



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL KANSERLİ
OLGULARDA PELVİK KONTRASTLI MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME, FROZEN VE NİHAİ PATOLOJİLERİN
KARŞILAŞTIRILIP FROZEN VE PELVİK KONTRASTLI
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME SENSİTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve KARAKAYA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL KANSERLİ
OLGULARDA PELVİK KONTRASTLI MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME, FROZEN VE NİHAİ PATOLOJİLERİN
KARŞILAŞTIRILIP FROZEN VE PELVİK KONTRASTLI
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME SENSİTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve KARAKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmet ALKIŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz süresince yol gösterici olan ve eğitimimiz adına her türlü desteği bize sağlayan, gelişimimiz için büyük emek veren, eğitim sorumlumuz, program yöneticimiz ve değerli başhekimimiz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Tez sürecim boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, her zaman destekleyici yaklaşımıyla motivasyonumu artıran değerli tez hocam Prof. Dr. İsmet ALKIŞ'a,

Cerrahi ve hekimlik bilgisiyle bizlere örnek olan, eğitimimiz boyunca tecrübelerini her zaman paylaşarak cerrahi becerimizi geliştirmemize, mesleki güvenimizi kazanmamıza ve hekimlik nosyonumuzu oluşturmamıza sağladığı katkılardan dolayı sevgili hocamız Prof. Dr. Berna ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimimiz sürecinde derin bilgi ve birikimlerini bizlere aktaran Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane, Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Hakan Erenel, Doç. Dr. Semra Yüksel, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi ve tüm uzmanlarımıza,

Tez hazırlama sürecimde yardımları ile her zaman bana destek veren ve yol gösteren yardımcı tez danışmanım Op. Dr. Gazi Güner'e,

Meslek hayatımın zorlu ve bir o kadar da kıymetli yıllarında, gece gündüz özveriyle çalıştığımız, birlikte mücadele ettiğimiz, beraber öğrenip geliştiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında sayısız fedakârlıkları ile bugünlere gelmemi sağlayan, aldığım her kararda arkamda olan ve desteklerini esirgemeyen, sonsuz sabır ve sevgilerini her zaman hissettiğim sevgili ailem, bana olan inancı ile güç veren ve kendimi en savunmasız hissettiğim anlarda elimden tutan canım annem Aysel KARAKAYA'ya, aldığım her kararda elinden gelen desteği ve imkanlarını sunan kıymetli babam Sabri KARAKAYA'ya, yol arkadaşım ve güç kaynağım olan biricik kardeşim Sefanur KARAKAYA'ya

Uzun yıllardır yanımda olan ve tez sürecinde de beni yalnız bırakmayan dostum Asena Özge TETİK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve KARAKAYA

İstanbul / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1. Eksojen Östrojen	4
2.2.1.1. Karşılanmamış östrojen tedavisi	4
2.2.1.2. Tamoksifen	5
2.2.2. Endojen Östrojen	6
2.2.2.1. Obezite	6
2.2.2.2. Kronik anovulasyon	7
2.2.2.3. Östrojen salgılayan tümörler	7
2.2.2.4. Erken menarş - geç menopoz	7
2.2.3. Kalıtsal faktörler	7
2.2.4. Diğer faktörler	8

2.2.4.1. Diyabetes mellitus.....	8
2.2.4.2. Hipertansiyon.....	9
2.3. HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ.....	9
2.3.1. Geleneksel Histomorfolojik Sınıflama.....	9
2.3.1.1. Tip 1 endometrium kanseri	10
2.3.1.2. Tip 2 endometrium kanseri	10
2.3.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması.....	11
2.3.2.1. Moleküler alt tipler ve özellikleri.....	11
2.3.2.2. Histolojik sınıflandırma	13
2.4. ENDOMETRİUM KANSERİNDE BULGU VE BELİRTİLER	17
2.5. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TARAMA, TANI VE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME	18
2.5.1. Tarama.....	18
2.5.2. Tanı	18
2.5.2.1. Laboratuvar	19
2.5.2.2. Ultrasonografi	19
2.5.2.3. Endometrial örnekleme	20
2.5.2.4. Bilgisayarlı tomografi	20
2.5.2.5. Manyetik rezonans görüntüleme	21
2.5.2.6. Pozitron emisyon tomografisi (PET)	21
2.6. EVRELEME VE CERRAHİ TEDAVİ.....	22
2.6.1. Evreleme	22

2.6.2. Cerrahi Tedavi.....	24
2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	27
2.7.1. Evre	27
2.7.2. Histolojik tip	27
2.7.3. Grade	28
2.7.4. Yaş	28
2.7.5. Irk.....	28
2.7.6. Myometrial İnvazyon.....	28
2.7.7. Servikal Stromal Tutulum.....	28
2.7.8. Lenvovasküler Alan İnvazyonu ve Lenf Nodu Tutulumu	29
2.7.9. Tümör Çapı	29
2.8. YAYILIM YOLLARI	29
2.8.1. Lokal Yayılım	29
2.8.2. Lenfatik Yayılım	29
2.8.3. Peritoneal Yayılım	30
2.8.4. Hematojen Yayılım	30
2.9. FROZEN PATOLOJİ.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ETİK KURUL ONAYI	31
3.2. ARAŞTIRMANIN TASARIMI VE POPÜLASYONU	31
3.2.1. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları	31
3.2.2. Çalışma Dışı Kalma Koşulları	31

3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği	32
3.2.4. Frozen Tekniği	33
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR.....	57



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
BRCA1	: Breast Kanseri Geni 1
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTNNB1	: Wnt/catenin beta 1
CA 125	: Kanseri Antijeni 125
D/C	: Dilatasyon ve Küretaj
DCE	: Dinamik Kontrastlı
DM	: Diyabetes Mellitus
DW	: Difüzyon Ağırlıklı
E2	: Estradiol
EİN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EPI	: Ekoplanar Görüntüleme
EPK	: Eğitim Planlama Kurulu
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FOV	: Görüntüleme alanı
GA	: Güven Aralığı
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
HRD	: Homolog Rekombinasyon Eksikliği
HT	: Hipertansiyon

ICG	: İndosiyanin yeşili
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LND	: Lenf nodu diseksiyonu
LVSI	: Lenfovasküler invazyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NPD	: Negatif Prediktivite/Negatif Prediktif Değer
NSMP	: Belirli Bir Moleküler Profil Olmayan (non spesifik molekülerprofil)
P53	: Tümör Protein 53
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
POLE	: Dna Polimeraz Epsilon
PPD	: Pozitif Prediktivite/Pozitif Prediktif Değer
PR	: Progesteron reseptörü
PTEN	: Fosfataz ve tensin homologu
RT	: Radyoterapi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SGO	: Society of Gynecologic Oncology
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayan Globülin
SLND	: Sentinel lenf nodu diseksiyonu
SS	: Standart Sapma

SUVmax	: Yüksek maksimum standart tutulum değeri
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TE	: Eko Zamanı
TNM	: Tümör- Lenf nodu- Uzak metastaz
TR	: Tekrar Süresi
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Endometrium Kanseri Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2 : Endometrium Kanseri Geleneksel Histomorfolojik Sınıflama.....	10
Tablo 3 : WHO Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflaması	12
Tablo 4: WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması.....	14
Tablo 5: Endometrium Kanseri WHO Histolojik Sınıflandırması 2020.....	15
Tablo 6: Endometrium Kanseri Diferansiyasyonun Histopatolojik Derecesi	16
Tablo 7: FİGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi.....	23
Tablo 8: FİGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi Moleküler Sınıflama	24
Tablo 9: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 10: Vakaların komorbid hastalıkları	37
Tablo 11: Endometrial örnekleme sonuçları	37
Tablo 12: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları	38
Tablo 13: Operasyon tipleri, süreleri ve yoğun bakım ihtiyacı.....	39
Tablo 14: İntraoperatif frozen bulguları.....	40
Tablo 15: Hastaların nihai patoloji bulguları	41
Tablo 16: Nihai patoloji myometrial invazyon ve diğer bulgular.....	43
Tablo 17: İntraoperatif lenf nodu diseksiyon bulguları.....	44
Tablo 18: Vakaların FİGO 2023 evreleme sonuçları	45
Tablo 19: MRG ve frozen patoloji sensitivite, spesifite verileri	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: MRG' de myometrial invazyonu %50'nin altında saptanan olgu	32
Şekil 2: MRG' de myometrial invazyonu %50'nin üzerinde saptanan olgu.....	33
Şekil 3: Myometrial invazyonu %50 altında olan olgunun frozen aşamaları.....	34
Şekil 4: Frozen kesit mikroskopik görüntüsü	35



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda endometrial hiperplazi ve endometrial kanser hastalarında, myometrial invazyonun derinliğini ve lenf nodu tutulumunu belirlemede; manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin sensitivite ve spesifitesini nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırmayı amaçladık. Ek olarak frozen patolojileri, myometrial invazyon derinliği açısından sensitivite ve spesifitesini nihai patoloji bulgularıyla karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahi Kliniği'nde 21 Mayıs 2020 - 25 Eylül 2024 tarihleri arasında endometrial hiperplazi ve endometrial kanser tanılarıyla opere edilen 200 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hasta bilgileri hastane elektronik veri sisteminden (HBYS) retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, MRG ve patoloji sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 200 hastanın verileri analiz edildiğinde, myometrial invazyon derinliği için MRG'nin duyarlılığı %70,18, özgüllüğü %85,84, pozitif prediktivitesi (PPD) %71,43 ve negatif prediktivitesi (NPD) %85,09 olarak hesaplandı. MRG bulguları ve nihai patoloji sonuçları arasında myometrial invazyon derinliği ile ilişkili anlamlı-orta düzeyde uyum saptanmıştır ($p<0.001$). Hastalarımızın frozen patoloji sonuçları ile nihai patoloji sonuçları karşılaştırıldığında duyarlılık %71,93, özgüllük %91,40, PPD %83,67 ve NPD %84,16 olarak bulundu. Benzer şekilde, frozen patoloji ile nihai patoloji sonuçları arasında anlamlı ve orta düzeyde uyum izlendi ($p<0.001$). Ayrıca, MRG'nin sağ eksternal ve sol eksternal lenfadenopati (LAP) bulgularıyla nihai patolojide sağ ve sol eksternal iliak lenf nodu metastatik tutulum bulguları karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde uyum saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bulgular, MRG ve frozen patolojinin cerrahi planlamada birbirini tamamlayıcı rol oynadığını göstermiştir. MRG, non-invaziv olması sayesinde operasyon öncesi değerlendirmede fayda sağlarken, lenf nodu metastazlarını belirleme konusunda yetersiz kalmıştır. Frozen patoloji incelemesi ise cerrahi sırasında myometrial invazyonun hızlı bir şekilde incelenmesine imkân sağlamakta ve cerrahi evreleme açısından bize yön göstermektedir. Sonuç olarak, MRG ve frozen patoloji

birlikte kullanıldığında tanısal doğruluk artmaktadır. Ancak lenf nodu metastazı öngörüsü açısından ek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, endometrial kanser, myometrial invazyon, manyetik rezonans görüntüleme, frozen patoloji, lenf nodu metastazı



ABSTRACT

Objectives: We aimed to compare the sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging (MRI) with final pathology results in determining the depth of myometrial invasion and lymph node involvement in endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. In addition, we compared the sensitivity and specificity of frozen pathology in terms of the depth of myometrial invasion with final pathology findings.

