:Papanicolau

USG:Ultrasonografi

D/C:Dilatasyon küretaj

WHO:World health organization

ISGP:İnstitute on science for global policy/ İnternational Society of Psychiatric Genetics

PIK3CA:Phosphatidylinositol 3 kinase

P53:Tümör protein 53

E-kadherin:Epitelial cadherin

MRI:Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT:Bilgisayarlı tomografi

CA-125:Kanser Antijen- 125

G:Gravida

P:Parite

ER:Östrojen reseptör

PR:Progesteron reseptör

TAH+BSO:Total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi

BMI:Body mass index

MI:Miyometrial invazyon

TM:Tümör

LN:Lenf nodu

LND:Lenf nodu diseksiyonu

Ort:Ortalama

Max:Maksimum

Min:Minimum

n:sayı

OR:Odss Ratio

p:p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık

SS:Standart sapma

ark :arkadaşları

LNM:Lenf nodu metastazı

PLNM:Pelvik lenf nodu metastazı

PPLND:Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu

ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Bişar ERGÜN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR 35340

dr.bisarergun@hotmail.com

Endometrium kanserinde hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı klinik ve patolojik özelliklerin prognostik açıdan genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takipli 104 endometrium kanserli hastanın özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Tanı anında yaşı 65 altında olanların sayısı 73 (%70,2) , 65 yaş ve üstü olanların sayısı 31'dir (%29,8). 54 (%51,9) kişinin hipertansiyon, 28 (%26,9) kişinin diabetes mellitus tanısı vardır.15 (%14,4) hasta tanı anında premenopozal dönemdeyken, 89 (%85,6) hasta postmenapozal dönemdeydi. BMI 30 altında olanların sayısı 41 (%39,4) iken, 30 ve üzerinde olanların sayısı ise 63'tür (%60,6).

72 (%69,2) hastanın endometrioid tip, 21 (%20,2) hastanın non-endometrioid tip, 11 (%10,6) hastanın ise karsinosarkom olduğu saptanmıştır.

Periton sıvı örnekleme benign saptanan hasta sayısı 74'tür (%71,2). Asit sitolojisi malign olan hasta sayısı 25'tir (%24,0).

Tanı anında metastatik olan hasta sayısı 9 (%8,6) iken tanı anında evre 1,2 veya 3 olup sonradan metastaz veya rekürrens gelişenlerin sayısı 30'dur (%28,8). Tanı anında ve sonrasında hiç metastaz veya rekürrens gelişmeyen hasta sayısı 65'tir (%62,5).

Evre I-II-III hastalarda medyan sağkalım 33 ay, metastatik hastalarda 10,3 ay bulunmuştur. Prognostik açıdan genel sağkalım üzerine yaş ($p=0,006$) ve hipertansiyon (hem evre I-II-III te ($p=0,044$), hem de metastatiklerde ($p=0,028$)); hastalıksız sağkalım üzerine yaş ($p=0,0001$) ve progresyonsuz sağkalım üzerine endometrioid histoloji ($p=0,027$) anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri; genel sağkalım; hastalıksız sağkalım; progresyonsuz sağkalım



ABSTRACT

EVALUATION OF THE CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

The aim of this study was to evaluate the effects of the clinical and pathological parameters associated with the patient, tumor and treatment in endometrium cancer on overall survival, progression-free survival and disease free survival in terms of prognosis.

The specifications of 104 patients who had endometrium cancer and were followed-up at the Department of Medical Oncology, Hospital of the Medical School of the University of Dokuz Eylul were evaluated retrospectively.

Among the patients, 73 (70,2%) were younger than 65 years old and 31 (29,8%) were 65 years or older. Fifty-four (51,9%) and 28 (26,9%) patients were found to have hypertension and diabetes mellitus, respectively. Fifteen patients (14,4%) were at the premenopausal period at the time of the diagnosis and 89 (85,6%) were at postmenopausal period. The number of patients with a BMI of less than 30 and 30 and above was 41 (39,4%) and 63'tür (60,6%).

Type of the tumors were found to be endometrioid type, non-endometrioid type and carcinosarcoma in 72 (69,2%), 21 (20,2%) and 11 (10,6%) patients, respectively.

Peritoneal fluid sampling was found to be benign in 74 patients (71,2%). The number of patients with malignant ascites cytology was 25 (24,0%).

The disease was metastatic at the time of diagnosis in 9 patients (8,6%) and the number of patients who were stage 1,2 or 3 and developed metastasis or recurrence afterwards was 30 (28,8%). No metastasis or recurrence developed at the time of or after the diagnosis in 65 patients (62,5%).

Median survival was found to be 33 months and 10,3 months in patients with stage I-II-III disease and in patients with metastasis, respectively. Age ($p=0,006$) and hypertension (both in stage I-II-III { $p=0,044$ } and in metastatic disease { $p=0,028$ }) was found to be significantly effective on overall survival. Age ($p=0,0001$) and

endometrioid histology ($p=0,027$) were found to be significantly effective on disease free survival and progression free survival, respectively.

Key words: Endometrial cancer, overall survival, disease free survival, progression free survival



1.GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. İnsidansı gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya'da 4-5 kat daha azdır (1). Endometrium adenokanseri A.B.D. ' de en sık görülen kadın genital sistem tümörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında 54,870 yeni vaka olacağı ve hastalığa bağlı 10,170 ölüm olacağı öngörülmüştür (2).

Endometrium kanserinin iki klinikopatolojik alt grubu tanımlanmıştır: Östrojene bağımlı (Tip 1; endometrioid) ve Östrojen bağımsız (Tip 2; nonendometrioid). Her alt tipte özgün genetik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler endometrioid tiplerde mikrosatellit instabilitesi, *PTEN*, *PIK3CA*, *K-ras* ve *CTNBI* (β -*catenin*) mutasyonları şeklindeyken, nonendometrioid tiplerde (daha çok seröz ve berrak hücreli tip) *p53* mutasyonu ve kromozomal instabilite şeklindedir. Gelişmiş ülkelerde saptanan endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir (3). Karşılammamış östrojene maruziyete sebep olabilecek her türlü etken (östrojen replasman tedavisi, obezite, anovulasyon, östrojen salgılayan tümörler gibi) bu tip kanserlerin ortaya çıkma riskini artırırken; östrojene maruziyeti azaltan ya da progesteron düzeyini arttıran durumlar (oral kontraseptifler ya da sigara kullanımı gibi) tam tersine koruyucu etkiye sahiptir (1). Endometrioid tip adenokarsinom tanısını alan hastaların ortalama yaşı 63 olup, tanı anında hastaların yaklaşık % 75'inde hastalık uterin korpusta sınırlıdır. Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %83'tür (4). Buna karşılık nonendometrioid tipte hastaların ortalama tanı yaşı 69'dur. Vakaların en az yarısında hastalık tanı anında korpus dışına yayılmış durumdadır. 5 yıllık sağ kalım berrak hücreli tipte yaklaşık %62 iken seröz tipte %53'tür (4). Uterusa sınırlı hastalıkta 5 yıllık sağ kalım % 96 oranındadır. Sağ kalım oranları Evre 1'de; % 80-90, Evre 2'de; % 60-80, Evre 3'de; % 30-80'dir (6, 7). Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelenir. Evreleme 2009 Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cerrahi Evreleme Sistemi ve 2010 Amerika Birleşik Kanseri Komitesi (AJCC) evreleme sistemlerine göre yapılır (8).

Endometrium kanseri vakalarının %90'ı anormal vajinal kanama şikâyetiyle başvurmuştur. Bu kanama en sık postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal ve anovulatuvar premenopozal hastalarda intermenstrüel kanama ya

da uzun süreli yoğun kanama durumlarında da endometrium kanseri yönünden dikkatli olunmalıdır. Endometrial kanser şüphesi olan her hastaya endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi yapılmalıdır. Endometrium biyopsisinde yaklaşık %10'luk yalancı negatiflik ihtimalinden dolayı ağır kanaması olan ya da endometrium kalınlığı 4 mm'den fazla olan kadınlarda genel anestezi altında fraksiyonel küretaj yapılmalıdır (5).

Küratif tedavi cerrahidir. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH-BSO) tercih edilen yöntemdir (6, 9, 10). İntraoperatif lenfadenektomi gerekliliği tartışmalıdır. Grade 3 hastalıkta, ileri evre hastalıkta, kötü diferansiye histolojik tipte lenf nodu diseksiyonu faydalıdır. Tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Postoperatif dönemde adjuvan radyoterapi ve kemoterapi gerekebilir. Ayrıca medikal veya cerrahi açıdan inoperabl kabul edilen hastalarda radikal ve palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir (11).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Uterus kanseri genelde postmenapozal dönemde ve 55 ile 85 yaş arası kadınlarda görülür. En sık görüldüğü yaş grubu 100.000 kadında 90 oranıyla 65-69'dur. 40 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı ise % 5'ten azdır (6). A.B.D'de yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riskinin % 2,6 ve ortalama görülme yaşının ise 62 olduğu tespit edilmiştir (12).

Son 2 dekada endometrial kanser insidansı gittikçe artmaktadır. Bu durumun sebeplerinden biri sıkça kullanılmaya başlanan östrojen replasman tedavisidir. Toplumda yaşlı nüfusun artması da insidansı arttıran bir başka temel faktördür (13, 14). GLOBOCAN 2012 verilerine göre endometrium kanseri insidansı yüzbinde 4,8; ölüm hızı yüzbinde 2,1'dir. Ülkemizde endometrium kanseri görülme sıklığı bakımından meme, tiroit, kolorektal ve mide kanserinden sonra 5. sırada yer almaktadır. Endometrium kanseri insidansı yüz binde 6,1'dir. Mortalite ise yüzbinde 2,9 olarak bulunmuştur (14). SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2014 verilerine göre endometrium kanseri ortalama görülme insidansı yüzbinde 24,6 ölüm hızı yüzbinde 4,3'tür (15). İnsidansının yüksek olmasına rağmen, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Mortalite oranları 100.000 kadında 4,1 ve kansere bağlı ölümlerde ise %2,5'dur(16).

2.2.Risk Faktörleri

2.2.1. Uzun Süreli Karşılanmamış Östrojene Maruziyet

Karşılanmamış östrojene maruziyete katkıda bulunan tüm faktörler, endometrium kanser riskini artırır. Bu karşılanmamış östrojen endojen veya ekzojen kaynaklı olabilir (17,18). Risk faktörü olarak kabul edilen etmenlerin çoğu etkisini, uzamış ve karşılanmamış östrojen miktarını arttırarak gösterir (19). Polikistik over sendromu, obezite, infertilite, nulliparite, erken menarş, geç menopoz ve östrojen salgılayan tümörler endometrium kanseri riskini uzamış ve karşılanmamış östrojen üzerinden arttırırlar (20).

2.2.2. Obezite

Endometrium kanserine neden olan majör bir risk faktörüdür. 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, vücut kitle indeksi (VKİ) 5 kg/m² artığında endometrial kanser gelişme riskinin de anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (21). Obez kadınlarda yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatisasyonu nedeniyle östrojen seviyeleri yüksektir (22). Östrojen yüksekliğinin bir sebebi de obez hastalarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin düşük olmasından dolayı serbest östrojen düzeyinin yüksek olmasıdır. Obezite düzeyi arttıkça östrojenin biyoyararlanımı da artar (23,24). Endometrium kanseri riski açısından vücuttaki yağın dağıldığı bölgeler de önem taşır. Vücudun üst yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (25).

2.2.3. Erken Menarş - Geç Menopoz

Prospektif çalışmalarda ortalama menopoz yaşının 50-52 olduğu tespit edilmiştir (26). Erken menarş ve geç manpoza girme uzamış östrojen stimulasyonuna neden olacağı için artmış endometrial kanser riski ile ilişkilidir (27, 28, 29).

2.2.4. Nulliparite

Doğum sayısı arttıkça endometrium kanseri için rölatif risk azalmaktadır. Nulliparlarda risk artışının olmasının muhtemel nedeni daha çok anovulasyonun olmasıdır. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengeler ve endometriumu proliferatif etkiden uzak tutar. Eğer infertiliteye bağlı olarak gebelik olmamış ve medikal tedavi de uygulanmamış ise risk 8 kat artmaktadır (19,28).

2.2.5. Diyabet ve Hipertansiyon

Frick ve arkadaşları endometrium kanseri tanılı hastaların % 5-41'inde anormal glikoz toleransı saptamıştır. Kaplan ve Cole sosyo-ekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra diyabeti olanlar için endometrium kanseri açısından rölatif risk oranını 2,8 olarak bildirmişlerdir (30). Metabolik sendromun endometrium kanseri riskini arttıran önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (31).

2.2.6. Polikistik Over Sendromu - Hormon Salgılayan Tümörler

Polikistik over sendromu kronik anovulasyon ve yüksek endojen östrojen seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda endometrium karsinomu gelişimi açısından rölatif risk 3,1 olarak bulunmuştur (32,33). Polikistik Over Sendromunda % 25'in üzerinde endometrium kanseri gelişme riski vardır (23). Granüloza-teka hücreli tümörler östrojen üreten tümörlerdir. Granüloza hücreli tümör tanısı alan kadınlara yapılan endometrial biyopsiler sonucunda eş zamanlı % 25-50 endometrial hiperplazi ve % 5-10 karsinom saptanmıştır (34,35).

2.2.7. Eksojen Östrojen

Günümüze kadar yapılan olgu-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometrial kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1,4-10 kat artış göstermektedir (36). Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometrium kanseri riskinin 2,3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve sonrasında halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir (37). Oral kontraseptiflerden özellikle östrojen oranı yüksek, progesteron oranı düşük olanları risk faktörüdür (23,24).

2.2.8. Sigara

Sigara içme öyküsü olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski azalmaktadır (38,39). Sigaranın riski azaltan muhtemel mekanizmaları karaciğerde östrojen metabolizmasını uyararak dolaşımdaki östrojen düzeylerini düşürmesi, kiloyu azaltması ve erken menapoza girmeyi tetiklemesidir (40).

2.2.9. Oral Kontraseptif Kullanımı

Kombine oral kontraseptif kullanımının endometrium kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde kanıtlanmıştır (41,42)

2.2.10. Genetik

Endometrium kanseri olgularının çoğu sporadik olmasına rağmen birinci derece akrabalarda hastalık öyküsü olması kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle çoklu akraba öyküsü olan ve akrabaları erken yaşta hasta olan kişilerde

endometrium kanseri herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromunun bir parçası olarak gözlenebilir. Günümüzde daha çok Lynch Sendromu olarak isimlendirilen bu durumun toplumdaki yaygınlığı %0,3 - %5,8 arasında değişir. DNA tamir mekanizmalarında kalıtilabilir bir bozukluğa neden olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 genlerinde görülen mutasyonlarla ilişkilidir (43,44). Bu kişilerin hayatları boyunca % 22-50 oranında endometrium kanseri geliştirme riskleri vardır. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPKK) için riski olan ya da HNPKK'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi ile endometrial kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit kaybedilmeden değerlendirilmelidir (45).

2.2.11. Tamoksifen

Tamoksifen endometrium kanseri için risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarda antiöstrojenik iken postmenopozal kadınlarda zayıf östrojeniktir. Bunun sebebi östrojen reseptörlerindeki up-regülasyondur. Bu yüzden 50 yaş ve üzeri kadınlarda risk daha fazladır (23,24). NSABD (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project), randomize bir çalışma sonucunda tamoksifen kullanımı ile endometrium kanseri riskinin yaklaşık 6 kat arttığını, ortaya çıkan tümörlerin iyi diferansiye olduğunu ve sağ kalımın yüksek olduğunu ortaya koydu (46).