Material and Methods: The study included 200 patients who underwent endometrial hyperplasia and endometrial cancer surgery at the Gynecologic Oncology Surgery Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between May 21, 2020, and September 25, 2024. Patient information of the patients included in the study was retrospectively scanned from the hospital's electronic data system (HBYS). Dermographic characteristics, MRI and pathology results of the patients were evaluated.

Results: When the data of 200 patients included in our study were analyzed, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of MRI for the depth of myometrial invasion were 70.18%, 85.84%, 71.43%, and 85.09%, respectively. There was significant to moderate agreement between MRI findings and final pathology results in relation to the depth of myometrial invasion ($p < 0.001$). When frozen pathology results and final pathology results of our patients were compared, sensitivity was 71.93%, specificity was 91.40%, PPD was 83.67% and NPD was 84.16%. Similarly, there was a significant and moderate agreement between frozen pathology and final pathology results ($p < 0.001$). Furthermore, there was no significant agreement between the findings of right external and left external lymphadenopathy on magnetic resonance imaging and the findings of right and left external iliac lymph node metastatic involvement on final pathology ($p > 0.05$).

Conclusion: The findings showed that MRI and frozen pathology play complementary roles in surgical planning. While MRI is functional in preoperative evaluation due to its non-invasive nature, it is insufficient in detecting lymph node

metastases. Frozen pathology examination allows for the rapid examination of myometrial invasion during surgery and guides us in terms of surgical staging. In conclusion, the diagnostic accuracy increases when MRI and frozen pathology are used together. However, additional diagnostic methods are needed to predict lymph node metastasis.

Keywords: Endometrial hyperplasia, endometrial cancer, myometrial invasion, magnetic resonance imaging, frozen pathology, lymph node metastasis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitelerden biridir (1). Erken evrede tanı konulduğunda prognoz oldukça iyi olmakla birlikte, hastalığın yayılım derecesi ve myometrial invazyon derinliği, tedavi planlamasında ve prognozun belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (2). Myometrial invazyonun derinliği, hastalığın evresini ve lenfovasküler tutulum olasılığını doğrudan etkiler. Bununla birlikte, cerrahi yaklaşımı ve tedaviyi planlamada önemli bir prognostik faktördür (3).

Cerrahi tedavide total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi temel yaklaşım olup, lenf nodu diseksiyonu (LND) gerekliliği, myometrial invazyon derinliğine göre değişkenlik göstermektedir (4). Bu bağlamda, doğru ve güvenilir bir preoperatif değerlendirme, gereksiz lenfadenektomilerin önüne geçmek ve hasta morbiditesini azaltmak açısından büyük önem taşır. Günümüzde, preoperatif MRG ve intraoperatif frozen patoloji değerlendirmesi, myometrial invazyonun belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan iki temel yöntemdir.

MRG, non-invaziv yapısı sayesinde preoperatif dönemde sıklıkla tercih edilen bir görüntüleme tekniğidir. T2 ağırlıklı sekanslar, kontrastlı T1 görüntüler ve difüzyon ağırlıklı (DW) görüntüleme kombinasyonları ile endometrial kitlelerin lokal yayılımı değerlendirilebilmektedir (5, 6). Ancak, MRG'nin özellikle pelvik ve para-aortik lenf nodu metastazlarını tespit etme potansiyeli konusunda ortak bir görüş sağlanamamıştır (7). Bu nedenle, yalnızca MRG bazlı değerlendirmelerin cerrahi kararlar üzerinde doğrudan etkili olamayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Frozen kesit incelemesi ise intraoperatif dönemde hızlıca uygulanabilmekte ve operatörün karar alma sürecine doğrudan katkı sunmaktadır. Uterusun makroskopik incelemesinde endometrial kavitenin değerlendirilmesi ve invazyon alanından alınan örneklerin mikroskop altında incelenmesi, frozen yöntemiyle yapılmakta ve genellikle yüksek doğruluk oranları elde edilmektedir (8). Ancak bu yöntemin başarısı, laboratuvarın teknik donanımı ve patoloğun deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır.

Lenf nodu metastazlarının saptanması, hastalığın evresi ve tedavi protokolü üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Evreleme amacıyla yapılan lenfadenektomi,

cerrahiye bağlı morbidite riskini artırmaktadır. Minimal invaziv bir yöntem olan sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND), morbiditeyi azaltırken metastatik yayılımın saptanmasında etkin bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (9).

Bu çalışmanın temel amacı, endometrium kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif MRG ile intraoperatif frozen kesit incelemesinin tümörün myometrial invazyon derinliğini saptamadaki etkinliğini değerlendirmektir. Ayrıca, her iki yöntemin tanısal doğruluğu karşılaştırılarak cerrahi planlamaya olan katkıları incelenmiştir. Bunlara ek olarak lenf nodu metastazlarının öngörülmesinde MRG'nin etkinliği değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri, dünya genelinde ve özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir jinekolojik malignite olarak dikkat çekmektedir. Dünya çapında, endometrium kanseri en sık görülen ikinci jinekolojik kanser olup, tüm kanser vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (10). Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre, endometrium kanseri tüm kanserler arasında sekizinci sırada, kadınlarda görülen kanserler arasında ise altıncı sıradadır (1).

Gelişmiş ülkelerde, kadınlar arasında en yaygın jinekolojik kanser türü olan endometrium kanseri, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinin ardından ikinci sırada yer almaktadır (1,11). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser olmakla birlikte, tüm kanserler arasında dördüncü sırada ve kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında yedinci sıradadır. ABD'deki kadınların yaşamları boyunca endometrium kanseri geliştirme riski yaklaşık %3 civarındadır (12). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlar arasında, yaşamları boyunca endometrium kanseri tanısı alma riski %2,8'dir. Beyaz kadınlar için bu risk %2,81, Afro-amerikan kadınlar için ise %2,48 olarak belirlenmiştir. Endometrium kanseri riski beyaz ve Afro-amerikan kadınlar arasında benzerlik gösterse de, Afro-amerikan kadınlarda bu kanser türüne bağlı ölüm oranı iki kat daha yüksek olup, 5 yıllık sağkalım oranları da daha düşüktür (%61'e karşılık %84) (13).

Türkiye'de ise GLOBOCAN 2020 verilerine göre endometrium kanseri, tüm kanser teşhislerinin %5,9'unu oluşturmaktadır. Aynı verilere göre, 2020 yılında Türkiye'de yaklaşık 5.918 kadına endometrium kanseri tanısı konmuş ve bu vakalarda 1.589 ölüm bildirilmiştir. Bu durum, endometrium kanserini Türkiye'de kadınlarda en sık görülen beşinci kanser türü yapmaktadır. Türkiye'de insidans oranı yüz binde 11,3, mortalite oranı ise yüz binde 2,7 olarak belirlenmiştir (1).

Obezite ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin artışıyla birlikte, endometrium kanserinin sıklığının giderek yükseldiği gözlemlenmektedir. Bu kanser türü genellikle postmenopozal dönemdeki kadınları etkileyip, vakaların %90'ından fazlası 50 yaş ve sonrasında teşhis edilmektedir; ABD'de ortalama tanı yaşı 61'dir (14). Endometrium

kanseri vakalarının çoğunda (%75-90), başvuru şikayeti anormal uterin kanama olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Risk faktörleri arasında erken menarş, geç menopoz, tamoksifen tedavisi, nulliparite, infertilite, polikistik over sendromu (PCOS), ailede endometrium kanseri öyküsü, 50 yaş ve üzeri, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite ve Lynch sendromu yer almaktadır (14,16).

2.2. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanserinin etiyojisi, genellikle iki ana patolojik yol üzerinden ve bunlara bağlı risk faktörleri dikkate alınarak açıklanmaktadır. Tip 1 endometrium kanserleri, tüm vakaların %70'inden fazlasını kapsar ve bu tipin gelişiminde östrojenin sürekli olarak uyarıcı etkisi rol oynamaktadır (17,18). Obezite, anovulasyonla seyreden adet döngüleri, östrojen salgılayan tümörler, postmenopozal dönemde uygulanan östrojen tedavisi ve tamoksifen kullanımı bu durumu tetikleyebilecek başlıca faktörler arasında yer almaktadır (19,20). Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), tip II DM ve insülin direnci son çalışma sonuçlarına göre endometrium kanserinde riski artıran faktörler arasındadır (21). Ayrıca, yaşın ilerlemesi de endometrium kanseri için bilinen kötü prognostik faktördür (22). Tip 1 kanserler, sıklıkla endometrial hiperplazi ile ilişkilidir, genellikle iyi diferansiyedir ve prognozu daha iyidir. Diğer taraftan, Tip 2 endometrium kanserleri daha az sıklıkla görülür (%10-20) ve östrojenle ilişkilendirilmez. Bu tip kanserler, genellikle atrofik endometriumdan gelişir, daha agresif bir seyir izler ve kötü prognoza sahiptir (23,24). Ayrıca, genetik yatkınlıklar, özellikle Lynch sendromu gibi durumlar da endometrium kanseri riskini artırmaktadır (20).

2.2.1. Eksojen Östrojen

2.2.1.1. Karşılanmamış östrojen tedavisi

Karşılanmamış östrojen, endometrium kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Tip 1 endometrium kanserlerinin büyük bir kısmı, uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti yaşayan kadınlarda gözlemlenmektedir (18). Eksojen karşılanmamış östrojen tedavisi, menopoz semptomlarını hafifletmek amacıyla yalnızca östrojen kullanımını içermekte olup, endometrium dokusundaki mitotik aktiviteyi artırarak endometrial hiperplazi ve kanser riskini

yükseltebilmektedir (25). Yapılan çalışmalar, progesteron olmaksızın sistemik östrojen tedavisi gören kadınlarda endometrium kanseri riskinin belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur (26). Literatüre göre, progesteron içermeyen sistemik östrojen tedavisi uygulanan kadınlarda endometrium kanseri riski, %0,1'den %1'e kadar yükselmektedir (26,27).

Tablo 1: Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

Özellikler	Rölatif Risk
Yaş (50-70 yaş arası)	Endometrium kanser prevelansı %1,4
Nulliparite	2-3
Erken menarş/Geç menopoz	2
Östrojen salgılayan tümörler	2-10
Obezite	1,5-7
Karşılanmamış östrojen tedavisi	4-8
Tamoksifen kullanımı	2-3
Atipik endometrial hiperplazi	8-29
Lynch sendromu	20 – Yaşam boyu risk %13-71
Cowden sendromu	10 – Yaşam boyu risk %13-28
1.derece akrabada endometrium kanseri öyküsü	1,8
Diabetes mellitus	2,8
Hipertansiyon	1,6

2.2.1.2. Tamoksifen

Tamoksifen kullanımı, endometrium kanseri için bilinen önemli bir risk faktörüdür (28). Meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen, meme dokusunda anti-östrojenik bir etki gösterirken, endometrium dokusunda östrojen benzeri (agonistik) bir etki meydana getirerek endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri gelişimi için zemin hazırlayabilir (29). Yapılan çalışmalar, tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarında yıllar içinde endometrium kanseri riskinin arttığını ortaya koymuştur.