2.2.12. Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplazi, endometrial glandların proliferasyonu sonucu gland/stroma oranının artması ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi hemen her zaman karşılanmamış östrojen maruziyeti sonucu gelişmektedir. Endometrium kanserine ilerleyebileceği için dikkat edilmesi gereken bir bulgudur (47). Endometrial kavite kürtajı yapılarak alınan biyopside kompleks atipili hiperplazi saptanan olguların %17-43'ünde histerektomi sonrası yapılan patolojik incelemede iyi diferansiye adenokarsinom saptanmaktadır (48). Sitolojik atipi saptanan bir kadında fertilitenin devamı gerekli değilse uygun tedavi histerektomidir (49).

2.3. Patoloji ve Karsinogenez

Endometrium kanseri genel olarak endometrium yüzey epitelinden veya endometrial glandlardan gelişmekle birlikte bazen polip zemininden de gelişebilir. Endometrium kanseri anatomik olarak sıklıkla fundustan köken alır. Endometrial kaviteyi diffüz olarak kaplayacak şekilde veya herhangi bir yerden odak şeklinde başlayabilir. Endometrium kanseri 2003 yılında dünya sağlık örgütü tarafından hücre tipine göre sınıflandırılmıştır (tablo1)(15).

Tablo 1: Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histoloji Sınıflaması

HİSTOLOJİK TİP	YÜZDESİ (%)
1. Endometrioid adenokarsinom	
a) Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	
b) Silyalı adenokarsinom	75-80
c) Sekretuar adenokarsinom	
d) Villoglanduler adenokarsinom	
e) Diğer	
1. Müsinöz adenokarsinom	
2. Seröz adenokarsinom (Uterin papiller seröz karsinom)	5-10
3. Şeffaf hücreli adenokarsinom	5
4. Mikst adenokarsinom	<1
5. Skuamöz hücreli karsinom	<1
6. Transizyonel hücreli karsinom	<1
7. Küçük hücreli karsinom	<1
8. Andiferansiye karsinom	<1

2.3.1. Endometrioid Tip (Tip I = Östrojen Bağımlı) Endometrial Kanser

Tip 1 endometrial karsinom artmış östrojen seviyesi ve endometrial hiperplazi ile ilişkilendirilmiş, düşük dereceli, yavaş progresyon gösteren daha iyi prognozlu kanserdir (50). Endometrium kanserinin yaklaşık %75-80'ni oluşturur (51). Uluslararası jinekoloji ve obstetri federasyonu (FIGO) tümörde skuamöz alanlar dışında izlenen solid büyüme alanlarının miktarına göre histolojik derecelendirme belirlemiştir (52).

Endometrium Karsinomunda FIGO'nun Grade Tanımlaması-1989

Diferansiyasyon histopatolojik derecesi;

Grade 1: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri < % 5

Grade 2: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 5 - 50

Grade 3: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri > % 50

Tip 1 endometrioid tümörlerde saptanmış moleküler değişimler; PTEN gen kaybı, mikrosatellit instabilitesi,PIK3CA,KRAS ve β -katenin mutasyonlarıdır. PTEN tümör supresör geninin inaktivasyonu, endometrioid tip endometrial kanserlerde en sık görülen gen kaybıdır. PTEN mutasyonu endometrioid karsinomda % 80, atipili ve atipisiz hiperplazilerde % 20-50 oranında saptanır (53).

2.3.2. Non-Endometrioid tip (Tip II = Östrojen Bağımlı Olmayan) Endometrial Kanser

Sıklıkla atrofik endometrium ile ilişkili, yüksek dereceli ve kötü prognozludur (50). Postmenopozal kadınlarda görülür. Endometrial karsinomların %10-20'si bu gruptandır. Bu grup non-endometrioid tip olan seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve undiferansiye tipleri içerir. Bu tümörlerin östrojen maruziyetiyle ilişkisi net değildir. Kötü prognozlu tümörlerdir. Prekürsör lezyon nadiren belirlenir (54).

2.4. Endometrium kanseri taraması: Maliyet etkin olup mortaliteyi azaltan etkin bir tarama testi yoktur. Pap smear, endometrium karsinomlu hastaların % 50-60'ını saptayabilir. Endoservikal kanal aspirasyonu % 70-85 etkilidir (55).

2.5. Semptomlar

Endometrial karsinom tanısı alan kadınların yaklaşık % 75-90'ında anormal uterin kanama görülür (56-58). Postmenopozal kanama ile başvuran kadınların % 3-20'sinde endometrial karsinom ve % 5-15'inde endometrial hiperplazi saptanmıştır (59,60). Anormal uterin kanaması olmayan kadınlarda, anormal servikal sitoloji önemli bir bulgudur (61). Hastaların % 5-17'sinde semptom yoktur (62). Endometrial atrofi, postmenopozal kanama ile başvuran kadınlarda en sık rastlanan bulgudur ve kanamaların % 60-80'inin nedenidir. Perimenapozal ve postmenapozal kanama şikâyeti ile başvuran hastaların ise % 2-3'ünde direkt olarak endometrial kanser saptanabilmektedir. Endometrium kanseri riski yaş ile birlikte artmaktadır. 50 yaşında postmenapozal kanama şikâyeti ile gelen bir hastada kanser saptanma olasılığı % 1 iken daha yaşlı bir hastada kanser olasılığı % 25 civarındadır (63,64).

2.6. Tanı

Endometrium kanseri hastaları yaklaşık %90 çoğunlukla postmenapozal dönemdeki anormal uterin kanama ile başvurur. Tanı sıklıkla alınan biyopsi ile konulabiliyor. Endoservikal küretaj yapılın veya yapılmasın alınan biyopsi örneğinin yeterli histolojik bilgi verebilecek miktarda olması gerekmektedir. Poliklinikte alınan endometrial biyopsilerin % 10'u yanlış negatif sonuç verebilir. Biyopsi negatif olan ama kanser şüphesi olan hastalarda anestezi altında fraksiyone dilatasyon ve küretaj uygulanarak yeterli örnek alınması gerekmektedir (65,66).

2.7. Yayılım Yolları

Tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık % 50'si endometriumda sınırlıdır. % 26'sı yüzeysel ve % 12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12'dir (67). Hastalığın uterusu sınırlı olması iyi bir prognostik faktördür. Endometrium kanseri lokal, hematojen, lenfatik ve peritoneal olmak üzere 4 yolla yayılabilir. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal % 5, lenfatik % 9, hematojen % 6 ve peritoneal % 4 olarak rapor edilmiştir (68).

2.8. Evreleme

Standart evreleme prosedürü için önerilen cerrahi total ekstrasfasial (tip 1) TAH-BSO ile birlikte bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içerir (69). Evreleme esas olarak cerrahi-patolojik evrelemedir. Son hali 2009 yılında FİGO tarafından kabul edilen evreleme sistemi ve 2010 yılında düzenlenen AJCC evreleme sistemidir (8).

FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

Evre I: Tümör uterusu sınırlı, uterin serozaya uzanım yok

IA: Tümör endometriumda sınırlı veya myometrial invazyon % 50'yi geçmemiş

IB: Tümörün myometrial invazyonu %50 veya daha fazla

Evre II: Servikal stromal tutulumu(+)

Evre III: Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut

IIIA: Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.

IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut

IIIC: Pelvik ve/veya paraaortik metastaz mevcut

IIIC1: Pozitif pelvik lenf nodu

IIIC2: Pozitif paraaortik lenf nodu ve/veya pozitif pelvik lenf nodu

Evre IV: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu

IVA: Tümör mesane ve/veya barsak mukoza tutulumu

IVB: İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz (inguinal lenf nodu dahil)

2.9. Endometrial Karsinomda Prognostik Değişkenler

Yaş: Genç hastalarda prognoz daha iyidir. Yaşlı hastalarda nüks riski artmıştır. Yaşlı hastalarda prognozun kötü seyretmesinin nedenlerinden biri grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıdır. Yaş bağımsız prognostik faktör olarak görülmektedir. Nüks ya da hastalığa bağlı ölüm gelişen hastalarda ortalama tanı konulma yaşı 68,6 iken nüks gelişmeyen hastalarda 60,3'tür. 50 yaş altındaki hastalarda nüks gelişmezken, 50-75 yaşları arasında % 12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks gözlenmiştir. Bu veriler ışığında yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1'lik artış olduğu hesaplanmıştır (49).

Histolojik Tip: Prognoz açısından ve 5 yıllık hastalıksız sağ kalım açısından endometrioid tip kanserler diğer tiplerden daha iyidir. Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 5 yıllık genel sağ kalım endometrioid tipte % 60,6 iken diğer tiplerde % 42,9 olarak; 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ise endometrioid tipte % 61,2 iken diğer tiplerde % 42,9 olarak tespit edilmiştir (70).

Histolojik Grade: Artmış grade neredeyse her zaman artmış nüks riski ile beraberdir. Grade 3 tümörlü kanserlerde nüks gelişme riski, grade 1 ve 2' den 5 kat daha fazladır. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı grade 1' de % 92, grade 2' de % 86, grade 3'te % 64' tür. Grade arttıkça myometrial invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır. Evre 1 endometrium kanserinde derin myometrial invazyon grade 1'de % 10 iken, grade 3'te % 42'dir (71,72).

Myometrial İnvazyon: Myometrial invazyon tümörün agresif davranışını yansıtan bir kriterdir. Myometrial invazyonda myometriumdaki tümörün infiltrasyon derinliği kadar seroza ile olan ilişkisi de prognozu etkiler (73,74)

Lenfovasküler Alan İnvazyonu: Lenfovasküler alan invazyonu endometrial kanser için bağımsız bir risk faktörüdür. Erken evre endometrial kanserde lenfovasküler alan invazyonu sıklığı yaklaşık %15'dir. Bu oran myometrial invazyon derinliği ve tümör grade 'indeki artışa paralel olarak artar (75).

Lenf Nodu Metastazı: Lenf nodu metastazı erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalarda nüks gelişme ihtimali, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan 6 kat daha fazladır. Lenf nodu pozitif hastalarda 5 yıllık sağkalım % 54 iken negatif hastalarda % 90'dır (62). Evre 1 ve 2 endometrium kanserinde pelvik lenf nodlarında tutulum % 9, paraaortik lenf nodlarında tutulum ise % 5-6 civarındadır. Jinekolojik Onkoloji Grubu paraaortik lenf nodu metastazının prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu düşünmektedir (62). Yapılan bir çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks % 10,5 iken, pozitif olanlarda % 56 saptanmıştır (73). SEER database çalışmasında lenf nodu eksizyonunun; evre I (grade 3) ve evre II'den itibaren, 5 yıllık sağ kalıma önemli katkıda bulunduğu, Toda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise orta –yüksek riskli grupta pelvik-paraaortik lenf nodu eksizyonu yapılan hastalarda hastalıksız ve genel sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (53,76). Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre I endometrioid kanserli hastaların hepsine pelvik-paraaortik

lenfadenektomi yapılmış ve 5 yıllık genel sağ kalımın % 98, yüksek riskli kabul edilen IC ve/veya grade 3 hastalarda ise % 94 olduğu gösterilmiştir (77).

İntraperitoneal Tümör ve Periton Sitolojisi: Pozitif peritoneal sitoloji ile genellikle grade 3 hastalık, derin myometrial invazyon, adneksiyal metastaz, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında korelasyon vardır. Grade 1 hastalıkta % 8,3, grade 2 hastalıkta % 12,1 ve grade 3 hastalıkta % 15,9 pozitif peritoneal sitolojiye rastlanır (78). Malign periton sitolojisinin önemi konusundaki araştırmalarda ise çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Pozitif periton sitolojisinin, endometrium kanseri adnekslere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına yayılmış ise sağ kalımı olumsuz etkilediği, hastalık uterusu sınırlıysa etkilemediği saptanmıştır (79). Uterusa sınırlı tümörü olan fakat periton sitolojisi pozitif olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 90'ı geçmiştir. Sonuç olarak diğer kötü prognostik faktörler ya da uterus dışı hastalık yoksa periton sitolojisi sağ kalım ya da nüks oranlarını değiştirmemektedir. Periton sitolojisi tek başına tedavi gerektirmemektedir (80).

Hormon Reseptör Yapısı: Endometrioid karsinomlar immünohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) antikoları ile sıklıkla pozitif reaksiyon verirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu antikolarla hemen daima negatif reaksiyon verir (81). Ehrlich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre rekürrens oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (82). Östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin, endometrial kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (83).

2.10. Tedavi

2.10.1. Primer Tedavi

Uterusa Sınırlı Hastalık:

Endometrium kanserli hastalarda rutin uygulanması gereken cerrahi işlem TAH-BSO'dur (84). Lenfadenektomi yapılması kontrendike olmayan hastalarda gerek görülürse cerrahi evrelemenin daha iyi yapılabilmesi için lenfadenektomi yapılmalıdır. Ameliyat esnasında abdominal yapılar dikkatlice değerlendirilmeli ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. FİGO peritoneal sitolojinin alınmasını önermektedir. Şüpheli veya büyümüş olan lenf nodları metastatik hastalığı saptamak veya dışlamak amacıyla çıkarılmalıdır. Metastaz kuşkusu çok az olan veya uterusu sınırlı hastalığı

olan vakalarda lenfadenektomi öncesi sentinel lenf nodu örnekleme yapılabilir (85,86).

Primer Cerrahiye Uygun Olmayan Hastalar

Tümöre yönelik RT (kemoterapili veya kemoterapisiz) pelvik kontrolü sağlayan ve uzun progresyonsuz sağ kalıma katkıda bulunan etkili bir tedavidir (87,88). Uterusa sınırlı hastalığı olanlarda vajen kaf radyoterapisi ile kaf rekürrensini %15'ten %1-2'ye düşürmüştür (89). Başlangıçta kemoterapi de düşünülebilir. Hormonal tedavi östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan endometrioid histolojiye sahip hastalarda düşünülebilir (90). Operasyona uygun hale geldiklerinde cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır (88).

Ekstrauterin Yayılım Düşünülen Hastalar

Ekstrauterin yayılımdan şüphelenilen durumlarda görüntüleme yapılmalıdır. Cerrahi tedavinin asıl amacı rezidü hastalık bırakmamak olduğu için gerektiğinde debulking cerrahi yapılabilir (84,91). Unrezektabl ekstrauterin hastalığı olanlar RT veya brakiterapi ile tedavi edilmelidir. Sonra cerrahi için tekrar değerlendirilmelidir (92,93).

2.10.2. Adjuvan Tedavi

Uterusa Sınırlı Hastalık

Kusursuz bir cerrahi evreleme adjuvan tedavi kararında yol gösterici olmaktadır. Evre 1 endometrial kanser olanlar risk faktörlerine sınıflandırılır (yaş, LVI, tümör boyutu, alt uterin segment tutulumu gibi)(94). Önerilen temel yaklaşım, risk süreklilik arz ettiği için kötü servikal veya myometrial invazyonu ve yüksek grade olan hastalarda olabildiğince agresif tedavi vermektir (95). Uterusa sınırlı evre 1 endometrium kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin ne denli gerekli olduğu önemli tartışma konusudur. Geniş çaplı bir prospektif çalışmada, GOG başka risk faktörü olmayan evre 1 endometrium kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının % 92,7 olduğunu bildirmiştir (78). Cerrahi evrelemenin kullanımı ile birlikte evre 1 endometriumda adjuvan kemoterapi kullanımı azalmıştır. Evre 2 endometrial kanserlerde adjuvan kemoterapi önerilir. Ameliyattan sonra cerrahi sınır negatif saptanırsa, servikal invazyon yoksa veya ekstrauterin yayılım yoksa adjuvan kemoterapi verilmeyebilir (96).

Adjuvan RT

Adjuvan RT pelvik kontrolü sağlar. Ancak çalışmalarda genel sağkalıma katkısı saptanmamıştır. Ama bu çalışmalar düşük riskli hastalarda yapıldığı için kısıtlı sonuçlar vermiştir. Uterusa sınırlı hastalıkta, patolojik birçok farklı risk faktörü elde edilebilir. İntrauterin kötü sayılabilecek risk faktörler yüksek grade tümörler, derin myometrial invazyon olması, seröz ve clear cell histolojilerdir. PORTEC -1 çalışmasına göre pelvik RT seçilmiş, uterusa sınırlı hastalıkta terapötik fayda sağlar (97). Aalders, randomize kontrollü çalışmasında RT'nin vajinal rekürrensi azalttığını fakat genel sağkalımı arttırmaya ve uzak organ metastazını engellemeye katkısının olmadığını ortaya koydu (93).

Adjuvan Kemoterapi

Derin invaziv, grade 3, uterusa sınırlı tümörler (FIGO evre 1b) kötü prognoza sahiptir. Adjuvan kemoterapi ile birlikte radyoterapiye rağmen hastalar anlamlı sayılabilecek düzeyde uzak metastaz açısından risk altındadır (99,100). Bu yüzden bazı klinisyenler adjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin terapötik faydaya katkı sağladığını düşünmektedir (95).

İleri Evre Hastalık

Ekstrauterin hastalığı olanlar rekürrens açısından yüksek risk altında oldukları için adjuvan terapiye gereksinim duyarlar. Ancak optimal adjuvan tedavi henüz tanımlanmamıştır (101). Uterus dışı hastalık olup sadece lenf nodu ve adnekslere sınırlı hastalıkta sadece RT verilebilir (102). Ancak ekstrauterin hastalığı olanlarda kemoterapi adjuvan tedavinin temelini oluşturmaktadır.

GOG 122 çalışması uterus dışı hastalıkta küratif amaçlı multiajan kemoterapinin rolünü kanıtladı. Evre 3 ve 4 hastalıkta kemoterapi adjuvan tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tek başına tüm abdomen RT ise artık önerilmemektedir (93).

GOG 184 çalışmasına göre 3 yıllık takipler sonucunda 3 ilaçlı kemoterapi rejimlerinin (cisplatin+doksorubicin+paklitaksel) 2 ilaçlı kemoterapilerle karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirmedeğini göstermiştir. Bununla birlikte çok ilaçlı kemoterapilerin daha fazla toksisiteye neden olduğu saptanmıştır (102). Optimal rezeke edilen evre 3 endometrium kanserli 265 hasta, çok merkezli retrospektif bir çalışmada adjuvan terapi seçenekleri açısından karşılaştırıldı. Adjuvan RT veya

adjuvan RT + kemoterapi alan hastalara göre adjuvan KT alan hastaların 2,2 kat artmış rekürrens riski ve 4 kat artmış ölüm riskine sahip olduğu tespit edildi (103).

2.10.3. Rekürren veya Metastatik Hastalıkta Tedavi

Lokale Hastalık:

Lokal nüks olan hastalar ileri tedavi almalıdır. Vajinaya veya pelvise sınırlı rekürrenste second-line tedaviler etkili olabilir. Daha önce RT almamış veya brakiterapi almış nüks hastalarda brakiterapi ile birlikte RT veya cerrahi önerilmektedir. RT ile tedavi edilen izole vajinal rekürrensler iyi lokal kontrole sahiptirler ve 5 yıllık sağ kalım oranları %50-70'tir (104,105). Vajina dışına yayılım veya pelvik lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür (106). RT'den sonra pelvise sınırlı rekürrens nadir görülür. Bu tip hastaların tedavisi tartışmalıdır. Daha önce EBRT alan hastalarda rekürrens olduğu zaman sırasıyla 1-cerrahi (intraoperatif RT ile birlikte veya RT olmadan), 2-hormonal tedavi, 3-kemoterapi önerilir. Radikal cerrahi yapılan bazı hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 20'dir (107,108).

Sistemik Hastalık

Düşük grade, asemptomatik, hormon reseptör pozitif, dissemine metastazlı ve kemoterapiden sonra progresyon olan hastalarda hormonoterapi verilebilir. Semptomatik, yüksek grade, yaygın metastazlı hastalar kemoterapi ile tedavi edilebilir (RT'li veya RT'siz). Persistan progresif yaygın hastalıkta destekleyici bakım önerilmektedir (108).

Hormonal Tedavi

Rekürrens veya metastatik hastalıktaki hormonal tedavinin rolü sadece endometrioid histolojideki tümörlerde çalışılmıştır. Hormonal tedavi sadece düşük grade endometrioid histolojilerde, düşük tümör yüklü, yavaş yayılan tümörlerde kullanılmalıdır. Metastatik hastalıkta kullanılan hormonal tedavi ajanları megestrol, tek başına progestasyonel ajanlar, aromataz inhibitörleri veya tek başına tamoxifendir (109-112). Belirli ilaç ve dozların birbirine üstünlüğü yoktur. Metastatik tümörlerde yanıtı belirleyen ana belirteçler iyi diferansiye tümörler, ER/PR ekspresyonu, uzun hastalıklı sağkalım, lokasyon ve ekstrapelvik metastaz olmasıdır. Özellikle ER/PR pozitif olan düşük grade ve metastatik hastalarda progestasyonel ajanlarla verilen tedavilerde iyi yanıt sağlanmıştır (113-116).

Kemoterapi

Endometrium kanserinde kemoterapi yaygın olarak çalışılmıştır. Hasta tolere ettiği müddetçe, rekürren, metastatik veya yüksek riskli hastalarda çoklu ajan kemoterapileri tercih edilmelidir (117,118).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümüne başvuran ve dosyası veriler için uygun olan 104 endometrium kanserli hastanın sosyodemografik, klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların verileri retrospektif olarak probel ortamında ve arşiv dosyalarında tarandı ve verilerin SPSS programına girişleri yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan (ortanca) ve minimum-maksimum verilerek yapıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde, bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösterdiği durumda bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan durumda Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında (normal dağılım gösteren ve varyans homojenliği olanlarda) One way-ANOVA testi ile analiz edildi. ANOVA analizinde anlamlı çıkan gruplarda farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için *post hoc* testlerden Tukey ve Sidak analizlerine başvuruldu. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu onayı (Tarih:03/03/2016 ve Sayı 2016/06-45) alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 104 endometrium kanserli kadın hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların tanı anındaki yaşı 65 altında olanların sayısı 73 (%70,2) , 65 yaş ve üstü olanların sayısı 31'dir (%29,8). Yaş sınırı Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlı tanımına uygun olarak 65 seçilmiştir. Hastalardan 54 (%51,9) kişinin hipertansiyon, 28 (%26,9) kişinin diabetes mellitus, 31 (%29,8) kişinin hiperlipidemi komorbid hastalığı ve 7 (%6,7) hastanın koroner arter hastalığı geçmişi vardır. Çalışmamızda arteriyal tansiyon değeri 14/90 mmHg altında olanlar normotansif; 140/90 mmHg üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir yöntemle DM tanısı alan ilaçla veya ilaçsız takip edilen hastalar DM var olarak kabul edildi. Laboratuvarda hiperlipidemi veya hipertirgliseridemi olan hastalar veride hiperlipidemi var veya yok diye gruplandırıldı.

17 (%16,3) hasta sigara içiyor, 71 (%68,3) hasta sigara içmiyordu. 16(%15,4) hastanın ise sigara içip içmediğine dair kayıtlara ulaşamadı. 15 (%14,4) hasta tanı anında premenopozal dönemdeyken, 89 (%85,6) hasta postmenopozal dönemdeydi. Probel kayıtlarında Kadın Hastalıkları Kliniğine başvurusunda belirtilen menapoz durumu baz alınarak hastalar premenopozal ve postmenopozal döneme ayrılmıştır. Hastaların tanı tarihi operasyon tarihi olarak kabul edilmiştir. İnoperabl olanların ise biyopsi ile tanı konduğu tarih tanı tarihi olarak belirlenmiştir.

Vücut kitle indeksi (BMI) 30 altında olanların sayısı 41 (%39,4) iken, 30 ve üzerinde olanların sayısı ise 63'tür (%60,6). BMI şişmanlık kriteri 30 olduğu için bu değer altı ve üstü şeklinde gruplar oluşturulmuştur.

Tanı anında evre 1 olan hasta sayısı 29 (%27,9), evre 2 olanların sayısı 16 (%15,4), evre 3 olanların sayısı 50 (%48,1), evre 4 olanların sayısı ise 9'dur (%8,7).

Hastaların operasyon sonrası patolojik materyalinden veya inoperabl olan hastalardan alınan biyopsilerden histolojik inceleme yapıldığında 72 (%69,2) hastanın endometrioid tip 21 (%20,2) hastanın non-endometrioid tip (adenoskuamöz, müsinöz, seröz, berrak hücreli, undiferansiye karsinom) 11 (%10,6) hastanın ise karsinosarkom olduğu saptanmıştır. Patolojik incelemede tümörde yapısal derece 1 olan hasta sayısı 36 (%34,6) , yapısal derece 2 olan hasta sayısı 13 (%12,5), yapısal derece 3 olan hasta sayısı 12'dir (%11,5). 43 (%41,3) hastanın ise yapısal derecesi ile ilgili veriye ulaşılmamıştır. Patolojik incelemede tümörde nükleer derece 1 ve 2 olan hasta sayısı 50 (%48,1), nükleer derece 3 olan hasta sayısı 11'dir (%10,6). 43

(%41,3) hastanın ise nükleer derecesi ile ilgili veriye ulaşılmamıştır. Grade 1 tümörü olan hasta sayısı 2 (%1,9) , grade 2 tümörü olan hasta sayısı 7 (%6,7), grade 3 tümörü olan hasta sayısı 6'dır (%5,8). 89 (%85,6) hastada ise grade ile ilgili veriye ulaşılamamıştır Hastanemizde patoloji sonuçlarında grade yerine yapısal ve nükleer derece belirtilmektedir.

Patolojik incelemede lenfovasküler invazyon tespit edilen hasta sayısı 47 (%45,2) iken, lenfovasküler invazyon saptanmayan hasta sayısı 40'tir (%38,5). 17 (%16,3) hastada ise lenfovasküler invazyon değerlendirilememiştir. 64 (%61,5) hastada tümörün ER/PR eksprese ettiği saptanmıştır. 28 (%26,9) hastada ER/PR ekspresyonu yoktur. 12 (%11,5) hastada ise tümörün ER/PR eksprese edip etmediğine dair veriye ulaşılamamıştır.

Operasyon esnasında peritoneal sıvı örneği benign saptanan hasta sayısı 74'tür (%71,2). Asit sitolojisi malign olan hasta sayısı 25'tir (%24,0). İnoperabl olduğu için peritoneal sıvı örneği alınmayan kişi sayısı ise 5'tir (%4,8).

104 hastanın 80'i (%76,9) radyoterapi almıştır, 24'ü (%23,1) radyoterapi almamıştır. Adjuvan/Neoadjuvan kemoterapi alan hasta sayısı 69 (%66,3), almayan hasta sayısı 35'tir (%33,7). Adjuvan/neoadjuvan kemoterapi olarak karboplatin+paklitaksel rejimi alan hasta sayısı 50'dir (tüm hastaların %48,1). CAP (siklofosamid, doksorubisin, sisplatin) rejimi alan hasta sayısı 9'dur (tüm hastaların %8,7).

Tanı anında metastatik olan hasta sayısı 9 (%8,6) iken tanı anında evre 1,2 veya 3 olup sonradan metastaz veya rekürrens gelişenlerin sayısı 30'dur (%28,8). Tanı anında ve sonrasında hiç metastaz veya rekürrens gelişmeyen hasta sayısı 65'tir (%62,5).

Diğer hastalar dışlanıp metastaz gelişen 39 hastadaki metastazın olduğu organ dağılımına bakıldığında 11(%28,2) hastada karaciğer, 16(%41) akciğer, 11(%28,2) hastada kemik,5(%12,8) hastada periton, 3(%7,7) hastada beyin, 4(%10,3) hastada barsak, 1(%2,6) hastada deri ve 1(%2,6) hastada sürrenal metastaz saptanmıştır.

Analizler esnasında hastaların 82'si (%78,8) halen yaşıyorken 22'si (%21,2) ölmüştür.

Tablo 2: Genel Özellikler Tablosu

Hasta Özellikleri		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	65 yaş altı 65 yaş ve üstü	73 31	70,2 29,8
Hipertansiyon(HT)	HT var HT yok	54 50	51,9 48,1
Diyabetes mellitus(DM)	DM var DM yok	28 76	26,9 73,1
Hiperlipidemi(HL)	HL var HL yok	31 73	29,8 70,2
Koroner arter hastalığı(KAH)	KAH var KAH yok	7 97	6,7 93,3
Sigara öyküsü	Var Yok Bilinmiyor	17 71 16	16,3 68,3 15,4
Tanıda menapoz durumu	Premenapozal Postmenapozal	15 89	14,4 85,6
Vücut kitle endeksi	BMI (kg/m ²) <30 BMI (kg/m ²) ≥30	41 63	39,4 60,6
Tanıda evre	Evre1 Evre2 Evre3 Evre4	29 16 50 9	27,9 15,4 48,1 8,7
Patolojik tip	Endometrioid Nonendometrioid Karsinosarkom	72 21 11	69,2 20,2 10,6

Hasta özellikleri devamı		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yapısal derece	Yapısal derece 1 Yapısal derece 2 Yapısal derece 3 Kayıt yok	36 13 12 43	34,6 12,5 11,5 41,3
Nükleer derece	Nükleer derece 1,2 Nükleer derece 3 Kayıt yok	50 11 43	48,1 10,6 41,3
Grade	Grade 1 Grade 2 Grade 3 Belirtilmemiş	2 7 6 89	1,9 6,7 5,8 85,6
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	LVI yok LVI var Bilinmiyor	40 47 17	38,5 45,2 16,3
ER/PR durumu	ER veya PR eksprese ediyor ER veya PR eksprese etmiyor Kayıt yok	64 28 12	61,5 26,9 11,5
Asit sitoloji	Negatif/benign veya asit yok Pozitif/malign Örnek alınmamış	74 25 5	71,2 24,0 4,8
Radyoterapi öyküsü	RT var RT yok	80 24	76,9 23,1
Adjuvan/Neoadjuvan kt öyküsü	KT var KT yok	69 35	66,3 33,7
Adjuvan/Neoadjuvan Kemoterapi rejimi	Karboplatin+paklitaksel CAP(sıklo-dokso-cisplatin) Diğer rejimler	50 9 10	48,1 8,7 9,6
Metastaz veya rekürrens	Metastaz veya rekürrens yok Metastaz veya rekürrens var	65 39	62,5 37,5

Hasta özellikleri tablosu devamı		Sayı(n)	Yüzde(%)
Metastaz yeri (metastaz gelişen hastalardaki dağılım)	Karaciğer Akciğer Kemik Beyin Barsak Deri Sürrrenal Periton	11 16 11 3 4 1 1 5	28,2 41,0 28,2 7,7 10,3 2,6 2,6 12,8
Status	Ölenler Yaşayanlar	22 82	21,2 78,8