Riskin kullanım süresine bağlı olarak arttığı belirtilmektedir; iki ila beş yıl arasındaki kullanımda risk iki katına, beş yılın üzerindeki kullanımda ise 6,9 katına kadar çıkabilmektedir (29,30). Ayrıca, tamoksifen tedavisi gören hastalarda endometrium kanserinin prognozu, tedavi almayan hastalara kıyasla daha kötü olabilmektedir (29,30).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG), tamoksifen kullanan hastalarda endometrium kanseri için rutin tarama yapılmasını önermemekle birlikte, hastalara bu ilacın potansiyel riskleri hakkında danışmanlık verilmesini, endometrial hiperplazi ya da kanser semptomları açısından yakın takip yapılmasını ve semptomlar görüldüğünde ileri tetkiklerin uygulanmasını önermektedir (31). Tamoksifen kullanan postmenopozal kadınların endometrial hiperplazi ya da kanser semptomları açısından titizlikle izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak, tamoksifen tedavisi gören premenopozal kadınlarda endometrium kanseri riski belirgin bir şekilde artmamaktadır ve bu grupta, rutin jinekolojik bakıma ek olarak herhangi bir ekstra izlem yapılması gerekmemektedir (32,33).

2.2.2. Endojen Östrojen

2.2.2.1. Obezite

Obezite, endometrium kanseri için önemli bir risk faktörüdür (34). Dünya genelinde endometrium kanseri teşhisi konan hastaların yaklaşık %34'ü, aşırı vücut ağırlığına sahip bireylerden oluşmaktadır (35, 36). Yapılan bir meta-analizde, VKİ'nin her 5 kg/m² artışında, endometrium kanseri riskinin de 1,59 kat arttığı bulunmuştur (35,36). Obezitenin endometrium kanseri riskini artırmasına neden olan bir dizi biyolojik mekanizma mevcuttur. Obez bireylerde, adrenal bezlerden kaynaklı androjen öncüllerinin, östrojen dönüşümünü artırması bu mekanizmalardan biridir (37). Ayrıca, obezite, seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) seviyelerinin düşmesine yol açarak dolaşımdaki serbest estradiol (E2) miktarını artırır; bu da endometrium üzerinde östrojenik uyarının güçlenmesine neden olur (37). Obezite, aynı zamanda anovulasyon nedeniyle progesteronun koruyucu etkisini azaltabilir ve bu durum, endometriumun sürekli yüksek östrojen düzeylerine maruz kalmasına yol açar (37,38). Hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde obezite, endometrium kanseri riskini

arttırırken, infertilite veya amenore ile ilişkili olduğuunda bu risk daha da belirginleşmektedir (39).

2.2.2.2. Kronik anovulasyon

Kronik anovulasyon durumunda, ovulasyonun gerçekleşmemesi nedeniyle sürekli bir östrojen üretimi söz konusudur ve bu östrojenin etkisini dengeleyecek yeterli progesteron düzeyleri bulunmamaktadır. Bu durum, endometriumun sürekli olarak uyarılmasına, endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin yükselmesine ve uzun vadede endometrial hiperplazi ve malignitelere yol açma potansiyeline sahiptir. Polikistik over sendromu, anovulatuvar siklusların kronik olarak görüldüğü bir durum olup, gerçekleştirilen meta-analizler, PCOS'lu kadınlarda endometrium kanseri riskinin arttığını ortaya koymaktadır (40).

2.2.2.3. Östrojen salgılayan tümörler

Over kökenli granüloza hücreli tümörler, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri ile en güçlü ilişkiye sahip olan tümörlerdir. Bu tümöre sahip bireylerde, endometrial hiperplazi oranı %25 ile %50 arasında değişirken, endometrium kanseri oranı ise %5 ile %10 arasında tespit edilmiştir (41,42).

2.2.2.4. Erken menarş - geç menopoz

Uzun süreli östrojen maruziyeti nedeniyle erken menarş ve geç menopoz durumları literatürde endometrium kanseri risk faktörleri arasında yer alır (43).

2.2.3. Kalıtsal faktörler

Endometrium kanserinin gelişiminde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Genetik mutasyonların varlığı, bu kanserin gelişme olasılığını artırabilmektedir.

- Lynch Sendromu
- Cowden Sendromu
- Aile öyküsü
- Breast Kanseri Geni 1 (BRCA 1) Mutasyonları

Lynch sendromu (önceden hereditör nonpoliposis kolorektal kanser veya HNPCC olarak adlandırılan) bulunan bireylerde, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 tamir genlerinde mutasyonlar gözlemlenmektedir (44,45). Bu mutasyonları taşıyan kişilerde, endometrium kanseri geliştirme riski %40-60 arasında değişmektedir (46). Ayrıca, 50 yaş altındaki kadınlarda görülen endometrium kanserlerinin yaklaşık %9'unun, Lynch sendromuna yol açan mismatch genlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı görülmüştür (47,48).

Diğer bir önemli kalıtsal hastalık Cowden sendromudur. Otozomal dominant kalıtılan bu hastalık, fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) tümör supresör genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve endometrium kanseri riskinde yaşam boyu %13-19 civarında artışa neden olmaktadır (49).

Aile öyküsü de endometrium kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalara göre, birinci derece akrabasında endometrium kanseri öyküsü bulunan kadınların, endometrium kanseri gelişme riski yaklaşık olarak 1,82 kat artmaktadır ve bu bireylerin yaşam boyu endometrium kanser riskinin %3,1 olduğu öngörülmektedir (50).

BRCA mutasyonlarının endometrium kanseri riskini artırıp artırmadığı tartışmalıdır (51). BRCA taşıyıcı meme kanseri hastalarında, endometrium kanseri riskinde bir miktar artış gözlemlense de bu artışın tamoksifen tedavisinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (52). Bunun yanı sıra, BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınlarda endometrium kanseri riskinin bir miktar arttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (52,53).

2.2.4. Diğer faktörler

2.2.4.1. Diyabetes mellitus

Araştırmalarda, diyabetik kadınlarda endometrium kanseri oluşma riskinin, DM'si olmayan kadınlara kıyasla 2 ila 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Özellikle, Tip II DM'si olan hastaların çoğunun obez olduğu göz önünde bulundurulduğunda, obezitenin DM'nin etkisini artırdığı düşünülmektedir (16). Ayrıca, Tip I DM'li kadınlarda da endometrium kanseri riski yükselmektedir. Bu

bireylerde, nulliparite oranının yüksekliği, adet düzensizlikleri ve infertilite insidansının artması gibi faktörlerin risk artışına katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir (54). Literatürde, siyah kadınlarda obezite, DM ve HT prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (55).

2.2.4.2. Hipertansiyon

Yapılan çalışmalar, HT ve DM'si olan bireylerde endometrium kanseri riskinin arttığını ortaya koymaktadır (56,57). Ancak, HT ile endometrium kanseri arasındaki ilişkinin tam olarak hangi faktörlerden kaynaklandığı net bir şekilde açıklanmamıştır. Bu ilişkinin doğrudan hipertansiyondan mı yoksa HT'nin obezite ile etkileşiminden mi kaynaklandığı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (30). Bazı araştırmalar, VKİ normale döndüğü durumlarda, HT ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkinin ortadan kalktığını göstermektedir (58).

2.3. HİSTOPATOLOJİ VE PATOGENEZ

Endometrium kanseri, hastalığın patolojik özelliklerini, klinik sürecini ve tedavi yaklaşımlarını daha iyi anlamak amacıyla farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır.

Geleneksel olarak, histolojik özelliklerine göre Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Ancak bu sınıflandırma, bazı histolojik tiplerin biyolojik çeşitliliğini ve klinik sonuçlarındaki farklılıklarını tam olarak yansıtmamaktadır. Bu eksiklik nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) daha objektif ve tekrarlanabilir bir kategorizasyon sağlamak, prognoz hakkında bilgi edinmek ve tedavi kararlarını yönlendirmek amacıyla moleküler özellikleri içeren alternatif sınıflandırma sistemleri geliştirmiştir.

2.3.1. Geleneksel Histomorfolojik Sınıflama

Bu sınıflandırma Bokhman tarafından 1983 yılında ortaya konmuş olup Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana gruba ayrılır (59). Hastalığın patolojik özellikleri ile birlikte metabolik ve endokrin etkilerini ve prognozlarını göz önünde bulundurmaktadır (60).

2.3.1.1. Tip 1 endometrium kanseri

Endometrium kanserlerinin %80 den fazlasını oluşturan bu tip, östrojen bağımlıdır ve genellikle endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) gibi öncü lezyonlar da bu kanser türüne eşlik edebilir. Histolojik olarak, çoğunlukla iyi diferansiye endometrioid karsinom şeklinde görülür ve düşük gradeli tümörlerdir. Erken evrelerde tanı konur ve genellikle uterusu lokalizedir. Bu tip kanserler iyi prognoza sahip olup, 5 yıllık sağkalım oranları %85'in üzerinde görülmektedir (18,24).

Tablo 2 : Endometrium Kanseri Geleneksel Histomorfolojik Sınıflama (60)

Özellik	Tip 1 Endometrium Kanseri	Tip 2 Endometrium Kanseri
Sıklık	% 80-90	% 10-20
Yaş	Perimenopozal genç hasta	Postmenopozal yaşlı hasta
Obezite	Var	Yok (zayıf)
DM	Var	Yok
Östrojen	Stimülasyon	-
Progestinlerle Süpresyon	Var	Düşük veya yok
Endometrium	Hiperplazik	Atrofik
Diferansiyasyon	İyi (Grade 1-2)	Az (Grade 3)
Evre	Erken	İleri
Prognoz	İyi	Kötü

2.3.1.2. Tip 2 endometrium kanseri

Tip 2 endometrium kanseri, endometrium kanserlerinin yalnızca %10-20'sini oluşturmalarına rağmen, maligniteye bağlı mortalitelerin %40'ından sorumludur (17). Bu kanser türünün gelişiminde östrojenin etkisi bulunmaz ve atrofik endometrium

zemininde gelişebilir. Çoğunlukla kötü diferansiye endometrioid karsinom olan berrak hücreli veya seröz karsinom şeklinde seyreder. Genellikle az diferansiye tümörlerdir ve tanı anında yaygın hastalık söz konusu olabilir; sıklıkla uterus dışına yayılım gösterir. Genellikle postmenopozal dönemdeki hasta grubunda ve sıklıkla zayıf kadınlarda görülür (18). Moleküler düzeyde, bu tip kanserin tümör Protein 53 (P53) mutasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

2.3.2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

Geleneksel sınıflandırma, endometrium kanserinin temel özelliklerini anlamak için önemli bir çerçeve sunmaya devam etmektedir. Ancak, Bokhman'ın geleneksel sınıflaması, kanserin her iki tipine uymayan hastalar için yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, WHO 2020 yılında endometrial maligniteler için yeni bir moleküler sınıflandırma içeren Kadın Genital Yolu Tümörleri Sınıflandırması'nın 5. baskısını yayımlamıştır (62). Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması, artık hem geleneksel histomorfolojik özelliklere hem de moleküler verilere dayalı bir yaklaşımı benimsemektedir (63). Bu yeni entegrasyon, endometrium kanserlerinin daha iyi anlaşılmasını ve hastalar için daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılabilir.

2.3.2.1. Moleküler alt tipler ve özellikleri

Endometrium kanserleri, Kanser Genom Atlası'ndan (TCGA) elde edilen veriler göz önünde bulundurularak dört ana moleküler alt grupta sınıflandırılmıştır (20, 64).

Dna Polimeraz Epsilon (POLE) Ultramutasyona Uğramış (POLEmut): Endometrium kanserlerinin yaklaşık %7-9'unu oluşturur. POLE mutasyonu taşıyan endometrium kanseri hastaları genellikle daha genç ve daha zayıftır. Sıklıkla yüksek dereceli tümörler ve lenfovasküler invazyon (LVSI) gibi agresif patolojik özelliklere sahip olmalarına rağmen, pek çok çalışmada gösterildiği üzere oldukça olumlu prognozlar sergilerler (beş yıllık sağkalım oranı >%96) (65-69). Tedavi seçeneklerinin daha ayrıntılı şekilde araştırılmasına ihtiyaç duyulsa da, bu hastalar için gözlem veya check point inhibitörleri (immünoterapi) seçenekler arasında değerlendirilebilir (68, 69). Bir meta-analizde, POLE mutasyonları taşıyan kadınlarda adjuvan tedavilerin

fayda sağlamadığı belirlenmiş olup, klinik çalışmalarda adjuvan tedavilerin azaltılması gerektiği önerilmektedir (69).

Tablo 3 : WHO Endometrium Kanseri Moleküler Sınıflaması (70)

Özellik	POLE (Ultramutated)	MSI (Hypermutated)	Copy- Number Low	Copy- Number High
Moleküler Sınıflama	POLE mut	MMRd	P53 wild tip / NSMP	P53abn
Mutasyon Hızı	Çok Yüksek	Yüksek	Düşük	Düşük
Sıklıkla Saptanan Genler	POLE PTEN PIC3CA PIC3RI FBXW7 ARID 1A KRAS ARID 5B	PTEN RPL22 KRAS PIC3CA PIC3RI ARID 1A	PTEN CTNNB1 PIC3CA PIC3RI ARID 1A	TP53 PPP2R1A PIC3CA
Histolojik Tip	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Seröz, Endometrioid ve Mikst (Seröz +Endometrioid)
Grade	Mikst (1,2,3)	Mikst (1,2,3)	1,2	3
Prognoz	İyi	Orta	Orta	Kötü

- DNA Mismatch Onarım Gen Mutasyonu (MMRd) / Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H): Tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %26-30'unu oluşturur (64). Sıklıkla MLH1, MSH2 gen mutasyonlarına rastlanır. Lynch Sendromu ile ilişkili olduğu ve genellikle yüksek gradeli ve LVSI olan tümörler olduğu gösterilmiştir (71). Prognoz ve sağ kalım derecesi orta olarak değerlendirilir (64,71).
- Kopya Sayısı Düşük / Belirli Bir Moleküler Profil Olmayan (NSMP): Bu moleküler alt tip, genomik açıdan stabildir ve orta düzeyde mutasyon yüküne sahip endometrium kanserlerini içerir. Genellikle PI3K/Akt ve Wnt/catenin beta 1 (CTNNB1) sinyal yolaklarını içerir. Bu alt tip, sıklıkla östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan ve hormonal tedaviye yüksek yanıt gösteren endometrioid neoplazmları kapsar (72,73).

- Kopya Sayısı Yüksek / P53 Aberran (p53abn): Genellikle yüksek dereceli ve seröz karsinomlar şeklinde seyreder. Bu türde P53 gen mutasyonu yüksek oranda görülür ve lenf nodu tutulum oranları da yüksektir. Kötü prognoz ve düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilidir (74,75). Histolojik alt tipler için p53abn gen mutasyonu oranları şu şekildedir: Seröz karsinom (%93), karsinosarkom (%85), berrak hücreli karsinom (%38), grade 3 endometrioid karsinom (%22) ve grade 1-2 endometrioid karsinom (%5) (61). Yapılan çalışmalarda, bu gruptaki hastalara radyoterapi (RT) ile birlikte kemoterapi (KT) uygulanmasının tedavi sonuçlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir (76,77). Ayrıca, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 (HER2) veya homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) gibi hedefe yönelik tedavi seçenekleri de değerlendirilebilir (78,79).

Bu moleküler sınıflandırma ileri bölümlerde anlatılacak olan FIGO 2023 evreleme sistemi ile birlikte değerlendirildiğinde, prognozun belirlenmesine ve daha başarılı tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabilir (80).

2.3.2.2. Histolojik sınıflandırma

2020 yılında WHO tarafından yayımlanan endometrial kanserlerin histolojik sınıflandırması, tümörlerin mikroskopik özelliklerine dayanır. Bu sınıflandırma, endometrial epitel tümörlerini ve bunların öncül lezyonlarını kapsar (62). Bu öncül lezyonlardan biri olan endometrial hiperplaziden bahsedilmesi gerekmektedir.

a. Endometrial hiperplazi

Endometrial hiperplazi, endometrial bezlerin proliferasyonu sonucu endometriumun kalınlaşması ve glandüler ile stromal doku arasındaki oranının artması olarak tanımlanabilir (81). Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılında sitolojik atipinin varlığına göre endometrial hiperplazi sınıflandırmasını iki kategoride yapmıştır (82).

Tablo 4: WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

WHO 1994	WHO 2014
1. Basit Hiperplazi	1. Atipisiz Hiperplazi (non neoplastik)
2. Kompleks Hiperplazi	2. Atipili Hiperplazi (Endometrial İntraepitelyal Neoplazi/EİN)
3. Basit Atipili Hiperplazi	
4. Kompleks Atipili Hiperplazi	

- **Atipisiz hiperplazi:** Bu grupta gland/stroma oranında artış görülür ve kronik anovulasyon veya östrojene uzun süre maruziyet sonucu gözlenen değişikliklerdir. Glandların hacminde artma olmasına rağmen atipi içermezler. Progesteron ile tedavi edilebilen benign lezyonlar olarak kabul edilirler (83).
- **Atipili hiperplazi (Endometrial intraepitelyal neoplazi/EİN):** Atipisiz hiperplazi, progesteron ile konservatif olarak tedavi edilebilen benign bir lezyon olmasına rağmen; atipili hiperplazi olarak bilinen EİN ise endometrioid tip kanserin öncüsü olarak tanımlanır (84). Endometrial intraepitelyal neoplazi, stromada endometrial bezlerin baskın klonal çoğalması ile oluşur. Ayrıca, gland/stroma oranı, atipisiz hiperplaziye kıyasla daha fazla artış gösterir (85). Hem endometrial hiperplazi hem de EİN, genellikle karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı olarak gelişir; risk faktörleri, endometrial karsinom için bilinen risk faktörlerine benzemektedir (86). Atipik özellikler gösteren endometrial hiperplazi ve EİN, endometrial karsinoma dönüşme potansiyeline sahip olup, aynı zamanda endometrial karsinom ile birlikte var olabileceklerinden klinik açıdan önemli bir yer tutar. Endometrial intraepitelyal neoplazi için definitif ve küratif tedavi histerektomidir (87).

b. Endometrial karsinomlar

Endometrium kanserinin histolojik sınıflandırması WHO tarafından tabloda gösterilmiştir (Tablo 5) (62). Temel olarak, endometrium kanseri endometrioid ve non-endometrioid olmak üzere iki ana gruba ayrılır (88). Endometrial karsinomlar, epitelyal kökenlidir ve bunların büyük bir kısmı adenokarsinomlardan oluşur (89).

Tablo 5: Endometrium Kanseri WHO Histolojik Sınıflandırması 2020

Endometrial Epitel Tümörleri ve Öncüleri
Öncüler
Atipisiz endometrial hiperplazi
Atipili hiperplazi/Endometrial intraepitelyal neoplazi
Endometrial Karsinomlar
Endometrioid karsinom
Seröz karsinom
Berrak hücreli karsinom
Undiferansiye karsinom
Dediferansiye karsinom
Mikst karsinom
Diğer endometrial karsinomlar
Karsinosarkom

Endometrioid karsinom: Endometrium kanserlerinin %75’den fazlasını oluşturur. Bu tümörler, skuamöz farklılaşma gösteren tip, villoglandüler tip, sekretuar tip ve silya hücreli tip olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadır. Diferansiyasyon derecelerine göre grade 1, 2 ve 3 olmak üzere alt gruplara ayrılır. Grade, hem yapısal diferansiyasyonu hem de nükleer atipi derecesini yansıtmaktadır. Endometrioid karsinomların büyük bir kısmı düşük derecelidir (grade 1/2), erken evrede tanı alırlar ve genellikle iyi bir prognoza sahiptirler (90). Grade 3 endometrioid karsinomlar ise farklı genomik özellikler sergileyebilir; bunlar arasında seröz endometrium kanserine benzer şekilde yüksek düzeyde kopya sayısı değişiklikleri ve p53 mutasyonları görülebilir (91,92). p53abn mutasyonunu içeren grade 3 endometrioid karsinomlar, diğer moleküler alt tiplere kıyasla daha agresif seyirli olup, kötü prognoz ile ilişkilidir (93). Endometrioid adenokarsinomlar, yapısal diferansiyasyon derecesi ile nükleer

atipi temel alınarak, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FİGO) sınıflandırma sistemine göre derecelendirilmektedir.

Tablo 6: Endometrium Kanserinde Diferansiyasyonun Histopatolojik Derecesi (62)

Grade 1	≤%5 solid büyüme paterni vardır. İnce uzun nükleus, küçük nükleol, az mitoz
Grade 2	%6-50 solid büyüme paterni vardır. Grade I-III arası
Grade 3	>%50 solid büyüme paterni vardır. Genişlemiş, pleomorfik nükleus, büyük nükleol, çok mitoz

Seröz karsinom: Endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan bu alt tip, ikinci en sık görülen endometrial karsinomdur; ancak biyolojik davranışı daha agresiftir. Genellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda, östrojen etkisinden bağımsız olarak ve atrofik endometrium zemininde ortaya çıkar. Yüksek dereceli olup, kötü prognozla ilişkilidir; çoğu olguda tanı anında uterus dışı yayılım mevcuttur (94,95). Erken evrelerde dahi myometrial invazyon, LVSI ve uzak metastaz eğilimi gösterir. Histopatolojik olarak, seröz karsinomlar papiller yapılar, kompleks glandüler oluşumlar ve belirgin nükleer atipi ile karakterizedir. Seröz karsinomda psammoma cisimciklerine sıklıkla rastlanır. İmmünohistokimyasal olarak, çoğunlukla p53 mutasyon pozitifliği gösterirler (96). Bunun yanında yüksek düzeyde anöploid, HER2 gen amplifikasyonu ve p16 ekspresyon değişiklikleri gözlenir (97). Bu tümörler genellikle kanser antijeni 125 (CA 125) üretir; bu nedenle hem preoperatif hem de postoperatif izlemde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılır (98).

Berrak hücreli karsinom: Endometrium kanserlerinin %5'inden daha azını oluşturan yüksek grade ve kötü prognoz ile ilişkilid alt tipidir (99). Tümör, berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve papiller, glandüler, tubulokistik ya da diffüz büyüme paternleri gösterebilir (100). Hücrelerde anormal çekirdeklerle birlikte tipik hobnail (çivi başı) görünümü dikkat çeker (101). POLE mutasyonu taşıyan olgularda hastalık seyri daha iyi olurken, p53 mutasyonu varlığı genellikle kötü prognozla ilişkilidir (101,102). DNA mismatch onarım gen mutasyonu olanlar, berrak hücreli ve endometrioid morfolojilerin karışımını içeren miks özelliktedir (103). Östrojen ve

progesteron reseptörleri genellikle negatif bulunurken, Napsin A ekspresyonu pozitifdir (60).

Mikst karsinom: Endometrioid ve yüksek dereceli nonendometrioid (çoğunlukla seröz, nadiren berrak hücreli) olmak üzere en az iki farklı histolojik tipten oluşur. Mikst karsinom diyebilmek için her bileşen, tümörün en az % 10'undan fazlasını içermelidir. Kanserlerde yapısal düzen yoktur ve endometrium kanserlerinin %1-2 sini oluşturur (104,105).