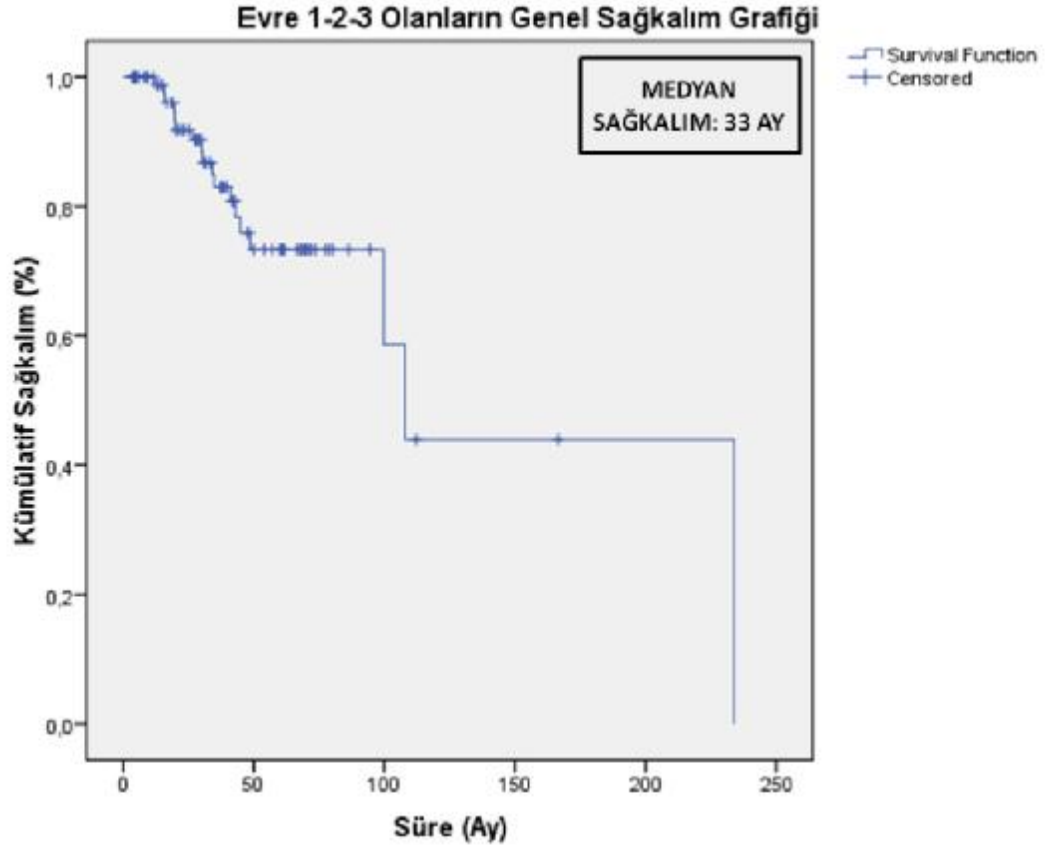
Tablo 3: Evre 1,2,3 Hastalardaki Genel Sağkalım (OS)

Değişkenler ve Grupları		OS (ay)				
		n	Ortalama ± SS	Medyan	Min-Max	P değeri
Tanı Yaşı	65 yaş altı	70	46,8±38,9	39,3	4-234	0,006
	65 yaş ve üstü	25	24,4±15,0	25,3	4-50	
Sigara Öyküsü	Var	64	39,8±39,7	42,3	17-95	0,389
	Yok	17	50,7±23,9	30,7	4-234	
	Bilinmiyor	14	33,9±24,9	21,4	6-74	
HT (Hipertansiyon)	Yok	47	48,2±42,6	38,4	4-234	0,044
	Var	48	33,6±25,4	28,9	4-95	
DM (Diyabetes Mellitus)	Yok	70	41,6±38,6	31,2	4-234	0,735
	Var	25	38,8±25,6	34,3	5-108	
KAH (Koroner Arter Hastalığı)	Yok	90	41,0±36,0	33,4	4-234	0,960
	Var	5	39,4±28,8	27,6	4-70	
HL (Hiperlipidemi)	Yok	66	41,0±39,3	32,4	4-234	0,956
	Var	29	40,6±25,8	34,3	5-108	
Tanıda menapoz durumu	Premenapozal	15	52,7±42,0	48,6	6-166	0,161
	Postmenapozal	80	38,7±34,0	30,7	4-234	
BMI (Vücut Kitle İndeksi)	BMI (kg/m ²) <30	37	47,3±45,5	37,1	4-234	0,162
	BMI (kg/m ²) ≥30	58	36,8±27,1	29,7	4-108	
Operasyon öyküsü	TAH+BSO	19	45,8±55,7	27,5	4-234	0,646
	PPLND ile TAH+BSO	76	39,6±28,9	33,9	4-166	
Tanıda evre	Evre 1	29	49,5±44,3	39,9	4-234	0,293
	Evre 2	16	38,7±24,2	38,2	4-74	
	Evre 3	50	36,6±32,5	26,7	4-166	
Histoloji	Endometrioid	66	44,2±36,3	27,2	4-145	0,253
	Non-endometrioid	18	28,4±19,9	17,1	4-72	
	Karsinosarkom	11	41,5±48,1	16,0	3-166	
Yapısal derece	Yapısal derece 1	35	46,5±25,9	42,9	6-112	0,496
	Yapısal derece 2	12	40,1±28,0	32,4	4-100	
	Yapısal derece 3	10	27,2±22,0	27,6	4-72	
	Kayıt yok	38	39,5±46,5	24,9	4-234	
Nükleer derece	Nükleer derece 1,2	47	42,1±25,4	37,1	4-112	0,887
	Nükleer derece 3	11	36,2±29,0	33,5	4-100	
	Kayıt yok	37	40,8±47,3	28,2	4-234	
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	Yok	38	39,7±25,4	37,5	4-112	0,005
	Var	45	33,9±25,6	28,2	4-100	
	Bilinmiyor	12	70,5±69,7	44,8	5-234	
ER/PR durumu	ER veya PR eksprese etmiyor	25	37,9±34,1	28,2	4-108	0,318
	ER veya PR eksprese ediyor	58	39,1±23,6	36,0	4-112	
	Kayıt yok	12	55,4±71,6	28,2	4-234	
Asit sitoloji	Negatif/benign veya asit yok	69	44,6±35,2	38,0	4-234	0,145
	Pozitif/malign	23	33,8±36,7	20,3	4-166	
	Örnek alınmamış	3	10,3±5,1	11,5	5-15	
WHO performans durumu	ECOG 0,1	91	41,3±36,1	33,4	4-234	0,569
	ECOG 2,3	4	30,8±21,4	33,8	6-50	

Evre 1,2,3 Hastalardaki Genel Sağkalım (OS) Tablosu ile İlgili Açıklama: 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). HT olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,044$).

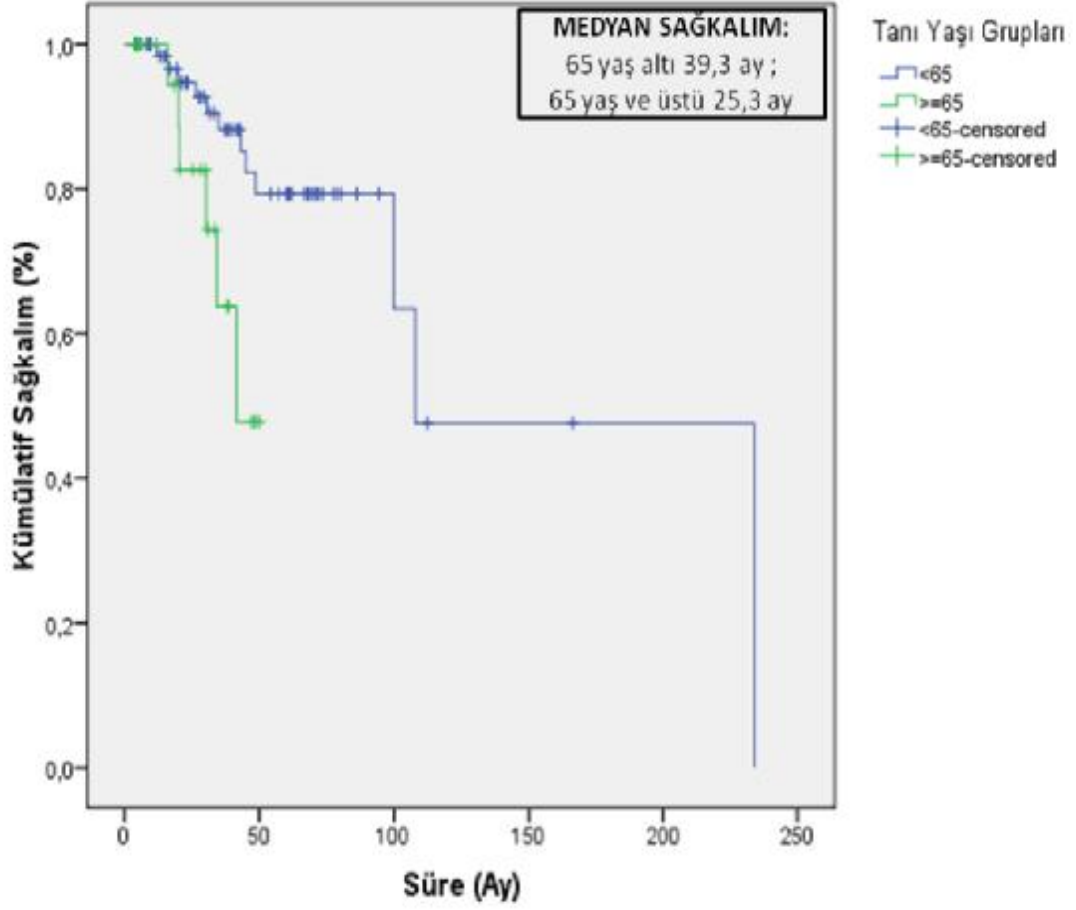
Lenfovasküler invazyon değişkeninde LVI olan,LVI olmayan ve LVI durumu bilinmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi. Ancak LVI durumu bilinmeyen grup dışlanarak yapılan karşılatırmada (LVI olan ve LVI olmayan gruplar arasında yapılan karşılatırmada) istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,306$).





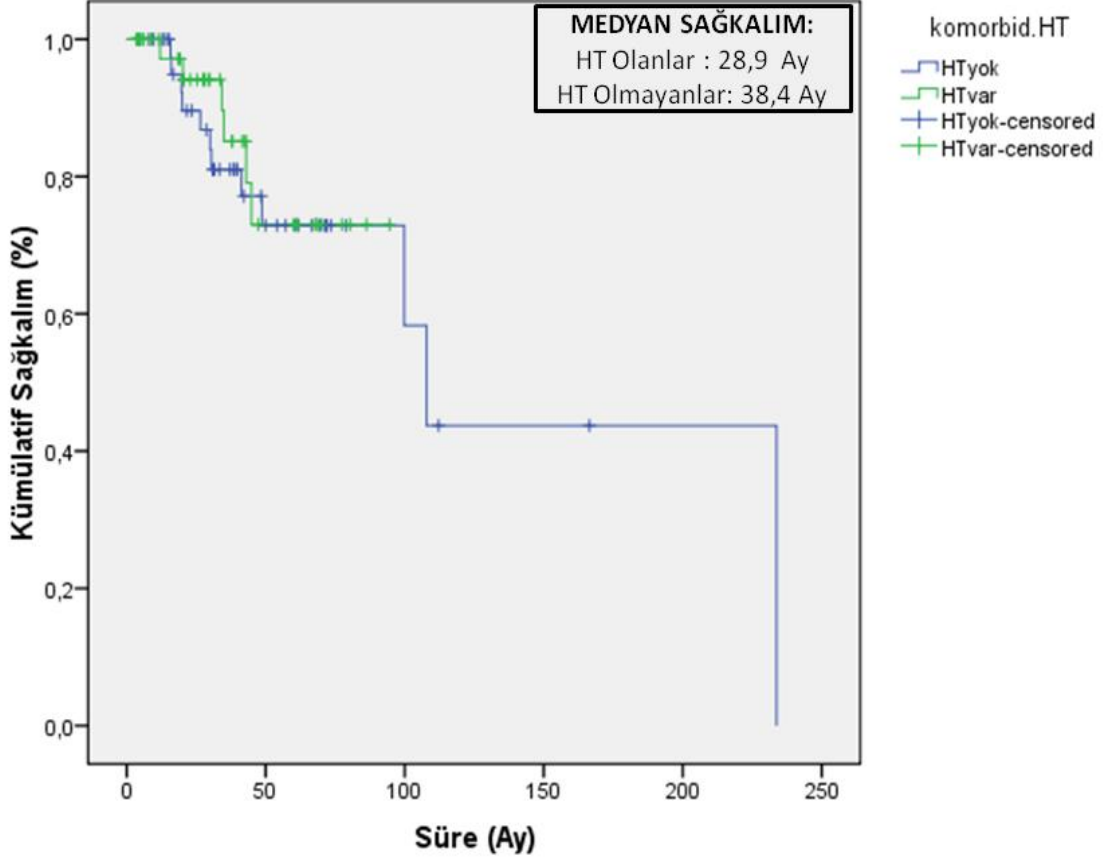
Grafik 1: Evre I-II-III Hastalarda Genel Sağkalım

Evre I-II-III Hastalarda Yaşa Göre Sağkalım Tablosu



Grafik 2: Evre I-II-III Hastalarda Yaşa Göre Sağkalım

Evre I-II-III Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım Grafiği



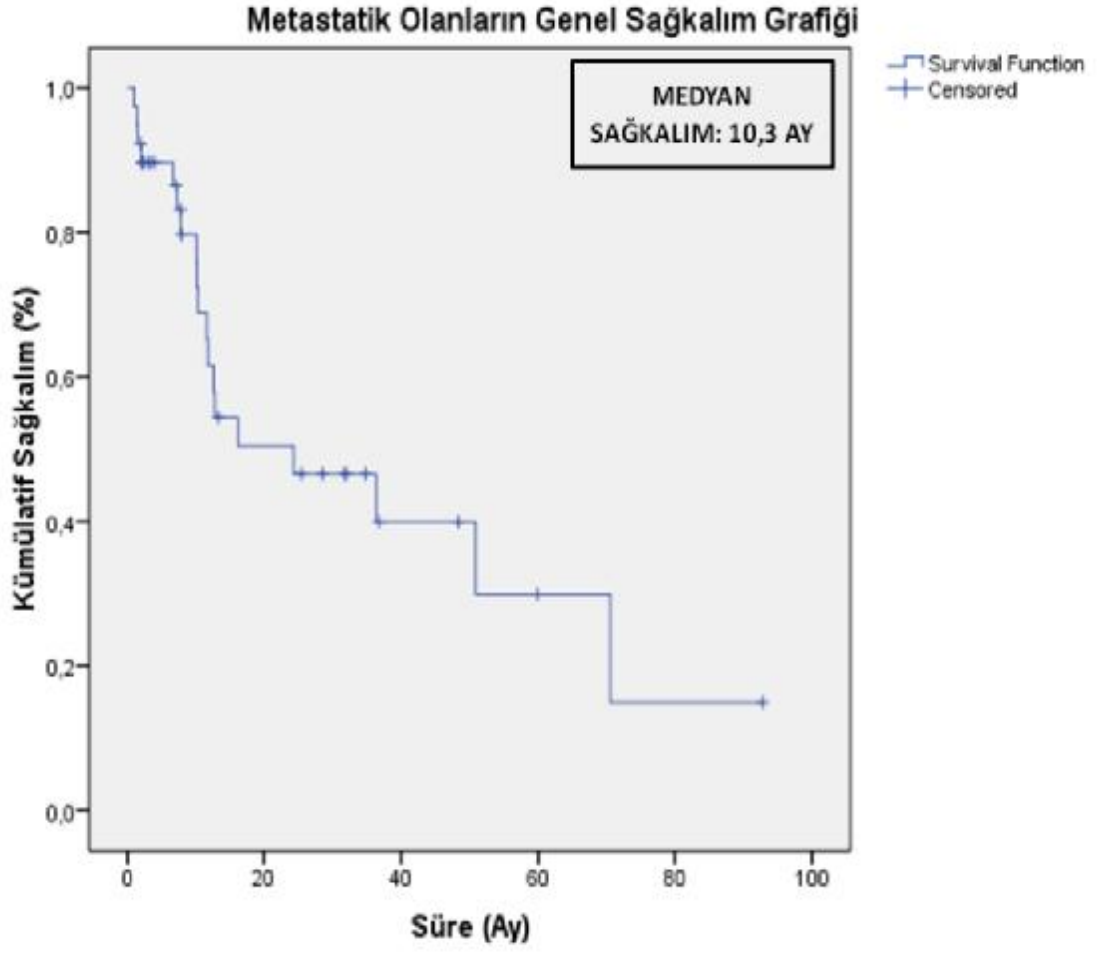
Grafik 3: Evre I-II-III Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım

Tablo 4: Metastatik Hastalarda Genel Sağlıkım (OS)

Değişkenler ve Grupları		Metastatik OS (ay)				
		n	Ortalama ± SS	Medyan	Min.-Maks.	P değeri
Tanı Yaşı	65 yaş altı	25	21,1±20,1	12,6	1-71	0,469
	65 yaş ve üstü	14	15,9±23,9	9,0	1-93	
Sigara öyküsü	Var	3	31,7±26,7	28,5	7-60	0,551
	Yok	27	19,0±22,6	10,1	1-93	
	Bilinmiyor	9	15,9±16,1	10,3	2-48	
HT (Hipertansiyon)	Yok	22	25,4±25,0	12,7	2-93	0,028
	Var	17	11,4±12,1	7,9	1-48	
DM (Diyabetes Mel.)	Yok	29	18,5±22,7	7,9	1-93	0,704
	Var	10	21,5±17,7	14,8	2-51	
KAH (Koroner Arter Hastalığı)	Yok	37	20,2±21,6	11,6	1-93	0,086
	Var	2	2,5±1,4	2,5	2-3	
HL (Hiperlipidemi)	Yok	28	16,6±18,0	10,2	1-71	0,382
	Var	11	25,9±28,2	13,3	2-93	
Tanıda menapoz dur.	Premenapozal	5	25,8±23,1	28,5	2-60	0,556
	Postmenapozal	34	18,3±21,3	10,2	1-93	
BMI	BMI (kg/m2) <30	16	19,4±18,5	11,0	2-71	0,967
	BMI (kg/m2) ≥30	23	19,1±23,5	10,1	1-93	
Operasyon öyküsü	TAH+BSO	5	20,4±22,1	10,3	1-51	0,867
	PPLND ile TAH+BSO	29	18,3±18,1	11,6	1-71	
	İnop./Sadece biyopsi	5	23,8±38,9	7,8	2-93	
Tanıda evre	Evre 4 Değil	30	19,2±18,9	11,7	1-71	0,970
	Evre 4	4	19,5±29,5	7,8	2-93	
Histoloji	Endometrioid	25	22,0±23,0	12,6	2-93	0,208
	Non-endometrioid	11	10,1±12,6	3,1	1-37	
Yapısal derece	Yapısal derece 1	9	27,3±19,3	28,5	2-60	0,375
	Yapısal derece 2	6	19,3±25,5	9,8	2-71	
	Yapısal derece 3	5	6,1±3,3	7,2	2-10	
	Kayıt yok	19	18,9±23,1	11,7	1-93	
Nükleer derece	Nükleer derece 1,2	14	23,6±24,1	13,9	2-93	0,265
	Nükleer derece 3	6	27,1±29,9	11,4	2-71	
	Kayıt yok	19	13,6±15,1	7,8	1-51	
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	Yok	13	20,0±15,7	10,3	2-48	0,396
	Var	11	15,9±20,1	10,1	1-71	
	Bilinmiyor	5	24,6±30,7	12,6	2-93	
ER/PR durumu	ER veya PR eksprese etmiyor	14	21,2±23,3	10,2	1-71	0,912
	ER veya PR eksprese ediyor	22	18,4±21,4	10,9	1-93	
	Kayıt yok	3	16,7±17,7	11,6	2-36	
Asit sitoloji	Negatif/benign veya asit yok	23	23,2±22,8	11,7	1-93	0,284
	Pozitif/malign	13	15,8±19,9	6,7	2-71	
	Örnek alınmamış	3	4,4±3,0	3,5	2-8	
WHO performans durumu	ECOG 0,1	37	19,9±21,7	11,6	1-93	0,407
	ECOG 2,3	2	6,9±4,9	6,9	3-10	

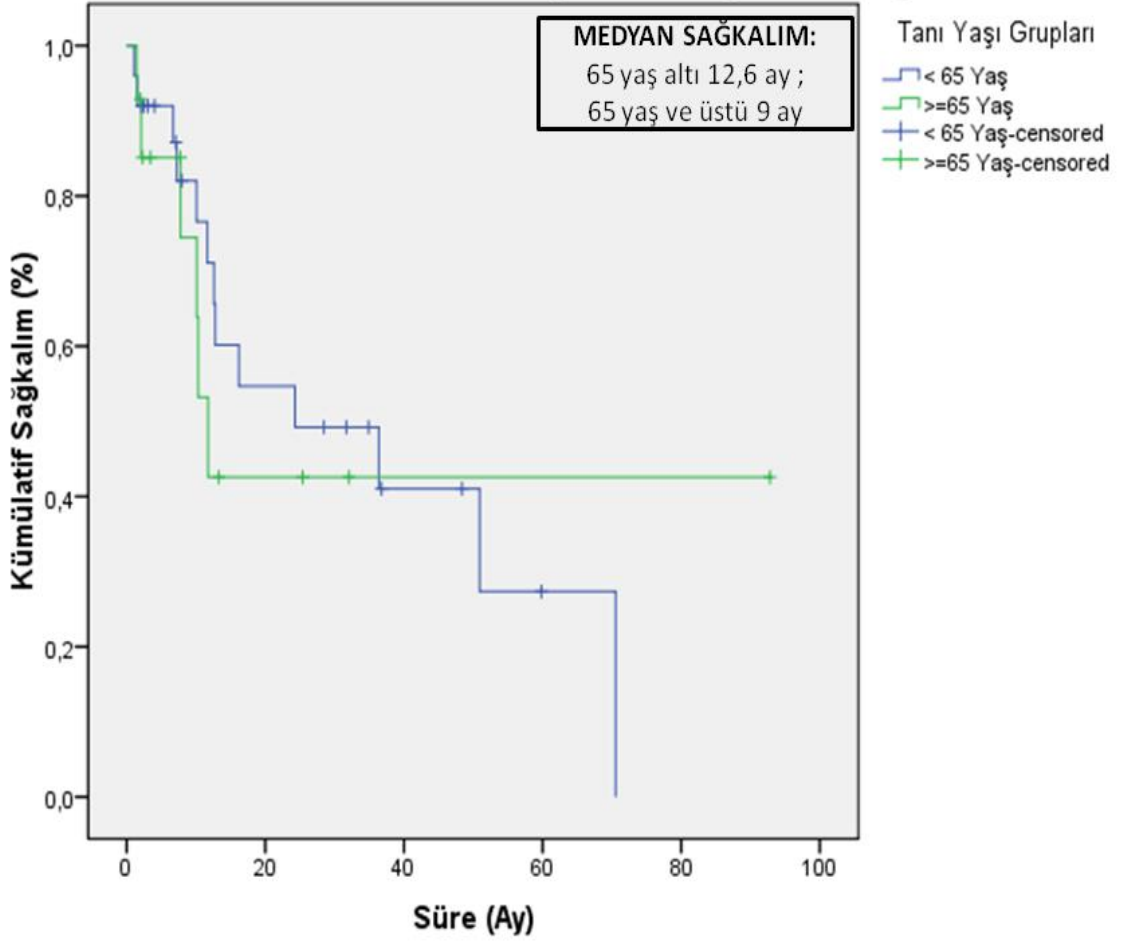
Metastatik Hastalarda Genel Sağkalım (OS) Tablosu ile İlgili Açıklama: Yaş, sigara öyküsü, DM, KAH, HL, Menapoz durumu, BMI, operasyon öyküsü, tanıda evre, histoloji, yapısal derece, nükleer derece, grade, ER/PR durumu, asit sitoloji, WHO performans durumu değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak, HT değişkeninde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,028$).





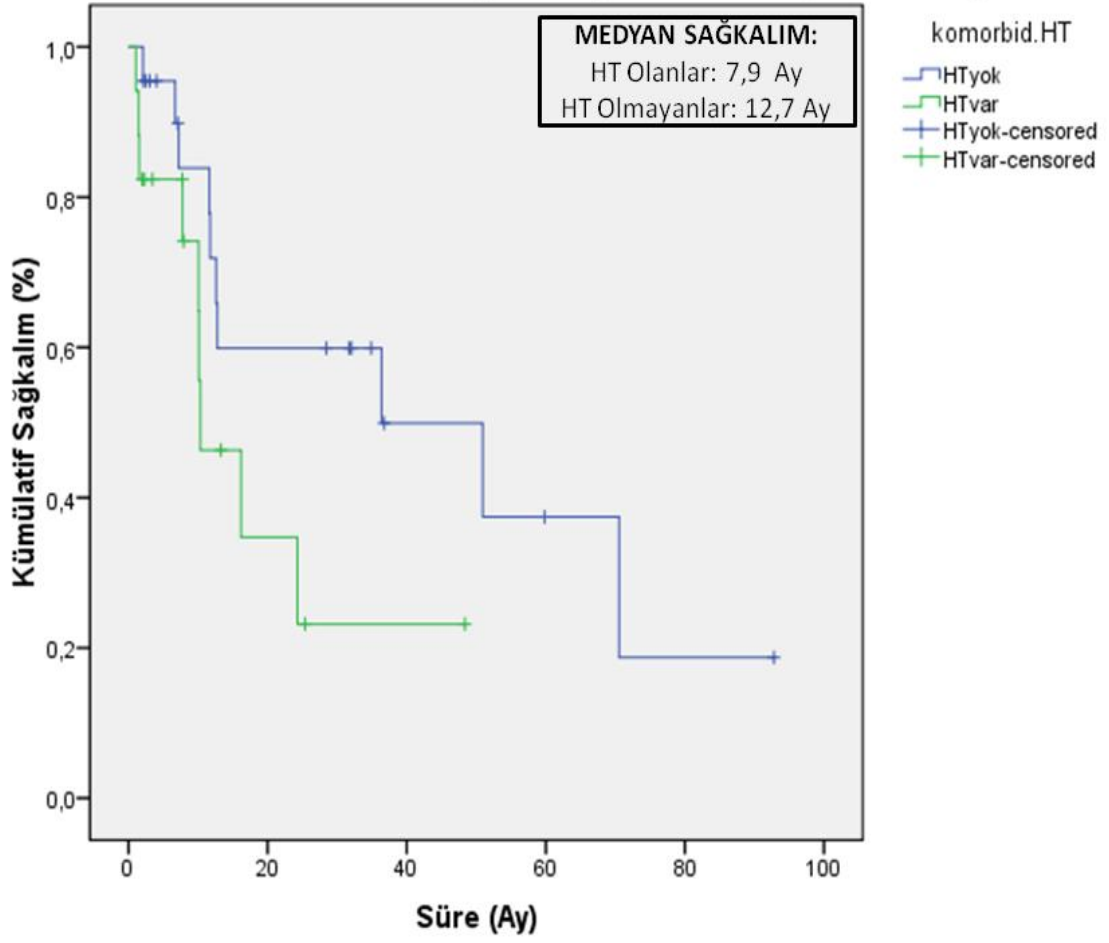
Grafik 4: Metastatik Hastalarda Genel Sağkalım

Metastatik Hastalarda Yaş'a Göre Sağlıkım Grafiği



Grafik 5: Metastatik Hastalarda Yaş'a Göre Sağlıkım

Metastatik Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım Grafiği



Grafik 6: Metastatik Hastalarda Hipertansiyona Göre Sağkalım

Tablo 5: Evre 1,2,3 Hastalarda Hastaliksız Sağkalım (DFS)

Değişkenler ve Grupları		Disease-free survival (ay)				P değeri
		n	Ortalama ± SS	Medyan	Min-Max	
Tanı Yaşı	65 yaş altı	70	39,5±32,7	29,1	4-166	0,0001
	65 yaş ve üstü	25	20,1±14,4	16,8	3-50	
Sigara öyküsü	Var	17	47,7±24,0	38,8	17-95	0,082
	Yok	64	33,1±31,7	24,8	4-166	
	Bilinmiyor	14	24,33±25,9	15,5	3-74	
HT (Hipertansiyon)	Yok	47	38,8±33,7	28,7	4-166	0,156
	Var	48	30,0±25,9	20,5	3-95	
DM (Diyabetes Mel.)	Yok	70	35,7±32,9	25,3	3-166	0,402
	Var	25	30,8±20,9	27,5	5-79	
KAH (Koroner Arter Hastalığı)	Yok	90	34,1±30,4	24,8	3-166	0,706
	Var	5	39,4±28,8	27,6	4-70	
HL (Hiperlipidemi)	Yok	66	34,8±32,9	24,0	4-166	0,848
	Var	29	33,49±23,2	30,0	3-86	
Tanıda menapoz durumu	Premenapozal	15	47,0±43,6	33,4	6-166	0,216
	Postmenapozal	80	32,0±26,7	24,8	3-145	
BMI	BMI (kg/m ²) <30	37	38,1±36,1	26,9	3-166	0,338
	BMI (kg/m ²) ≥30	58	32,0±25,8	23,0	4-95	
Operasyon öyküsü	TAH+BSO	19	38,0±37,9	27,5	4-145	0,562
	PPLND ile TAH+BSO	76	33,5±28,2	25,3	3-166	
Tanıda evre	Evre 1	29	41,2±31,8	33,4	4-145	0,340
	Evre 2	16	33,1±24,0	28,6	4-74	
	Evre 3	50	30,9±30,9	18,3	3-166	
Histoloji	Endometrioid	66	36,2±28,4	34,6	4-234	0,336
	Non-endometrioid	18	25,0±19,8	25,8	4-72	
	Karsinosarkom	11	38,7±49,6	28,2	4-166	
Yapısal derece	Yapısal derece 1	35	40,5±25,4	37,9	6-95	0,429
	Yapısal derece 2	12	30,1±22,5	24,8	4-79	
	Yapısal derece 3	10	24,9±21,2	25,5	4-72	
	Kayıt yok	38	32,6±37,3	16,8	3-166	
Nükleer derece	Nükleer derece 1,2	47	36,7±24,9	29,5	4-95	0,566
	Nükleer derece 3	11	25,8±20,1	25,3	4-70	
	Kayıt yok	37	34,1±38,0	16,8	3-166	
Grade	Grade 1	2	10,4±8,2	10,4	5-16	0,107
	Grade 2	7	58,6±45,4	55,8	17-145	
	Grade 3	6	29,4±21,2	27,6	4-61	
	Belirtilmemiş	80	33,2±28,8	25,3	3-166	
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	Yok	38	33,5±23,5	27,6	4-79	0,013
	Var	45	29,0±24,6	18,2	3-86	
	Bilinmiyor	12	57,4±53,1	44,8	5-166	
ER/PR durumu	ER veya PR eksprese etmiyor	25	28,6±29,1	16,0	3-95	0,233
	ER veya PR eksprese ediyor	58	34,3±22,7	28,1	4-80	
	Kayıt yok	12	46,8±54,6	23,3	4-166	
Asit sitoloji	Negatif/benign veya asit yok	69	38,5±28,3	30,9	4-145	0,070
	Pozitif/malign	23	25,4±34,5	16,8	3-166	
	Örnek alınmamış	3	9,7±5,0	9,5	5-15	
WHO performans durumu	ECOG 0,1	91	34,6±30,6	25,3	3-166	0,813
	ECOG 2,3	4	30,9±21,4	33,8	6-50	

Evre 1,2,3 Hastalarda Hastaliksız Sağkalım (DFS) Tablosu ile İlgili Açıklama:

Yaş, sigara öyküsü, HT, DM, KAH, HL, Menapoz durumu, BMI, operasyon öyküsü, tanıda evre, histoloji, yapısal derece, nükleer derece, grade, ER/PR durumu, asit sitoloji, WHO performans durumu değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Lenfovasküler İnvazyon (LVI) değişkeninde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,013$). Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için post hoc testlerden Tukey analizi ile değerlendirildiğinde bilinmeyen grup ile LVI olan ve LVI olmayan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (sırasıyla; $p=0,01$ ve $p=0,04$).