2.4. ENDOMETRİUM KANSERİNDE BULGU VE BELİRTİLER

Endometrium kanseri vakalarının yaklaşık %75'i 50 yaş üzerindeki kadınlarda görülmekte olup, hastaların %90'ında başlıca semptom anormal uterin kanamadır (15,106). Asemptomatik olgular ise %5'in altındadır. Perimenopozal ya da postmenopozal dönemde ortaya çıkan her türlü anormal uterin kanama, miktarından bağımsız olarak dikkatle değerlendirilmelidir (107,108). Uterin kanamanın ayırıcı tanısında endometrial atrofi, endometrial polipler, östrojen tedavisi, endometrial hiperplazi ve maligniteler yer alır. Postmenopozal dönemde kanama şikâyetiyle başvuran kadınların yaklaşık %9'unda endometrium kanseri teşhis edilmektedir (106). Bazı hastalarda anormal Pap smear sonucu da başvuru nedeni olabilir; özellikle ileri evre ve yüksek dereceli endometrium kanseri olgularında, sitolojik değerlendirmede atipik glandüler hücreler ya da endoservikal/endometrial karsinom görülebilir (109).

Hastalığın erken evrelerinde fizik muayene ve laboratuvar bulguları çoğunlukla normal sınırlardadır. Ancak ileri evrelerde uterusun büyümesi ve hassasiyet oluşabilir. Bazı durumlarda, başka bir neden ile yapılan görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), MRG) sırasında tesadüfen endometriumda kalınlaşma (postmenopozal kadınlarda >4 mm), endometrial kitle veya kavitede sıvı saptanabilir. Ayrıca benign nedenlerle yapılan histerektomiler sonrasında veya farklı bir cerrahi işlem sırasında abdomino-pelvik bölgede metastatik odakların varlığı ile endometrium kanseri tanısı konabilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülen pelvik ağrı, bası hissi, uterusun büyümesi ve tümörün uterin dışına yayıldığını düşündürebilir. Seröz ya da berrak hücreli karsinomu olan hastalar da bu tür semptomlarla klinik başvuru yapabilir (110).

2.5. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TARAMA, TANI VE TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

2.5.1. Tarama

Genel popülasyon için endometrium kanseri taraması rutin olarak önerilmemektedir. Bunun temel nedenleri arasında, taramanın hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığına dair yeterli bilimsel kanıtın bulunmaması ve uygulanabilirliği yüksek, etkili bir tarama yönteminin mevcut olmaması yer almaktadır. Endometrium kanseri riskini artıran faktörlerden biri olan tamoksifen kullanımında bile, asemptomatik bireylerde tarama önerilmemektedir. Ancak bu yaklaşımın bir istisnası, yaşam boyu endometrium kanseri riski %40-60 düzeyinde olan Lynch sendromudur (46). Lynch sendromu tanısı almış ve fertilite arzusu olan bireylerde, 35 yaşından itibaren yıllık transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve endometrial örnekleme ile takip yapılabilir; profilaktik cerrahi (histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi) ise 40 yaşına kadar ertelenebilir (111).

Endometrium kanseri tanısı alan hastaların yalnızca %30-50'sinde anormal Pap smear sonucu tespit edildiğinden, bu test güvenilir bir tanı aracı olarak kabul edilmemektedir (112). Transvajinal ultrasonografi ise özellikle postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar; ancak, elde edilen bulgular genellikle endometrial biyopsi gereksinimini ortadan kaldırmaz (113).

2.5.2. Tanı

Endometrium kanserli hastanın değerlendirilmesinde, hastanın aile öyküsünü ve sistemik hastalıklarını içeren ayrıntılı bir anamnez alınması en doğru tanıyı belirlemede ilk basamaktır. Endometrium kanserinin erken evrelerinde fizik muayene bulgusu saptanmayabilir. Ancak hastalık ilerledikçe uterus büyüyebilir ve fiks hale gelerek abdominal muayenede palpabl bir kitle olarak hissedilebilir. Pelvik muayenede anormal bulguların varlığı durumunda ise ileri tetkikler ve görüntüleme yöntemleri devreye sokulmalıdır (114).

2.5.2.1. Laboratuvar

Endometrium kanserine özgü bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Üreme çağındaki kadınlarda anormal uterin kanama değerlendirilirken, gebelik veya gebelik kaybını dışlamak amacıyla serum ya da idrar insan koryonik gonadotropin (hCG) testi yapılmalıdır. Ayrıca hematokrit düzeyi ve koagülasyon parametreleri incelenerek anemi veya koagulopati varlığı araştırılmalıdır (115). Laboratuvar değerlendirmede yaygın olarak kullanılan tek tümör belirteci CA 125'tir (42). Ameliyat öncesi dönemde yüksek CA 125 düzeyi, ileri evre hastalığı düşündürülebilirken; ameliyat sonrasında özellikle seröz karsinom veya ileri evre endometrium kanseri olgularında tedaviye yanıtın izlenmesi ve hastalığın takibi açısından değerli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (116).

2.5.2.2. Ultrasonografi

Anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial hiperplazi ya da malignite varlığını değerlendirmede USG, endometrial biyopsiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Bunun yanı sıra, adneksiyel yapılar ve uterin lezyonlar (polip, leiomyom) da bu yöntemle değerlendirilebilir. Postmenopozal kadınlar için endometrial kalınlık açısından sınır değeri olarak genellikle 4 veya 5 mm referans alınır (117).

Yapılan bazı çalışmalarda, endometrial kalınlık normal sınırlarda olsa bile, semptomatik tüm hastalarda endometrial biyopsi yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır (118). Asemptomatik premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık tek başına biyopsi endikasyonu oluşturmaz. Bu durumda, anormal servikal sitoloji, kronik östrojen maruziyeti gibi ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak invaziv tanısal işlemlere karar verilmelidir.

Günümüzde, özellikle myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde BT ya da TVUSG yerine, daha yüksek doğruluk oranı nedeniyle MRG tercih edilmektedir (119). Ancak bazı çalışmalarda, üç boyutlu TVUSG myometrial invazyonun derinliği ve servikal invazyonun değerlendirilmesinde MRG ile benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (120).

2.5.2.3. Endometrial örnekleme

Endometrium kanserinin tanısı genellikle endometrial biyopsi ile kesinleştirilir. Malignite şüphesi oluşturan anormal uterin kanama öyküsü olan hastalarda endometrial örnekleme yapılması gereklidir (121). Günümüzde, ofis koşullarında gerçekleştirilebilen pipelle yöntemiyle endometrial biyopsi, ameliyathane ortamında uygulanan dilatasyon ve küretaj (D/C) işlemine alternatif olarak yaygın şekilde tercih edilmektedir. Pipelle örnekleme; ince plastik kanüller ile yapılan, tenekulum kullanımı gerektirmeyen daha az ağrılı bir işlemdir. Endometrial örnekleme sırasında komplikasyon riski oldukça düşüktür ve uterus perforasyon oranı %1–2 civarındadır (112). Bununla birlikte, biyopsi sırasında endometriumun yalnızca sınırlı bir kısmı örneklendiğinden, bazı malignite olguları atlanabilmektedir. Buna rağmen, pipelle yönteminin endometrium kanseri tanısında premenopozal kadınlarda %91, postmenopozal kadınlarda ise %99,6 oranında duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (122).

Pipelle ile örnekleme başarısız olduğunda (Örneğin; servikal stenoz, hastanın işlemi tolere edememesi, yoğun ağrı, multiple endometrial lezyon varlığı ya da biyopsi sonucunun benign gelmesine rağmen anormal uterin kanamanın devam etmesi gibi durumlarda) D/C ve/veya histeroskopi tercih edilebilir (123,124). Jinekolojik Onkoloji Derneği, bazı yüksek riskli hastalarda D/C işlemiyle birlikte histeroskopi yapılmasını önermektedir; ancak histeroskopi tek başına D/C yerine önerilmemektedir (125). Histeroskopi, endometrial kavitenin doğrudan görsel olarak incelenmesini sağlayarak, şüpheli lezyonların daha doğru bir şekilde lokalize edilmesine ve hedefe yönelik örnek alınmasına olanak tanır.

2.5.2.4. Bilgisayarlı tomografi

Genellikle endometrium kanserinin tanısında ilk olarak kullanılan bir yöntem değildir (126). Özellikle uterus dışı kanser yayılımı olduğunda, LAP ve uzak metastazların değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir (127). Myometrial ve servikal stromal invazyon değerlendirmesinde düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (128). Yumuşak doku rezolusyonu MRG'ye kıyasla düşüktür (129).

2.5.2.5. Manyetik rezonans görüntüleme

Yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve multiplanar görüntüleme kapasitesi sayesinde uterin anatomi ve ilişkili patolojileri ayrıntılı olarak değerlendirebilme imkânı sunar (130). Endometrium kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde en etkili görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (131,132). Özellikle risk sınıflamasında kritik rol oynayan myometrial invazyon (%98 doğruluk oranı) ve servikal stromal invazyon (%90 doğruluk oranı) gibi parametrelerin belirlenmesinde, dinamik kontrastlı (DCE) MRG ve T2-ağırlıklı sekanslar oldukça başarılıdır (5). Difüzyon ağırlıklı görüntülemeler tümör yoğunluğunu gösterir. Grade, myometrial invazyon, LVSI'nın tahmin edilmesinde kullanılan çalışmalar yapılmıştır (6).

2.5.2.6. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

Endometrium kanserinin değerlendirilmesinde kullanım amaçları arasında primer tümörün lokalizasyonunun belirlenmesi, lenf nodu ve uzak metastazların araştırılması, tedavi yanıtının izlenmesi ve nüks lezyonların taranması yer almaktadır. Hem primer tümör hem de lenf nodlarının tespitinde PET'in duyarlılığı, BT ve MRG gibi diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksektir (133,134).

PET ile yapılan değerlendirmelerde, yüksek riskli endometrium kanseri olan hastalar, genellikle daha yüksek maksimum standart tutulum değeri (SUVmax) ile düşük riskli hastalardan ayrılabilir. Yüksek dereceli tümörlere sahip hastalarda, PET'in cerrahi öncesi dönemde kullanımı; lokal ve uzak metastazların saptanmasına olanak tanıyarak risk sınıflamasına katkı sağlar, cerrahi planlamayı yönlendirir ve genel hasta yönetimini etkileyebilecek kritik bilgilerin elde edilmesine yardımcı olur (134,135).

2.6. EVRELEME VE CERRAHİ TEDAVİ

2.6.1. Evreleme

Endometrium kanseri evrelemesinde kullandığımız klavuz 2023 yılında güncellenen FIGO evrelemesidir. Hastalığın anatomik yayılımına göre tedavi planlaması ve prognoz değerlendirilmesine önemli katkı sağlar (136).

Endometrial kanser yönetimi cerrahi evreleme ve patolojik inceleme ile yapılır. Tüm evrelerde lezyonun derecesi, histolojik alt tipi ve LVSI varlığı kayıt altına alınmalıdır. Prognostik risk gruplarının belirlenmesi ile adjuvan ve sistemik tedavi planlamasını etkileyebilecek unsurlar arasında yer alan moleküler sınıflandırma testlerinin (POLEmut, MMRP, NSMP, p53 abn) kullanılması önerilmektedir (136). FIGO 2023 endometrium kanseri evrelemesi tablo 7’de, FIGO 2023 moleküler sınıflaması tablo 8’de gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 2021’e göre yaygın LVSI, ≥ 5 damar tutulumunu ifade etmektedir. Mikrometastazlar, metastatik tutulum olarak değerlendirilir. Tümör-lenf nodu-uzak metastaz (TNM) sınıflamasına göre; makrometastazlar 2 mm’den büyük lezyonlar olarak tanımlanırken, mikrometastazlar 0,2–2 mm ve/veya 200’den fazla tümör hücresi içeren odaklardır. İzole tümör hücreleri ise 0,2 mm’den küçük olup, toplam hücre sayısı 200 veya daha az olan hücresel kümeleri ifade eder (137).