Tablo 6: Metastatik Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım

Değişkenler ve Grupları		Progresyon-free survival (ay)				
		n	Ortalama ± SS	Medyan	Min.-Maks.	P değeri
Tanı Yaşı	65 yaş altı	25	18,0±17,4	9,6	1-60	0,254
	65 yaş ve üstü	14	14,9±24,2	6,3	1-93	
Sigara öyküsü	Var	3	24,3±30,7	6,7	6-60	0,802
	Yok	27	16,4±20,4	7,7	1-93	
	Bilinmiyor	9	15,9±16,1	10,3	2-48	
HT	Yok	22	21,6±23,4	11,1	2-93	0,071
	Var	17	10,8±12,4	7,7	1-48	
DM	Yok	29	16,1±20,7	7,2	1-93	0,692
	Var	10	19,1±18,2	11,8	2-51	
KAH	Yok	37	17,7±20,1	7,9	1-93	0,086
	Var	2	2,5±1,4	2,5	2-3	
HL	Yok	28	14,2±14,8	7,8	1-60	0,319
	Var	11	23,7±28,9	7,7	2-93	
Tanıda menapoz	Premenapozal	5	21,4±24,5	6,7	2-60	0,595
	Postmenapozal	34	16,2±19,5	7,8	1-93	
BMI	BMI (kg/m2) <30	16	15,6±13,0	9,0	2-37	0,748
	BMI (kg/m2) ≥30	23	17,8±23,8	7,8	1-93	
Operasyon öyküsü	TAH+BSO	5	20,4±22,1	10,3	1-51	0,673
	PPLND ile TAH+BSO	29	15,2±15,3	7,8	1-60	
	İnop./Sadece biyopsi	5	22,9±39,3	3,6	2-93	
Tanıda evre	Evre 4 Değil	30	16,2±16,5	7,8	1-60	0,716
	Evre 4	9	19,0±29,7	7,2	2-93	
Histoloji	Endometrioid	25	18,8±20,9	10,0	2-93	0,027
	Non-endometrioid	11	9,1±12,8	3,1	1-37	
Yapısal derece	Yapısal derece 1	9	24,6±20,7	24,3	2-60	0,365
	Yapısal derece 2	6	10,3±6,1	8,74	2-19	
	Yapısal derece 3	5	5,4±2,5	6,3	2-8	
	Kayıt yok	19	18,3±23,4	10,3	1-93	
Nükleer derece	Nükleer derece 1,2	14	21,7±24,6	8,7	2-93	0,244
	Nükleer derece 3	6	17,9±21,3	10,2	2-60	
	Kayıt yok	19	13,0±15,4	4,0	1-51	
Grade	Grade 1	1	1,5±...	---	---	0,602
	Grade 2	3	29,8±25,1	36,4	2-51	
	Grade 3	1	12,8±...	---	---	
	Belirtilmemiş	34	16,3±19,8	7,7	1-93	
Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	Yok	13	33,5±23,5	7,8	2-48	0,535
	Var	17	29,0±24,6	7,2	1-60	
	Bilinmiyor	9	57,4±53,1	12,6	2-93	
ER/PR durumu	ER veya PR eksprese etmiyor	14	17,0±18,7	9,0	1-60	0,997
	ER veya PR eksprese ediyor	22	16,9±21,6	7,4	1-93	
	Kayıt yok	3	16,0±18,0	9,7	2-36	
Asit sitoloji	Negatif/benign veya asit yok	23	21,6±23,4	9,6	1-93	0,091
	Pozitif/malign	13	11,8±11,3	6,7	2-37	
	Örnek alınmamış	3	3,0±0,9	3,5	3-45	
WHO performans durumu	ECOG 0,1	37	17,4±20,2	7,8	1-93	0,656
	ECOG 2,3	2	6,9±4,9	6,9	3-10	

Metastatik Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Tablosu ile İlgili Açıklama: Yaş, sigara öyküsü, HT, DM, KAH, HL, Menapoz durumu, BMI, operasyon öyküsü, tanıda evre, yapısal derece, nükleer derece, grade, ER/PR durumu, asit sitoloji, WHO performans durumu değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Histolojik endometrioid ile non-endometrioid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,027$).



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 65 yaş altındaki hasta sayısı 73 (%70,2); 65 yaş ve üstü sayısı 31 (%29,8) olarak saptandı. Literatür verilerine göre ise uterus kanseri genelde postmenapozal dönemde ve 55 ile 85 yaş arası kadınlarda görülür. En sık görüldüğü yaş grubu 100.000 kadında 90 oranıyla 65-69 dur. 40 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı ise % 5'den azdır (6).

Çalışmamızda metastaz geliştiren 39 hastanın kendi içindeki dağılımına bakıldığında 11 (%28,2) hastada karaciğer, 16 (%41) hastada akciğer, 11 (%28,2) hastada kemik, 5 (%12,8) hastada periton, 3 (%7,7) hastada beyin, 4 (%10,3) hastada barsak, 1 (%2,6) hastada deri ve 1 (%2,6) hastada sürrenal metastaz saptanmıştır. Literatürde ise endometrium karsinomlarında, en sık gözlenen metastaz bölgeleri sıklık sırasıyla: akciğerler, periton ve omentum, over, kolon, vagina, mesane, vertebra, dalak, adrenaller ve üreterler olarak saptanmıştır (119).

Evre I-II-III hastalarda medyan sağkalım 33 ay, metastatik hastalarda 10,3 ay bulunmuştur.

Evre I-II-III hastalarda genel sağkalıma bakıldığında 65 yaş altı medyan sağkalım 39,3 ay; 65 yaş ve üstü hastalarda ise 25,3 ay saptanmıştır ($p=0,006$). Evre I-II-III hastalarda 65 yaş altı DFS 29,1 ay; 65 yaş ve üstü DFS 16,8 ay saptanmıştır($p=0,0001$).

Metastatik hastalarda 65 yaş altındaki medyan sağkalım, 65 yaş ve üstündeki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (12,6 vs. 9 ay; $p=0,469$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Metastatik hastalarda 65 yaş altındaki PFS, 65 yaş ve üstündeki PFS'den daha uzun saptanmıştır (9,6 vs. 6,3 ay; $p=0,254$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Yaşın endometrium kanseri için önemli bir prognostik faktör olduğu görülmektedir. Literatür verilerine bakıldığında bazı çalışmalarda desteklenmemesine rağmen çoğu çalışmada yaşın endometrium kanseri için önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Farley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 328 endometrioid tip endometrial kanserli olgu incelenmiştir. 50 yaş altı ve üstü gruplar karşılaştırıldığında evre ve grade açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (120).

Bölükbaşı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 yaş ve altı hastalarda 5 yıllık sağkalım % 69,7; 60 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağkalım % 51,8 olarak tespit edilmiştir. Prognozun iyi olması düşük grade ve invazyonun yüzeysel olması ile açıklanmıştır (121).

Yaşlı olgularda, yüksek grade ve derin miyometriyal invazyon oranı daha yüksek bulunmuş ve ileri yaş birçok seride kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (122,123).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 51,471 uterin kanser tanılı hasta değerlendirilmiştir. 2,076 (%4) hasta 40 yaş ve altında; 49,395 hasta 40 yaş üstünde saptanmıştır. Genç hastaların olduğu grupta evre 1 hastalık %79,2 iken; yaşlı grupta %75,3 saptanmıştır. Genç hasta grubunda grade 1 hasta oranı %47,6 iken; yaşlı grupta %35,6 saptanmıştır. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 5 yıllık genel sağkalım genç hasta grubunda yaşlı gruba göre anlamlı oranda daha iyi saptanmıştır (%93,2 vs. %86,4, $P < .001$) (124).

Alektiar ve arkadaşları adjuvan RT alan ve histerektomi yapılan evre 1b-2 hastalarda yaşın(70 yaş ve üstü) etkisini saptamaya yönelik çalışma yapmışlardır.1987-2000 yılları arasında 405 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 84 tanesi 70 yaş ve üstü; 321 tanesi 70 yaş altında saptanmıştır. 5 yıllık locoregional control (LRC), disease-free survival (DFS), ve overall survival (OS) oranları 95%, 91%, ve 90% saptanmıştır. Multivaryant analiz yapıldığında zayıf LRC, yaşın 70 ve üstü olması ve lenfovasküler invazyonla ilişkilendirilmiştir($p = 0.019$). Zayıf DFS yaşın 70 ve üzerinde olması ($p = 0.03$), lenfovasküler invazyon ($p = 0.01$) ve agresif histoloji ($p = 0.001$) ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde zayıf OS yaşın 70 ve üzerinde olması ($p = 0.001$), lenfovasküler invazyon ($p = 0.01$), agresif histoloji ($p = 0.01$) ve servikal invazyonla ($p = 0.02$) ilişkilendirilmiştir. OS ile korele olan bu durumlar DFS ile de korele bulunmuştur. Sonuç olarak benzer şekilde tedavi alan

endometrium kanserli hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yaşın kötü prognostik öneme sahip olduğu saptanmıştır (125).

Jolly ve arkadaşları 1992-2002 yılları arasında, total abdominal histerektomi yapılan ve adjuvan RT alan 243 endometrial kanserli hastayı incelemişlerdir. Hastalar benzer evre, grade, tedavi yöntemi ve lenfovasküler invazyon göz önüne alınarak iki gruba ayrılmıştır. Bir grup 63 yaş ve altı diğer grup ise 63 yaş üstüdür. 60 hastada (%25) rekürrens gelişmiştir. Rekürrens gelişen 60 hastanın 15'i 63 yaş ve altındayken; 45'i 63 yaş üstündedir ($p = 0.02$). Tüm hastalarda 5 yıllık OS %72 saptanmıştır. 5 yıllık OS yaşı 63 ve altında olanlarda %85 ve yaşı 63 üstünde olanlarda % 63 ($p < 0.001$) saptanmıştır. Jolly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OS ve rekürrens açısından 63 yaş üzerinde olmak anlamlı derecede kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (126).

Mundt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise çoğu literatür verisiyle uyumlu olmayan bir sonuç elde edilmiştir. 1983-1998 yılları arasında, primer cerrahi yapılan 455 endometrial kanserli hasta incelenmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Grup A (yaş<60, n = 156), B (yaş 60-69, n = 147), ve C (yaş>=70, n = 152). Yaşlı hastalarda derin myometrial invazyon ve grade 3 tümör oranları daha yüksek saptanmıştır. 5 yıllık DFS grup A, B ve C'de sırasıyla % 74.3, %70.2 ve %60 ($p = 0.08$) saptanmıştır. Yaş rekürrens ile ilişkili bulunmamıştır (HR 1.1, 95% C.I. 0.91-1.5, $p = 0.21$) (127).

Hastalarımızın %16,3' ü sigara içerken ; %68,3 'ü içmemektedir. %15,4 hastanın kayıt verisi olmadığı için sigara içip içmediği saptanmamıştır. Evre I-II-III ve metastatik hastalarda sigara içenlerle içmeyenler arasında genel sağkalım, DFS ve PFS de istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Literatürde sigara içmenin endometrium kanseri gelişme riskini azalttığı bilinmektedir. Sigara içmenin etkileri 10 prospektif ve 24 vaka-kontrol çalışmasında incelenmiştir. Prospektif çalışmalarda ve vaka- kontrol çalışmalarında sigara içmenin endometrial kanser gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır (40).

Hastalarda %51,9 oranında HT komorbidi saptandı. Nicholas Z. ve arkadaşlarının yaptığı 490 hastayı içeren çalışmada hastaların %47'sinde

hipertansiyon olduğunu saptamıştır (128). HT komorbidi olan hasta yüzdesi literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

Evre I-II-III hastalarda genel sağkalım HT olanlarda 28,9 ay; olmayanlarda 38,4 ay saptanmıştır ($p=0,044$). Metastatik hastalarda HT olanlarda genel sağkalım 7,9 ay; HT olmayanlarda 12,7 ay saptanmıştır ($p=0,028$).

Evre I-II-III hastalarda HT komorbidi olanlardaki DFS, olmayanlara göre daha kısa saptanmıştır (20,5 vs. 28,7 ay $p=0,156$). Aynı şekilde metastatik hastalarda HT komorbidi olanlardaki PFS, olmayanlara göre daha kısa saptanmıştır (7,7 vs. 11,1 ay $p=0,071$). Fakat DFS ve PFS de aradaki bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

HT varlığının prognoz üzerine olan bu olumsuz etkileri literatürde farklı şekillerde incelenmiştir. Hipertansiyonun endometrial karsinom ile ilişkisi bilinmektedir, fakat genellikle obezite ve diyabete eşlik etmesinden dolayı neden-sonuç ilişkisi net olarak ortaya konulamamaktadır. Daha çok metabolik sendromla birlikte endometrium kanseri için anlamlı olduğu düşünülmektedir. Günümüzdeki verilerle bağımsız risk faktörü olarak desteklenmemektedir (129,130).

Furberg ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada HT varlığının prognozu etkilediğini saptamışlardır. Ama diğer araştırmalarda da bahsedildiği gibi sadece obez kadınlardaki HT varlığı karşılaştırılmıştır. Yaşları 20-49 arasında olan 24,460 kadının katıldığı Norveçte yapılan bir kohort çalışmada 15,7 yıllık takipte kişiler diyet, fiziksel aktivite, kronik hastalıklar, vücut kitle indeksi ve açlık glukozu açısından takip edilmiştir. 15,7 yıllık takipte 130 endometrial kanser saptanmıştır. Obez kadınlarda arteriyel tansiyon değeri 140/90 mmHg üzerinde olanların, 140/90 mmHg altında olanlara göre 3,5 kat artmış riske sahip olduğu saptanmıştır (131).

Çalışmamızda hastaların %26,9' unda DM saptanmış olup literatür verileriyle uyumludur. Nicholas Z 490 hastayı içeren çalışmasında hastaların %26'sında diyabetes mellitus saptamıştır (128).

Çalışmamızda evre I-II-III hastalarda DM olanlarda OS ve DFS daha uzun saptanmıştır. Aynı şekilde metastatik hastalarda da OS ve PFS daha uzun saptanmıştır. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Bazı kaynaklarda diyabetes mellitusun endometrium kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu konusu tartışmalıdır (6, 23, 24). Fakat literatürdeki verilerin çoğunda DM nin önemli bir prognostik faktör olduğundan bahsedilmektedir. Çalışmamızdaki DM ile ilgili sonuçlar literatürdeki çoğu çalışmaya uygun olarak sonuçlanmamıştır. Diyabetes mellitus, endometrial kanser riskini 1.3-2.8 kat artırmaktadır (132). Yaşları 20-49 arasında olan 24,460 kadının katıldığı Norveçte yapılan kohort çalışmada 15,7 yıllık takipte kişiler diyet, fiziksel aktivite, kronik hastalıklar, vücut kitle indeksi ve açlık glukozu açısından takip edilmiştir. 15,7 yıllık takipte 130 endometrial kanser olgusu saptanmıştır. VKİ>25 kg/m² olan kadınlarda, serum açlık glukoz düzeyi yüksek olanların olmayanlara göre 2,4 kat artmış riske sahip olduğu bulunmuştur (131).