Tablo 7: FİGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi

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

Tablo 8: FİGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi Moleküler Sınıflama

Moleküler Sonuç	Evre Açıklaması
POLEmut endometrium karsinomu, uterin korpusa sınırlı ya da servikal tutulum mevcut, LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız	Evre IAm-POLEmut
P53abn endometrium karsinomu, uterin korpusa sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon, ± servikal invazyon, LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız	Evre IICm-p53abn

2.6.2. Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinin primer tedavisi, histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiden oluşur. Cerrahi evreleme planlandığında lenfadenektomi de prosedüre dahil edilir. Pelvik lavaj artık evreleme açısından zorunlu olmasa da, periton boşluğunda malign hücrelerin saptanması olumsuz prognostik bir göstergedir (138). Cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde; başarılı bir minimal invaziv cerrahinin uygulanabilirliği, hastanın genel durumu, mevcut komorbiditeleri, önceki cerrahi öyküsü, uterusun boyutu ve preoperatif değerlendirmelerle elde edilen klinik evreleme bulguları dikkate alınır.

Literatürde, minimal invaziv yaklaşımların, onkolojik sonuçları olumsuz etkilemeden, açık cerrahiye göre daha düşük perioperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (139). Günümüzde, erken evre hastalığı olduğu düşünülen vakaların büyük çoğunluğunda minimal invaziv yaklaşım tercih edilmektedir. Çalışmalar, laparoskopik histerektominin açık cerrahiye kıyasla daha düşük morbidite oranları ile benzer onkolojik sonuçlar sunduğunu göstermektedir (140,141).

Henüz yaygınlaşmamış olmakla birlikte, laparotomi ve laparoskopiye kıyasla daha maliyetli olan robotik cerrahi, özellikle yaşlı hastalarda genel ve perioperatif komplikasyon riskini ve hastanede kalış süresini azaltma potansiyeli nedeniyle açık cerrahiye alternatif olarak değerlendirilebilir (142,143). Minimal invaziv yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda, (büyük uterus varlığı veya adezif hastalık) orta hat

insizyonu ile laparotomi gerçekleştirilir. Klinik olarak şüpheli bulgular ya da doğrudan kanıt söz konusuysa omentum biyopsisi yapılmalıdır. Özellikle bazı non-endometrioid endometrium kanser alt tiplerinde, mikroskopik omental metastaz oranı %5'e kadar ulaşabilmektedir (144).

Endometrium kanserli hastaların büyük bir bölümünde metastatik yayılım bulunmadığından, retroperitoneal LND'nin gerekliliği hâlen tartışma konusudur. Bazı randomize kontrollü çalışmalar, LND'nin sağkalım üzerinde anlamlı bir avantaj sağlamadığını ortaya koymuştur (145). Her ne kadar rutin bilateral pelvik ve para-aortik LND, malignitenin derecelendirilmesi açısından en kapsamlı bilgiyi sağlayarak adjuvan tedavi planlamasında önemli bir rol oynasa da; bu yaklaşım, alt ekstremiteler lenfödem ve sellülit gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmesi nedeniyle eleştirilmektedir. Bu bağlamda minimal invaziv yaklaşımın ilkelerine uygun olarak lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu örneklemesi yöntemleri, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve Society of Gynecologic Oncology (SGO) tarafından önerilmektedir (146).

Klinik uygulamalarda çoğu cerrah, pelvik lenf nodlarının yanı sıra seçici para-aortik LND'yi de tercih etmektedir (9).

Cerrahiye LND eklenmesiyle ilgili genellikle risk sınıflandırması yapılır. Bu risk hesaplaması için Mayo kriterleri kullanılır. Bu kriterler; tümör çapının 2 cm veya daha küçük olması, myometrial invazyonun %50'nin altında olması ve intraoperatif olarak makroskopik hastalık bulgusu olmayan FİGO evreleme sistemine göre grade 1–2 endometrioid adenokarsinom varlığı şeklinde sıralanabilir (4). Bu özellikleri taşıyan hastalarda yalnızca histerektomi ile tedavi yeterli olabilir. Ancak yüksek riskli olarak değerlendirilen olgularda sistematik LND önerilir. Bu yaklaşımın en önemli sınırlılığı, intraoperatif frozen kesit analizine olan bağımlılıktır; çünkü bu yöntem her sağlık merkezinde tanısal doğruluk açısından aynı güvenilirliği sağlamamaktadır (147).

FİGO evre IA, grade 1 endometrioid endometrium kanseri tanısı alan premenopozal hastalarda, overlerin korunması düşünülebilir. Ancak, over kanseri açısından genetik yatkınlığı bulunan bireylerde overlerin korunması

önerilmemektedir. Lenf nodu metastazı riski; tümörün derecesi, myometrial invazyon derinliği ve histolojik alt tipine bağlı olarak <%5 ile %40 arasında değişiklik gösterebilir. Lenf nodu metastazlarının varlığı, adjuvan tedavi kararlarını etkileyebileceğinden, endometrioid olmayan histolojiye sahip hastalar ile FİGO evre IB veya grade 3 hastalık bulunan olgularda lenf nodu durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Buna karşılık, FİGO evre IA, grade 1–2 endometrioid tümörlerde lenf nodu metastazı riski oldukça düşük olduğundan (<%5), bu hastalarda lenf nodu değerlendirmesi yapılmayabilir (20).

Seçici LND'ye ilişkin tartışmaların temelinde, operasyon sırasında elde edilen frozen kesit sonuçları ile nihai patoloji bulguları arasındaki uyumsuzluklar yer almaktadır. Geniş çaplı retrospektif çalışmalarda, hastaların %33'ünde frozen ve final patoloji bulguları arasında grade uyumsuzluğu saptanmıştır (111). Bazı merkezlerde frozen kesit analizlerinin güvenilirliği yüksek olsa da (8), bu bulgular genellenebilir nitelikte değildir. Frozen kesit ile nihai patoloji uyumluluğu, analiz yapılan merkezin olanaklarına ve patoloğun deneyim düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Tanı aşamasında elde edilen endometrial biyopsi sonuçlarının (grade ve histolojik tip) operasyon sırasındaki tümör çapı ile birlikte değerlendirilmesinin, frozen kesit sonuçlarına kıyasla daha güvenilir bir yönlendirme sağladığına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır (148).

Lenf nodu diseksiyonu yönetimine son yıllarda lenfatik haritalama ve SLND de eklenmiştir. SLND'nin duyarlılığı %92 düzeyinde olup, sistematik LND'ye kıyasla daha düşük komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (9). Bu yöntem hem erken hem de ileri evre endometrium kanserli olgularda güvenle uygulanabilmektedir. Özellikle erken evre hastalarda, metastatik lenf nodlarını tespit etme oranını yaklaşık üç kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı zamanda bu hasta grubunda upstaging oranı %5 - %15 arasında değişmektedir (9).

Sistematik LND ile karşılaştırmalı çalışmalar, SLND'nin ileri evre olgularda lenf nodu metastazlarını daha yüksek oranda saptadığını ortaya koymuştur. Ayrıca hem erken hem de ileri evre hastalıklarda yanlış negatiflik oranı %8 gibi oldukça düşük bir seviyede raporlanmıştır (149, 150). Lenfatik haritalamada; indosiyanin yeşili

(ICG), metilen mavisi ya da teknesyum-99m gibi ajanlar kullanılabilmektedir (151). Boyanma genellikle 15-60 dakika içerisinde gerçekleşmektedir (152).

Günümüzde, yüksek riskli vakalarda sistematik LND tercih edilirken; düşük riskli hastalarda seçici LND ya da SLND rutin uygulama haline gelmiştir. Endometrium kanserinde genellikle direkt veya lenfatik yolla metastaz görüldüğünden, kapsamlı cerrahi evreleme hem hastalığın doğru şekilde evrenmesini hem de adjuvan tedavi gereksinimi olan hastaların uygun şekilde yönlendirilmesini sağlamaktadır.

İleri evre endometrium kanseri vakalarında, nadiren de olsa (%5'in altında) debulking (sitoreduktif) cerrahiye ihtiyaç duyulabilir. Ancak mevcut çalışmalar, primer sitoreduktif cerrahi yerine öncelikle neoadjuvan KT uygulanmasının ve ardından interval sitoreduksiyon cerrahisinin gerçekleştirilmesinin; tam rezeksiyon şansını artırdığını (%70'e karşılık %32), aynı zamanda cerrahi süresini kısalttığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, her iki tedavi yaklaşımı arasında sağkalım ve nüks oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (153).

2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER

2.7.1. Evre

Endometrium kanserinde sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör, hastalığın evresidir. Beş yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında; evre I hastalıkta %80–90, evre II'de %70–80, evre III'te %50–60 ve evre IV'te ise %20–25 oranlarında sağkalım bildirilmektedir (154).

2.7.2. Histolojik tip

Tümörün histolojik alt tipi de prognoz üzerinde belirleyici bir etkidir. Endometrioid tip tümörler genellikle erken evrede tanı alır ve prognozları görece daha iyidir (90). Buna rağmen, aynı evredeki seröz karsinom veya berrak hücreli karsinom gibi yüksek riskli histolojik alt tiplerde mortalite oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir (155).

2.7.3. Grade

Histolojik ve nükleer grade arttıkça, myometrial invazyon derinliği ile birlikte uterus dışı yayılım riski de artar; bu durum mortaliteyi olumsuz yönde etkiler (2).

2.7.4. Yaş

Genç hastalarda prognoz genellikle daha iyidir. Yapılan birçok çalışmada ileri yaşın daha yüksek klinik başarısızlık ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (156).

2.7.5. Irk

Beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında, siyah kadınlarda genel sağkalım oranları daha düşüktür. Yapılan bir çalışmada, seröz ve berrak hücreli endometrium kanserine sahip hastaların, endometrioid histolojik tipe sahip olanlara kıyasla daha sık siyah ırktan olduğu, bu hastalarda tanının daha ileri evrelerde konulduğu ve sağkalım oranlarının belirgin şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (157).

2.7.6. Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyon derinliği arttıkça, tümörün lenfatik sisteme geçiş olasılığı da artar. Bu durum, tümör yayılımı, nüks ve sağkalım ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, myometriumun %50' den fazlasını invaze eden endometrium kanserli vakalarda, pelvik ve para-aortik lenf nodu metastazları dahil olmak üzere ekstrauterin yayılım riskinin anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir (3). Başka bir çalışmada, evre I ve lenf nodu metastazı bulunmayan endometrium kanserli hastalar, myometrial invazyon %66 altı ve üstü olacak şekilde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Derin invazyon grubunda nüks riskinin belirgin şekilde arttığı ve beş yıllık sağkalım oranlarının anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir (158).

2.7.7. Servikal Stromal Tutulum

Servikal stromal invazyon FIGO 2023 evrelelemedesinde de yer aldığı üzere önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı, ekstrauterin yayılım ve nüks riskinde artış ile ilişkilidir (159).

2.7.8. Lenfovasküler Alan İnvazyonu ve Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu metastazı, tüm histolojik alt tiplerde nüks ve sağkalım açısından bağımsız bir prognostik risk faktörü olarak kabul edilmektedir (155, 159). Aynı zamanda, tümör evrelemesinde kullanılan bir kriter olan lenf nodu tutulumu, özellikle para-aortik ve uzak metastazların gelişme riskiyle yakından ilişkilidir (160). FİGO evre IIIC hastaları içeren bir çalışmada, pozitif para-aortik lenf nodu sayısının artmasıyla sağkalım oranlarında anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir (161).

2.7.9. Tümör Çapı

Tümör boyutunun lenf nodu metastazı ve kötü sağkalım ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. 53.276 hastayı içeren kapsamlı bir meta-analiz sonucunda, tümör çapının 20 mm'yi aşmasının, derin myometrial invazyon, LVSI, lenf nodu metastazı, nüks riski ve sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (162).

2.8. YAYILIM YOLLARI

Endometrium kanseri çoğunlukla uterusu sınırlı kalmakla birlikte, ileri evrelerde çevre doku, lenfatik sistem, peritoneal boşluk ve uzak organlara yayılım gösterebilir. Tanı anında yapılan değerlendirmelerde, olguların yaklaşık %50'sinde tümör yalnızca endometriumla sınırlı iken, %26'sında yüzeysel myometrial invazyon ve %12'sinde derin myometrial invazyon mevcuttur (163).

2.8.1. Lokal Yayılım

Lokal yayılım, tümör hücrelerinin doğrudan komşu anatomik yapılara invazyonu yoluyla gerçekleşir. Genellikle önce myometriuma, ardından serozaya ilerleyen tümörün sırasıyla serviks, fallop tüpleri, overler, vajina ve parametriuma yayılmasıyla karakterizedir (164).

2.8.2. Lenfatik Yayılım

Lenfatik yayılım, endometrium kanserinde en sık görülen metastaz yollarından biridir. Tümör hücreleri genellikle önce pelvik lenf nodlarına, ardından paraaortik lenf nodlarına ulaşır. Ancak bazı olgularda, pelvik lenf nodlarında metastaz saptanmadan

doğrudan paraaortik lenf nodu tutulumu gözlenebilir. Nadir durumlarda ise inguinal lenf nodu metastazları da rapor edilmiştir (165).

2.8.3. Peritoneal Yayılım

Peritoneal yayılım ise, tuba orifisleri aracılığıyla peritoneal boşluğa dökülen tümör hücreleri yoluyla gerçekleşir. Peritoneal sitolojinin pozitif olması, genellikle daha ileri evre hastalıkla ilişkili bulunmakta ve olumsuz prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (165).

2.8.4. Hematojen Yayılım

Endometrium kanserinde hematojen yayılım, diğer metastatik yollarla kıyaslandığında daha nadir görülür. Bu yolla en sık karşılaşılan metastatik odak akciğerler olup; karaciğer, kemik, beyin ve adrenal bez gibi uzak organlara da yayılım meydana gelebilir (166).

2.9. FROZEN PATOLOJİ

Endometrium kanserinde intraoperatif frozen inceleme, ekstrauterin yayılım riski taşıyan ve cerrahi evreleme gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Lenf nodu metastazı, tümörün histolojik grade'i ve myometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir (167). Para-aortik lenf nodu metastazı çoğunlukla pelvik lenf nodu metastazı varlığında gelişmekte olup, izole para-aortik tutulumu yalnızca %1–2 oranında rastlanmaktadır (168). Bu nedenle, histerektomi materyali operasyon sırasında frozen incelemeye tabi tutulur. Elde edilen bilgiler doğrultusunda tümörün tipi, derecesi ve myometrial invazyon derinliği değerlendirilerek, LND'nin gerekli olup olmadığına karar verilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Sürece ilk olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından tez konusu onaylanması ile başlandı (Ek-1). Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar 1 No'lu Etik Kurul Komitesi tarafından değerlendirilip 05/11/2024 tarihli E-96317027-000-258652475 sayılı KAEK/2024.09.231 numaralı karar ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-2). Çalışma protokolümüz, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar çerçevesinde uygulanmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN TASARIMI VE POPÜLASYONU

Araştırmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde 21 Mayıs 2020 - 25 Eylül 2024 tarihleri arasında endometrial hiperplazi ve endometrial kanser tanılarıyla opere edilmiş ve dahil olma kriterlerini karşılayan hastaların operasyon öncesi MRG sonuçları, frozen sonuçları ve nihai patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Olma Koşulları

21 Mayıs 2020 - 25 Eylül 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde endometrial kanser ve endometrial hiperplazi tanılarıyla ameliyat edilen, 18 (dahil) yaşından büyük, daha önce endometrium kanseri nedeniyle opere edilmemiş, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi işletim sistemi (HBYS) veri tabanında MRG'leri bulunan, operasyon sırasında frozen patoloji alınmış olan hastalar dahil edildi.

3.2.2. Çalışma Dışı Kalma Koşulları

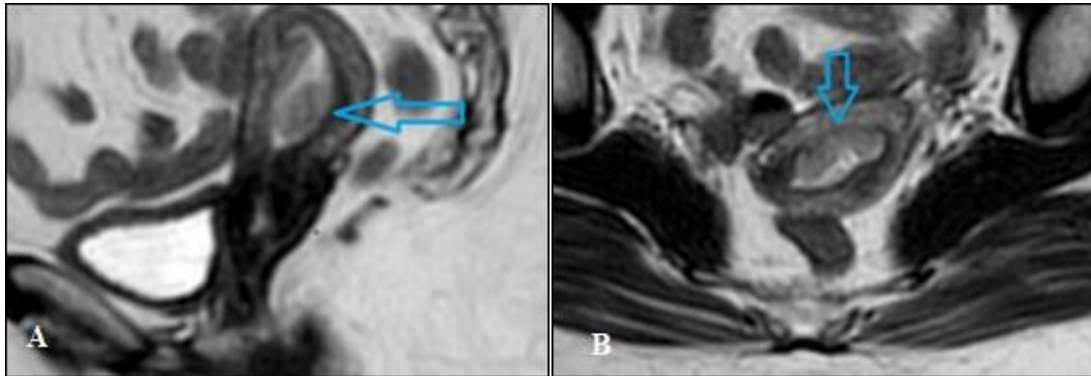
21 Mayıs 2020 ile 25 Eylül 2024 tarihleri dışında opere olan, 18 yaş altı, HBYS veri tabanında MRG'leri yer almayan ve operasyon sırasında frozen kesit alınmamış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

21 Mayıs 2020 ile 25 Eylül 2024 tarihleri arasında opere edilmiş olan 496 hastadan dışlanma kriterleri sonrası kalan 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 192 hasta operasyon sırasında frozen patoloji alınmamış olması nedeniyle, 104 hasta da hastanemizin elektronik veri sisteminde MRG'lerin bulunmaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik, klinik ve patoloji verileri Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi elektronik veri sistemi (HBYS) kullanılarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların yaş, gravida ve parite sayıları, VKİ'leri, komorbid hastalıkları ve geçirilmiş operasyonları demografik özellikler olarak kabul edilmiştir. Ayrıca HBYS sistemi üzerinden hastaların operasyon öncesi CA 125 sonuçları, hemoglobin değerleri operasyon öncesi ve sonrası olarak, eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacı, preoperatif endometrial örnekleme ve MRG sonuçları, operasyon şekli ve süresi, intraoperatif frozen sonuçları ile nihai patoloji sonuçları postoperatif yoğun bakım ünitesi (YBÜ) takibi ihtiyacı verileri kaydedildi. Hastalar FİGO 2023 evreleme sistemi kriterleri baz alınarak evrelendirildi.

3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

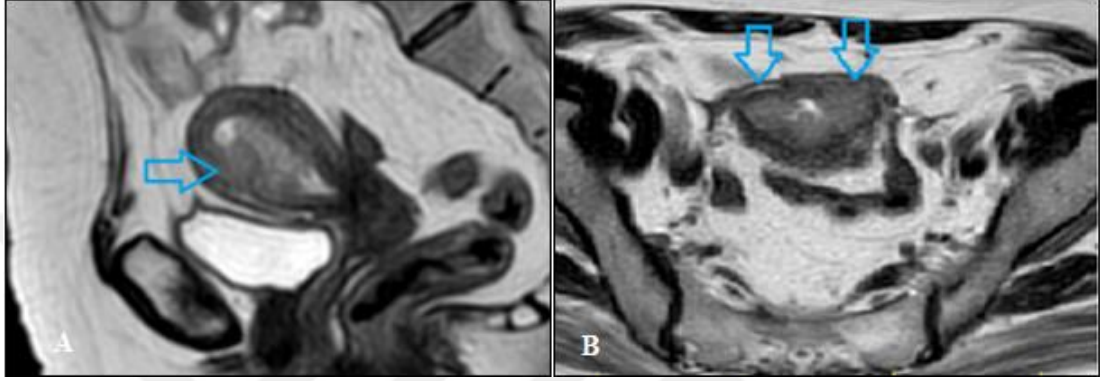
Hastaların pelvik MRG'leri, hastanemizde bulunan 1.5 Tesla gücündeki Ingenia (Philips Medical Systems, Hollanda) MRG cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntüleme sırasında 16 kanallı batın coil'i tercih edilmiştir. T2 ağırlıklı spin eko sekanslar, 100 ms eko zamanı (TE) ve 3560 ms tekrar süresi (TR) süreleri ile; 4 mm kesit kalınlığı ve 1 mm kesit aralığı kullanılarak, 300–375 mm arasında değişen görüntüleme alanı (FOV) ile elde edilmiştir.



Şekil 1: MRG' de myometrial invazyonu %50'nin altında saptanan olgu

A: Sagittal T2 serilerde B: T2 aksiyel kesitlerde

Kontrast madde uygulamasının ardından 5. dakikada alınan postkontrast T1 ağırlıklı gradient eko sekanslarda, TE 1/2: 1.81–3.7 ms, TR: 5.7 ms, 1 mm kesit kalınlığı, -2 mm kesit aralığı ve 300–350 mm FOV parametreleri kullanılmıştır. Ayrıca DW görüntüler, ekoplanar görüntüleme (EPI) tekniği ile TE/TR 75/4500 ms değerlerinde, b değerleri 0 ve 800 s/mm² olacak şekilde, 5 mm kesit kalınlığı, 1 mm kesit aralığı ve 300–325 mm FOV ile elde edilmiştir.