Diyabetes mellitus (özellikle tip 2) ve endometrial kanser birlikteliği 16 çalışmada değerlendirilmiştir (3 kohort ve 13 vaka-kontrol çalışması). Çalışmada 96,003 katılımcı ve 7,596 endometrial kanser vakası değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan 12 tanesinde anlamlı risk artışı saptanırken 4 tanesinde risk artışı saptanmamıştır. Friberg ve ark. yapmış olduğu metaanalizde anlamlı risk artışı saptanmıştır (133).

KAH varlığı, evre I-II-III hastalardaki DFS ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak düzeyde azalmaya sebep olmamıştır. Aynı zamanda metastatik hastalardaki PFS ve genel sağkalımda da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşacak düzeyde azalmaya sebep olmamıştır. Bu sonuçlar KAH olan hasta sayısının 5 kişi olmasına bağlanmıştır.

Hastalarımızın %29,8 'inde HL varken; %70,2' sinde HL saptanmamıştır. Evre I-II-III ve metastatik hastalarda genel sağkalım, PFS ve DFS' de HL varlığıyla ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Literatürde HL'nin prognostik önemiyle ilgili bir çalışma olmamakla birlikte daha çok obezite ve metabolik sendromla birlikte değerlendirilmiştir. Bu yüzden tek başına HL varlığının prognostik önemi konusunda yeterli veri yoktur.

Evre I-II-III premenapozal hastalardaki medyan sağkalım, postmenapozal hastalardaki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (48,6 vs. 30,7 ay; $p=0,161$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre I-II-III premenapozal hastalardaki DFS, postmenapozal hastalardaki DFS' den daha uzun saptanmıştır (33,4 vs. 24,8 ay; $p=0,216$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik premenapozal hastalardaki medyan sağkalım, postmenapozal hastalardaki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (28,5 vs. 10,2 ay; $p=0,556$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamışsa da, literatür verileriyle uyumlu olarak, postmenapozal dönemde olmak genel sağkalım için kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak menapozal durumun özellikle erken evre endometrium kanserinde önemli bir prognostik değişken olduğu düşünülmektedir. 255 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada menapozal durumun erken evre endometrium karsinomlarında bağımsız bir prognostik değişken olduğu, ileri evre tümörlerde ise bu değerini yitirdiği saptanmıştır (135).

Çalışmamızda vücut kitle indeksi BMI 30 ve üzerinde olan hasta sayısı 63 (%60,6), 30 altında olan hasta sayısı 41 (%39,4) olarak saptanmıştır. Çalışmalarda obezitenin endometrium kanseri açısından major risk faktörü olduğu saptanmıştır (136,137). Dokuz-yirmi üç kg. arası fazla kilosu olanlarda endometrial kanser riski 3 kat artarken; 23 kg. üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 10 kat artmaktadır (23,24). Obezitenin yağ dokusundan östrojen salgısını artırarak endometrial kansere yol açtığı düşünülmektedir (138,139). 3 milyon kadını kapsayan 19 prospektif çalışmalık bir meta-analizde vücut kitle indeksindeki her 5 kg/ m² artışın endometrial kanser gelişmesinde anlamlı risk artışına sebep olduğu saptanmıştır (RR 1.59, 95% CI 1.50-1.68) (21). Artmış BMI aynı zamanda erken yaşta endometrial kanser gelişimi ile bağlantılıdır (140).

Evre I-II-III BMI 30 altında olan hastalardaki medyan sağkalım, BMI 30 ve üzerinde olan hastalardaki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (37,1 vs. 29,7 ay; $p=0,162$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre I-II-III BMI 30 altında olan hastalardaki DFS, BMI 30 ve üzerinde olan hastalardaki DFS' den daha uzun saptanmıştır (26,9 vs. 23 ay; $p=0,338$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatiklerde BMI 30 altında olan hastalardaki medyan sağkalım, BMI 30 ve üzerinde olan hastalardaki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (11,0 vs. 10,1 ay; $p=0,967$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Metastatiklerde BMI 30 altında olan hastalardaki PFS, BMI 30 ve üzerinde olan hastalardaki PFS'den daha uzun saptanmıştır (9 vs. 7,8 ay; $p=0,748$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çalışmamızda 5 (%4,8) hastaya inoperabl oldukları için sadece biyopsi yapılmıştır. 20 (%19,2) hastaya TAH+ BSO yapılmıştır. 79 (%76) hastaya TAH+BSO+PPLND yapılmıştır.

Evre I-II-III TAH+BSO+PPLND yapılan hastalarda medyan sağkalım, TAH+ BSO yapılan hastalara göre daha uzun saptanmıştır (33,9 vs. 27,5 ay; $p=0,646$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre I-II-III TAH+BSO+PPLND yapılan hastalarda DFS, TAH+ BSO yapılan hastalara göre daha kısa saptanmıştır (25,3 vs. 27,5 ay; $p=0,562$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Metastatik grupta TAH+BSO+PPLND yapılan, TAH+BSO yapılan veya sadece biyopsi yapılan hastalar PFS ve OS açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Sadece biyopsi yapılan hastalarda medyan sağkalım 7,8 ay saptanmış olup; diğer iki gruba göre daha kısadır (10,3 ve 11,6 ay). Bu durum inoperabl olup sadece biyopsi yapılan hastalardaki medyan sağkalımın daha kısa olduğunu düşündürmekle birlikte hasta sayısının sadece 5 olmasından dolayı daha ayrıntılı değerlendirme yapılamamaktadır. Literatürde pelvik ya da paraaortik lenf nodu tutulumunun kötü prognozla ilişkili olduğu, 5 yıllık sağkalımın % 44-52 civarında olduğu saptanmıştır (141).

Tanı anında evre 1 olan hasta sayısı 29 (%27,9), evre 2 olanların sayısı 16 (%15,4), evre 3 olanların sayısı 50 (%48,1), evre 4 olanların sayısı ise 9'dur (%8,7). Türkiyede Kars ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrial kanserli hastaların tanı anında %82'sinin evre 1, %8'inin evre 2, %8'inin evre 3 ve %2'sinin evre 4

olduğu gözlenmiştir (142). Başka bir çalışmada evre 1 % 66-80, evre 2 % 11, evre 3 % 18 ve evre 4 % 5 oranında görülmektedir (143,144). Çalışmamızda özellikle evre 1 hasta sayısının ülkemizdeki ve dünyadaki verilerle uyumlu olmamasının sebebi erken evre hastaların Medikal Onkoloji Bölümünde daha az takip edilmesine bağlanmıştır.

Evre 1, evre 2 ve evre 3 hastalar medyan sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde evre arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür (sırasıyla 39,9 vs. 38,2 vs. 26,7 ay; $p=0,293$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre 1, evre 2 ve evre 3 hastalar DFS açısından değerlendirildiğinde evre arttıkça DFS' nin azaldığı görülmüştür (sırasıyla 33,4 vs. 28,6 vs. 18,3 ay; $p=0,340$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik hastalar değerlendirildiğinde tanı anında metastazı olmayıp sonradan metastaz gelişen hastalardaki medyan sağkalım, tanı anından itibaren evre 4 olan hastalardaki medyan sağkalımdan daha uzun saptanmıştır (11,7 vs. 7,8 ay; $p=0,970$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik hastalar değerlendirildiğinde tanı anında metastazı olmayıp sonradan metastaz gelişen hastalardaki PFS, tanı anından itibaren evre 4 olan hastalardaki PFS'den daha uzun saptanmıştır (7,8 vs. 7,2 ay; $p=0,716$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Cerrahi patolojik evrelemeye göre Kösebay ve arkadaşları beş yıllık sağkalım oranını evre I'de %89, evre II'de %66, evre III'te %70 ve evre IV'te 0 bulmuşlardır (145). Hirai ve arkadaşlarının yaptığı 286 hastalık analizde ise rekürrens olmadan 5 yıllık sağkalım evre 1'de %94 evre 2'de %71 evre 3'te %38 saptanmıştır (146). Çalışmamızdaki sonuçlar hem yurtiçi hem de yurtdışındaki verilerle uyumludur.

Hastaların operasyon sonrası patolojik materyalinden veya inoperabl olan hastalardan alınan biyopsilerden histolojik inceleme yapıldığında 72 (%69,2) hastanın endometrioid tip 21 (%20,2) hastanın non-endometrioid tip (adenoskuamöz, müsinöz, seröz, berrak hücreli, undiferansiye karsinom) 11 (%10,6) hastanın ise

karsinosarkom olduğu saptanmıştır. Literatürde çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir; endometrioid adenokarsinom % 75, seröz % 5–10, müsinöz % 1- 3, berrak hücreli % 1-5 oranında görülmektedir (147,148).

Çalışmamızda evre I-II-III hastalarda medyan sağkalımın endometrioid tipte en uzun, non-endometrioid tipte daha kısa, karsinosarkomda ise en kısa olduğu saptanmıştır (sırasıyla 27,2 vs. 17,1 vs. 16,0 ay; $p=0,253$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre I-II-III hastalarda DFS' nin endometrioid tipte en uzun, karsinosarkomda daha kısa, non-endometrioid tipte ise en kısa olduğu saptanmıştır (sırasıyla 34,6 vs. 28,2 vs. 25,8 ay; $p=0,336$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Metastatik hastalarda medyan sağkalım endometrioid tipte, non-endometrioid tipte göre daha uzun en kısa olduğu saptanmıştır (12,6 vs. 3,1 ay; $p=0,208$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik hastalarda PFS' nin endometrioid tipte, non-endometrioid tipte göre daha uzun olduğu saptanmıştır (10,0 vs. 3,1 ay; $p=0,027$).

Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak endometrioid tipin en iyi prognozlu histolojik tip olduğu belirtilmiştir. Literatürde endometrioid adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım % 60,4 iken; diğer histolojilerde % 47,4 olarak tespit edilmiştir (121). Felix ve arkadaşları 1996-2008 yılları arasında tip 1 ve tip 2 endometrium kanserli hastaları risk faktörleri açısından karşılaştırmışlardır. Tip 1 histolojiye (endometrioid) sahip hasta sayısı 1,576 iken tip 2 histolojiye (non-endometrioid) sahip hasta sayısı 176 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada karşılaştırılan risk faktörleri yaş, ırk, BMI, tanı yaşı, menapozal durum ve ek kanser öyküsüdür. Tip 1 endometrial kansere göre tip 2 endometrial kanserli hastalar daha geç yaşta tanı almıştır ve daha çok ek kansere sahiptir. Tip 1 endometrial kanserli hastalar daha yüksek oranda obeziteye sahiptir. Tip1 histolojiye sahip hastalara göre tip 2 endometrial kanserli hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (149).

Patolojik incelemede tümörde yapısal derece 1 olan hasta sayısı 36 (%34,6) , yapısal derece 2 olan hasta sayısı 13 (%12,5), yapısal derece 3 olan hasta sayısı 12'dir (%11,5). 43 (%41,3) hastanın ise yapısal derecesi ile ilgili veriye ulaşılmamıştır. Patolojik incelemede tümörde nükleer derece 1 ve 2 olan hasta sayısı 50 (%48,1), nükleer derece 3 olan hasta sayısı 11'dir (%10,6). 43 (%41,3) hastanın ise nükleer derecesi ile ilgili veriye ulaşılmamıştır.

Evre I-II-III hastalarda yapısal derece 1' den yapısal derece 3'e doğru farklılaştıkça medyan sağkalımın azaldığı saptanmıştır (sırasıyla 42,9 vs. 32,4 vs. 27,6 ay; $p=0,496$). Yapısal derece 1' den yapısal derece 3'e doğru farklılaştıkça DFS' nin de azaldığı saptanmıştır (sırasıyla 37,9 vs. 24,8 vs. 25,5 ay; $p=0,429$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik hastalarda yapısal derece 1' den yapısal derece 3'e doğru farklılaştıkça medyan sağkalımın azaldığı saptanmıştır (sırasıyla 28,5 vs. 9,8 vs. 7,2 ay; $p=0,375$). Yapısal derece 1' den yapısal derece 3'e doğru farklılaştıkça PFS' nin de azaldığı saptanmıştır (sırasıyla 24,3 vs. 8,74 vs. 6,3 ay; $p=0,365$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Evre I-II-III hastalarda nükleer derece 1 ve 2'deki sağkalımın nükleer derece 3'e göre daha uzun olduğu saptanmıştır (37,1 vs. 33,5 ay; $p=0,887$). Nükleer derece 1 ve 2'deki DFS' nin de nükleer derece 3'e göre daha uzun olduğu saptanmıştır (29,5 vs. 25,3 ay; $p=0,566$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik hastalarda nükleer derece 1 ve 2'deki sağkalımın nükleer derece 3'e göre daha uzun olduğu saptanmıştır (13,9 vs. 11,4 ay; $p=0,265$). Nükleer derece 3' teki PFS' nin nükleer derece 1 ve 2'ye göre daha uzun olduğu saptanmıştır (10,2 vs. 8,7 ay; $p=0,244$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Grade belirtilen hasta sayısı çok az olduğu için analiz yapılamamıştır.

Patolojik incelemede lenfovasküler invazyon tespit edilen hasta sayısı 47 (%45,2) iken, lenfovasküler invazyon saptanmayan hasta sayısı 40'tır (%38,5). 17 (%16,3) hastada ise lenfovasküler invazyon değerlendirilememiştir. Literatürde erken

evre endometrial karsinomların % 15 kadarında lenfovasküler invazyon saptanmıştır (119,143).

Evre I-II-III olup lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda medyan sağkalımın, lenfovasküler invazyonu olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (37,5 vs. 28,2 ay; $p=0,306$). Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda DFS'nin de, lenfovasküler invazyonu olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (27,6 vs. 18,2 ay; $p=0,402$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik olup lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda medyan sağkalımın, lenfovasküler invazyonu olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (10,3 vs. 10,1 ay; $p=0,396$). Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda PFS'nin de, lenfovasküler invazyonu olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (7,8 vs. 7,2 ay; $p=0,535$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Lenfovasküler alan invazyonu çalışmamızda da saptandığı gibi literatürde önemli bir prognostik faktör olarak kabul görmektedir. Evre I-III olan 609 endometrium kanserli hastada, lenfovasküler invazyonu olanlarda beş yıllık relaps %39, lenfovasküler invazyonu bulunmayanlarda ise %19 olarak saptanmıştır. Briët ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada yapılan multivaryant analizde LVİ varlığında düşük ve yüksek risk grubunda 2,6 kez rekürrens gelişme ihtimalinin arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak endometrium kanserinin bütün evrelerinde LVİ varlığının rekürrensi öngörmede ve nodal metastaz riskini belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (150).

Çalışmamızda 64 (%61,5) hastada tümörün ER/PR eksprese ettiği saptanmıştır. 28 (%26,9) hastada ER/PR ekspresyonu yoktur. 12 (%11,5) hastada ise tümörün ER/PR eksprese edip etmediğine dair veriye ulaşılamamıştır.

Evre I-II-III olup ER/PR eksprese eden hastalarda medyan sağkalımın, ER/PR eksprese etmeyenlere göre daha uzun olduğu görülmüştür (36 vs. 28 ay; $p=0,318$). ER/PR eksprese eden hastalarda DFS'nin de, ER/PR eksprese etmeyenlere göre daha uzun olduğu görülmüştür (28 vs. 16 ay; $p=0,233$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik olup ER/PR eksprese eden hastalarda medyan sağkalımın, ER/PR eksprese etmeyenlere göre daha uzun olduğu görülmüştür (10,9 vs. 10,2 ay; $p=0,912$). ER/PR eksprese eden hastalarda PFS'nin ise, ER/PR eksprese etmeyenlere göre daha kısa olduğu görülmüştür (7,4 vs. 9 ay; $p=0,997$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

ER/PR pozitifliği çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da literatürdeki verilere uygun olarak prognoz açısından değerli saptanmıştır. 1996-1999 yılları arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde tanı alan 42 endometrioid tip endometrial adenokarsinomlu hastada progesteron reseptör varlığı araştırılarak diğer parametrelerle karşılaştırılmıştır. 42 olgunun 25'inde progesteron reseptörü pozitif saptanmıştır. Düşük gradelli, myometrial invazyon izlenmeyen ve lenf nodu metastazı olmayan olgularda daha fazla oranda pozitif boyanma izlenmiştir. Endometrial kanserlerde progesteron reseptörünün diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılabilecek, prognoza yardımcı bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (151). Martin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada östrojen reseptör pozitifliğinin prognoza iyi yönde katkıda bulunduğunu ve bunlarda progesteron reseptörünün de pozitif olması durumunda tedavinin başarılı olduğunu göstermişlerdir (152).

Operasyon esnasında periton sıvı örnekleme benign saptanan hasta sayısı 74'tür (%71,2). Periton sıvı örnekleme malign olan hasta sayısı 25'tir (%24,0). İnoperabl olduğu için periton sıvı örnekleme yapılmayan kişi sayısı ise 5'tir (%4,8). Malign asit sitolojisinin prognoza etkisi üzerinde literatürde farklı oranlar veren birçok çalışma vardır (153). Creasman WT evre 1 adeokarsinomda %16 oranında peritoneal sitoloji pozitifliği belirtmiştir (154).

Evre I-II-III olup periton sıvı örnekleme benign saptanan hastalarda medyan sağkalımın, periton sıvı örnekleme malign olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (38 vs. 20,3 ay; $p=0,145$). Evre I-II-III olup periton sıvı örnekleme malignite açısından benign olan hastalarda DFS 'nin, periton sıvı örnekleme malign olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (30,9 vs. 16,8 ay; $p=0,070$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Metastatik olup periton sıvı örnekleme benign olan hastalarda medyan sağkalımın, periton sıvı örnekleme malign olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (11,7 vs. 6,7 ay; $p=0,248$). Metastatik olup periton sıvı örnekleme benign olan hastalarda PFS 'nin, periton sıvı örnekleme malign olanlara göre daha uzun olduğu görülmüştür (9,6 vs. 6,7 ay; $p=0,091$). Ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Çalışmamızda malign özellikte asit sitolojisinin prognoza olumsuz yönde katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Garg ve arkadaşları erken evre endometrial kanserde pozitif peritoneal sitolojiyi prognostik değer açısından incelemiştir. 1988-2005 yılları arasında evre 1 ve evre 2 olan 14,704 hasta incelenmiştir. 14,219 hastada peritoneal sitoloji negatif 485 hastada ise peritoneal sitoloji pozitif saptanmıştır. Pozitif peritoneal sitolojiye sahip hastalar negatif peritoneal sitolojiye sahip hastalar ile karşılaştırıldığında sağkalımın anlamlı oranda kötü olduğu saptanmıştır ($p<0.0001$) (155).

ECOG performans skoru 0 ve 1 olanlar ile 2 ve 3 olanlar karşılaştırılmıştır. ECOG 2,3 olan hasta sayısı 4 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda yaş, hipertansiyon varlığı ve histolojik tip, literatür verileriyle uyumlu olarak sağkalım açısından anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı.

Çalışmamızda koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, tanıda menapoz durumu, vücut kitle indeksi, evre, yapısal derece, nükleer derece, lenfovasküler invazyon, ER/PR ekspresyonu, periton sıvı sitolojisi gibi prognostik belirteçler sağkalım açısından anlamlı olarak saptanmalarına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamamışlardır. Bu durumun hasta sayısının az olmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

Mevcut veriler ışığında endometrial kanserde prognozu etkileyen faktörlerin belirlenebilmesi ve maliyet etkin önleyici sağlık hizmeti çalışmalarının geliştirilmesi için daha çok sayıda hasta verilerini içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR:

1. Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1991. 41(1): p. 1-16.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
3. Prat, J., et al., Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*, 2007. 39(1): p. 72-87.
4. Creasman, W., et al., Carcinoma of the corpus uteri. *Journal of epidemiology and biostatistics*, 2001. 6(1): p. 45-86.
5. Bakour, S.H., K.S. Khan, and J.K. Gupta, Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. *BJOG*, 2000. 107(10): p. 1312-4.)
6. Gunderson LL, Tepper JE (ed) .(2012). *Clinical Radiation Oncology*.(third edition). Philadelphia: Elsevier & Saunders ; 1215-1239.
7. Buldanlı N, Uslu T, Saygılı U, Çağlıyan E, Pırpanlar S.(2006). Jinekolojik Tümörlerde Sağkalım ve Buna Etki Etki Eden Faktörler: Dejoj Serisi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*; 9 (3):67-74.
8. Parlak C, Topkan E (ed).(2012). *AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu*. (12.baskı). İstanbul: Nobel Tıp; 403-418.
9. Sartori E, Gadducci A, Landoni F et al (2001) Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* ; 11:430–437.
10. Ayhan A, Taskiran C, Celik C et al (2004) The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93: 9–13.
11. www.nccn.org/guidelines version 2015.
12. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016).
13. Nasca P, Pastides H, Eds. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. 2nd Edition. Massachusetts Jones and Barlett, Inc. ; 2008.

14. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012
15. SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2014, National Cancer Institute
16. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al ed. (2007). *SEER Cancer Statistics Review*, Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007.
17. Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1985;22:
18. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular metabolic problems. *Am J Obstet and Gynecol*. 1988;158:1120.
19. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F. Reproductive Factors and Risk of Endometrial Cancer. *Am. J Obstet Gynecol* 1991;64: 5 22-27.
20. 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* 1993; 81: 265-271.
21. 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.
22. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989;49:6828-31.
23. Purdie DM, Green AC. (2001). Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 15: 341-354.
24. Fader A, Arriba L, Frasure H, Vivian E. von Gruenigen. (2009) .Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship *Gynecologic Oncology*, 114 ,121-127.

25. John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. TeLinde's Operative Gynecol 1997; 50:1503-1504.
26. Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. Gynecol Oncol 1976; 4:222.
27. 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.
28. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 1996;143:1195-202.
29. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. J Natl Cancer Inst 1984;73: 667-71.
30. Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
31. 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.
32. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983;61:403.
33. Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. Clin Obstet Gynecol 1982;25: 19.
34. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003;21:1180-9.
35. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. Eur J Gynaecol Oncol 2004;25:431-8.
36. Persson I, Adami HO, Berkvist L et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. British Medical Journal 1989; 298:147-151 61

37. Sturdee D W: HT'nin ilkeleri. The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004,23-38
- 38.. Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR et aL. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the assosiation. *Maturitas* 1980; 2:185-190
39. Stockwell HG & Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 157:35-40
40. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-508. Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3:470-80.
41. Weiderpass E, Adami HO, Baron JE et aL. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1999; 10:277- 284
42. Frei K.A., Kinkel K. Endometrial carcinoma. In: Hamm B, Forstner R, Beinder E, eds. *MRI and CT of the female pelvis*. Berlin; New York: Springer, 2007:101-118
43. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005; 4:233–237.
44. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009; 16(1):14–22.
45. Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) *TeLinde's Operative Gynecology*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003,1445-
46. Philip JD. Adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1997. Mosby Year Book. 62
47. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed, Kurman, RJ. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p.441.
- 48.Moronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospectif study. *Obstet Gynecol* 2004;63:825-32. 83

49. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 2007;60:2035-41.
50. Bell D.J. Pannu H.K. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38:45-68, vii
51. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathologic types. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:279-288
52. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505
53. Ayhan A, Dursun P, Gültekin M, Taşkıran Ç: Jinekolojik Onkoloji, Güneş Kitapevi 2013; 167-192//399-435//417-423//839-844
54. Acharya S, Hensley ML, Montag AC, Fleming GF, Rare uterine cancers. *Lancet Oncology* 2005;6:961-971.
55. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *International Journal of Cancer* 1999;81:539-542
56. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y and Sugimura K. Accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *American Journal of Roentgenology* 190: 1652-1658, 2008.
57. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Shimoda M, Kubota K, Suganuma N and Sugimura K. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent pancreatic cancer: Comparison with integrated FDGPET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Molecular Imaging and Biology* 12: 452-459, 2010
58. Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1983;15:10-17
59. Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2007; 34:717.

60. 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.
61. Wright TC Jr1, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2007; 11:201.
62. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgicalpathological risk factors and out come in clinical stage I and II Carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol oncol* 2001 ;40:55-65.
63. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer *Gynecol Oncol*. 2000 Aug;78(2):181-6.
64. Shalini R, Amita S, Neera MA. How alarming is post-coital bleeding--a cytologic, colposcopic and histopathologic evaluation. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(3):205-8.
65. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801-812.
66. Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105-108.
67. Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4:239.
68. Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, Petignat P. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer? *Surg Oncol*. 2011 Jun;20(2):e102-8
69. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
70. Choi E, Kim J, Kim O, Byun S, Park S, Kwon S. (2012). Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiation Oncology Journal* ,30(3):108-116

71. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L(ed). (1996). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*; Endometrium Kanseri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 963-973.
72. Karamürsel BS, Güven S, Tulunay G, et al: Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer*, 15:127-131,2005.
73. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. (1996). 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 [published erratum appears in *Cancer* 1997 Jan 15,79(2):422]. *Cancer*, 77:1115-1121.
74. Maneschi F, Ceccacci I, Perugini A, Pane C, Simeone A, Manicone A Endometrial cancer: prognostic significance of risk classification based on pre-intraoperative findings. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jul 22
75. Lutz MH et al: Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 6:83,2008
76. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer ;a retrospective cohort analysis. *Lancet* ;2010;375:1165-72
77. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, et al. Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high risk surgical stage I endometrioid cancer: *Gynecol Oncol* 2002,86:259-63
78. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE.(1991). Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, 40:55.
79. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 67:463-467.
80. Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage IH and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 2010; 38: 210-5. 64
81. Berek J.S: Berek & Novak Jinekoloji, Nobel Tıp Kitapevi 2011; 1343-1401

82. Stovall TG., Phhtppulos GJ, Poston WM,etal. Pipelle endometrial sampling in patients with knownendometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2001;77:954.
83. 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* 2002;45:235-239.
84. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425.
85. 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.
86. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:167-182.
87. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996; 61:189-196
88. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, et al. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1108-1113.
- 89.Elliot P, Green D, Coates A, Krieger M, Russell P, Coppleson M, Solomon J, Tattersall M. The efficacy of postoperative vaginal iiradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:84-93.
90. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, et al. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:255-268.
91. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:337-341.
- 92.Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278.
93. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. 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; 24:36-44.

94. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.

95. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472-478.

96. Elshaikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235-239.

97. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. 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;355:1404-1411.

98. 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;56:419-427.

99. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-751.

100. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-1241.

101. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:463- 469.

102. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697-3702.
102. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. 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;112:543- 552.
103. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:65-70.
104. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:500-504.
105. Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366-1372.
106. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201-209.
107. Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75:99-9102.
108. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for longterm survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol* 2007;95:476-484.
109. Altman AD, Thompson J, Nelson G, et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:664-672.
110. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:4-9.

111. Herzog TJ. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92:1-3.
112. 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;106:325-333.
113. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964-978.
114. Kauppila A. Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989;28:561-566.
115. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-1744.
116. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:905-916.
117. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009;36:145-154.
118. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007;18:409-420.
119. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RT. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer; 2002. p.501-59.
120. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, et al. Age specific survival of women with endometrial adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000;79:86-9.
121. Bölükbaşı Y, Özşaran Z, Şengül A, Meydan A, Hanhan M, Özşaran A, Aras A. (2007, Eylül). Lokal ileri evre endometrium kanserinde adjuvan radyoterapi : tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, Cilt 10, Sayı 3, Sayfa 57-64

122. Glasburn JR, Brady LW, Grigsby PW. Endometrium. In: Perez CA, Brady LW, JB, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Company; 1992. p. 1203-20.
123. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Gynecologic tumors. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1993. p. 1152- 225.
124. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK, Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women, *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655.
125. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR, Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer.* 2003;98(11):2368.
126. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, Weiner SA, Brabbins DS, Chen PY, Floyd W, Martinez AA, The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):87.
127. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP, Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):79.
128. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of Comorbid Conditions on Survival in Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2012 Dec 13
129. Berek SJ. Berek&novak's gynecology 14th edition philadelphia William&Wilkins,2007
130. Joel I. Sorosky, Md Endometrial Cancer *Obstetrics & Gynecology* Vol. 120, No. 2, Part 1, August 2012
131. Furberg AS, Thune *Int J Cancer.* Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. 2003;104(6):669

132. White LN. An overview of screening and early detection of gynecologic malignancies. *Cancer* 15:1400-5,1993.
133. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk, Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis *Diabetologia*. 2007 Jul;50(7):1365-74. Epub 2007 May 3.
134. Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC, Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):176-9. Epub 2012 Apr 13.
135. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, uzuya K. Association between menopausal state and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11: 483-7.
136. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC et al. (2004) .Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol*, 15:1173–1178.
137. Özdemir S, Aykut B, Özer E, Ergen A, Kantarcı F, Şahinler İ.(2012). Jinekolojik malinite tanılı hastalarda pelvik radyoterapi sonrası yetersizlik kırığı oluşumu. *Türk Onkoloji Dergisi* ,27(2);62-66.
138. Ayhan A, Durukan T, Gunalp S, ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.
139. Kurman RD, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior endometrial hyperplasia. A long term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56;403-412, 1985.
140. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1640.
141. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al.(1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* ,60:2035–2041
142. Kars B, Ünal Ö, Kalender HS. Endometrial Kanser Operasyon Sonuçlarının ve Bazı Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2010;13(2):36-42.

143. Burton JI, Wells M. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1998;33:297-303.
144. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:448-53.
145. Kösebay D, Beşe T, Erkün E. Endometrium kanserinde sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresine etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*. 1996;6(4):259-69.
146. Hirai M, Hirono M, Oosaki T, et al. Prognostic factors relating to survival in uterine endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 155-62.
147. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC.(1983). Carcinoma of the endometrium: V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer*, 51:1705-1709.
148. Kurman RJ (ed). (1994).*Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Endometrial Carcinoma*. (ed 4). New York: Springer-Verlag; 439-486.
149. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F, Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1851-6. Epub 2010 Jul 14.
150. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJ, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):799-804.
151. Dilek Aydın, Orhan S. Aksakal, Sema Zergeroglu, Leyla Mollamahmutoğlu, Handan Özdemir, Oya Gökmen, Endometrial Adenokarsinomlarda Progesteron Reseptör Tayini ve Diğer Prognostik Parametrelerle İlişkisi Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
152. Martin JD, Hahnel R, Mc Cartney AJ, Woidings TL. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 322-4.
153. Guner H. endometriyum kanseri ve tedavisi jinekolojik cerrahi 2. baskı güneş tıp kitapevleri Ankara 2012 s781- 791

154. Creasman WT, DiSaia PJ, Blessing J, et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy

with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:921-929

155. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA, Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):77.