Şekil 2: MRG’ de myometrial invazyonu %50’nin üzerinde saptanan olgu

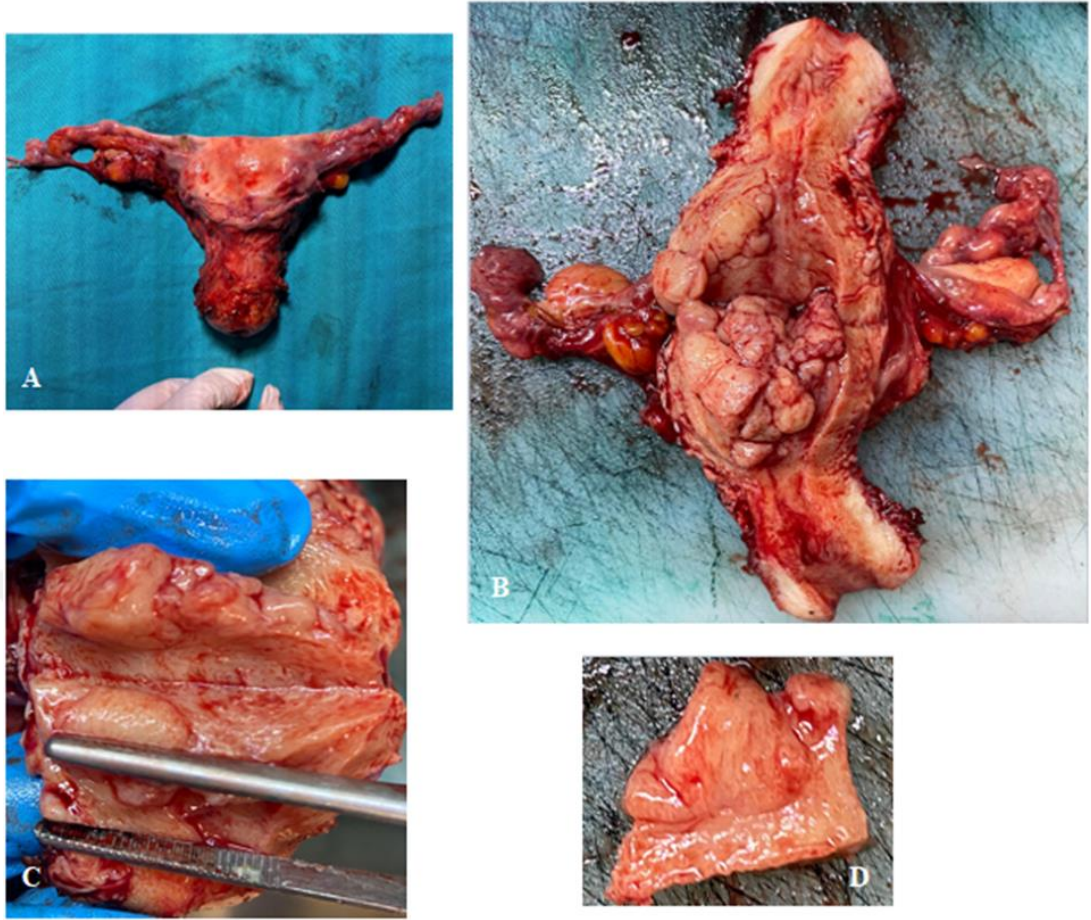
A: Sagittal T2 serilerde B: T2 aksiyel kesitlerde

Restrospektif olarak hastalarımızın geçmişte hastanemiz radyologları tarafından yorumlanmış ve HBYS sistemine kaydedilmiş raporlardan lenf nodu tutulumlarına ait veriler alındı. Bunun yanında Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği’nden bir uzman doktor tarafından tüm görüntülemelerin endometrial invazyon derinlikleri değerlendirildi ve sonuçlar çalışma verilerimize kaydedildi.

3.2.4. Frozen Tekniği

Olgulara laparoskopik ya da laparotomik cerrahi eşliğinde yapılan eksplorasyon sonrası histerektomi ile birlikte bilateral veya unilateral salpingo-ooferektomi uygulanmış; elde edilen cerrahi materyaller frozen inceleme amacıyla hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

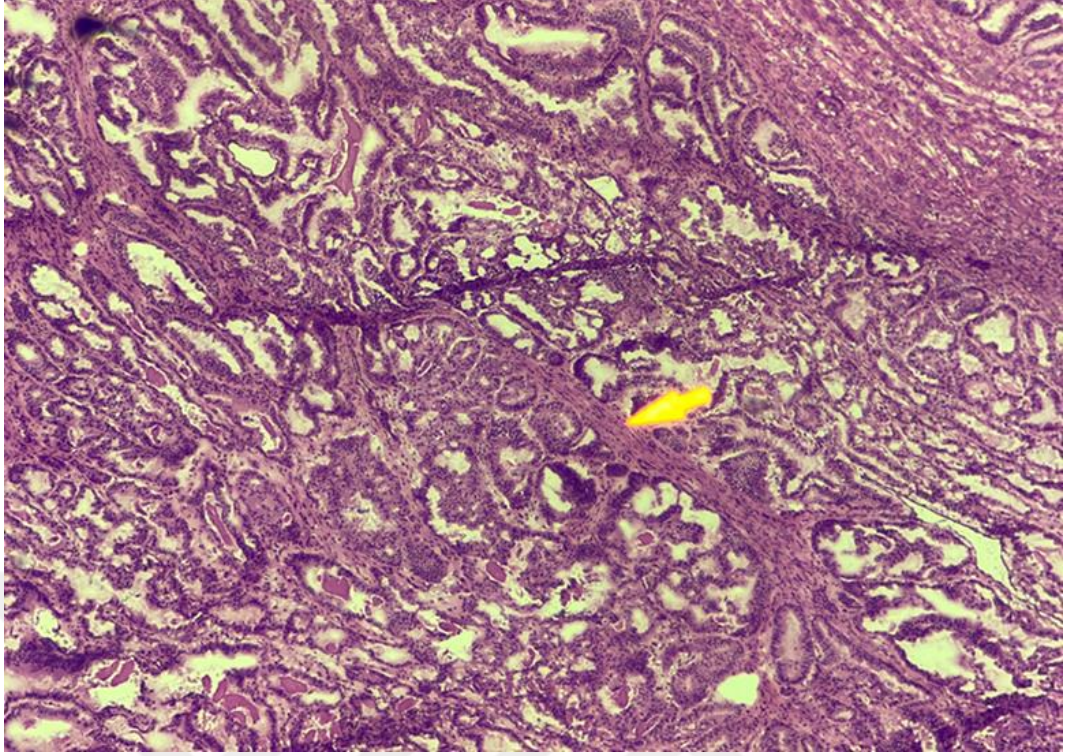
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Patoloji Laboratuvarı’nda, uterus örneği ortadan ikiye ayrılarak endometrial kavite dikkatle makroskopik olarak incelenmiştir. Endometrium, 4–5 mm aralıklarla dilimlenmiş ve makroskopik olarak en derin invazyonun izlendiği tam kat endometrial doku örneği mikroskopik analiz için seçilmiştir.



Şekil 3: Myometrial invazyonu %50 altında olan olgunun frozen aşamaları

A: Operasyon sonrası histerektomi+bilateral salphingo-ooferektomi materyali B: Uterus örneğinin ortadan ikiye kesilmiş tümörün makroskopik görüntüsü C: Endometriumun 4-5 mm aralıklarla dilimlenmiş görüntüsü D: Mikroskopik analiz için seçilen tam kat endometrial doku örneği

Tüm kesitler kriostat yardımıyla lam üzerine sabitlendikten sonra, 4–6 mikrometre kalınlığında dokular kesilmiş ve hızlı hematoxilen-eozin boyama yöntemi uygulanmıştır. Hazırlanan preparatlar üzerinden, tümörün myometrial invazyon derinliği, hastanemizde görevli deneyimli patologlar tarafından mikroskopik olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4: Frozen kesit mikroskopik görüntüsü
(Endometrioid karsinom FİGO Grade 1, myometrial invazyon < %50 olarak rapor edilmiş olgu)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) sürüm 29.02 (IBM Corp., Armonk, N.Y.; ABD) mac versiyonu kullanılarak kullanıldı. Sürekli veriler ortalama, standart sapma (SS), medyan, minimum ve maksimum olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Uyum analizinde Kappa uyum testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Tüm değişkenler %95 güven aralıkları ile ifade edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmanın amacı, endometrial hiperplazi ve endometrial kanserli hastaların preoperatif değerlendirilmesinde kullanılan MRG ve intraoperatif frozen patoloji bulgularını postoperatif final patoloji sonuçlarıyla karşılaştırarak pelvik kontrastlı MRG ve frozen patoloji etkinliğini değerlendirmektir. Vakalar, 21 Mayıs 2020 ile 25 Eylül 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde endometrial kanser ve endometrial hiperplazi tanılarıyla ameliyat edilen hastalardan oluşmaktadır.

Toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 190'ına (%95) preoperatif dönemde endometrial örnekleme uygulanmış olup, bu grubun 50'sinde (%25) atipik endometrial glandüler hiperplazi, 140'ında (%70) endometrial kanser tanısı konulmuştur. Geriye kalan 10 hastaya (%5) ise biyopsi yapılmamıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $58,5 \pm 10$ yıl olup, yaş aralığı 32 ile 89 yıl arasında değişmekteydi. Bildirilen ortanca gravida sayısı 3 (aralık: 0–20), ortanca parite sayısı ise 3 (aralık: 0–15) olarak kaydedilmiştir. Hastaların ortalama VKİ $33,2 \pm 6,7$ kg/m² idi. Ayrıca, 70 hasta (%35) daha önce abdominal cerrahi geçirmişti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş ort±SS	58,5±10,0
Gravida ortanca (min-maks)	3 (0-20)
Parite ortanca (min-maks)	3 (0-15)
VKİ kg/m ² (ort±SS)	33,2±6,7
Geçirmiş operasyon n(%)	70 (35)
Postoperatif yoğun bakım ünitesi yatış n (%)	59 (29,5)
Preoperatif CA 125 seviyesi u/ml ortanca (min-maks)	15,6 (4,5-617,0)
Hemoglobin seviyesi (ort±SS)	
	Preoperatif 12,6±1,5
	Postoperatif 10,6±1,5
Eritrosit süspansiyon replasmanı n(%)	
	Preoperatif 6 (3,0)
	Postoperatif 34 (17,0)
Operasyon süresi (dakika) (ort±SS)	190,8±72,8

Ort:ortalama, SS:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum, n:sayı, %:yüzde, kg:kilogram, m:metre, CA:kanser antijeni

Hastaların komorbiditelerini incelediğimizde 17 (%8,5) DM, 53 (%26,5) HT görülürken, 49 (%24,5) hastada DM ve HT birlikteliği izlendi. Hastalar arasında 28 (%14) kişide DM ve HT eşlik etmeyen diğer komorbiditeler bulunurken, 53 (%26,5) kişide hiçbir komorbidite yoktu (Tablo 10).

Tablo 10: Vakaların komorbid hastalıkları

Komorbidite	n (%)
Yok	53 (26,5)
DM	17 (8,5)
HT	53 (26,5)
DM + HT	49 (24,5)
Diğer	28 (14)
Toplam	200 (100)

n:sayı, %:yüzde, HT:hipertansiyon, DM:diyabetes mellitus

Tablo 11: Endometrial örnekleme sonuçları

Parametreler	n (%)
Atipili endometrial glandüler hiperplazi	50 (25,0)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 1	69 (34,5)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 2	57 (28,5)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 3	3 (1,5)
Endometrial biyopsi yapılmamış	10 (5,0)
Malign mikst müllerien endometrial tümör	1 (0,5)
Malignite negatif	3 (1,5)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + berrak hücreli karsinom + seröz karsinom)	1 (0,5)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + berrak hücreli karsinom)	1 (0,5)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + seröz karsinom)	4 (2,0)
Mikst tip karsinom (karsinosarkom)	1 (0,5)
Toplam	200 (100,0)

n:sayı, %:yüzde

Çalışmaya alınan olguların endometrial örnekleme sonuçları değerlendirildiğinde; 50 olguda (%25) atipili endometrial glandüler hiperplazi, 69 olguda (%34,5) FİGO grade 1 endometrioid adenokarsinom, 57 olguda (%28,5) FİGO

grade 2 endometrioid adenokarsinom, 3 olguda (%1,5) FİGO grade 3 endometrioid adenokarsinom, 1 olguda (%0,5) malign mikst müllerian endometrial tümör saptanmıştır. Ayrıca 3 olguda (%1,5) malignite saptanmamış, 1 olguda (%0,5) mikst tip karsinom (endometrioid + berrak hücreli + seröz komponent), 1 olguda (%0,5) mikst tip karsinom (endometrioid + berrak hücreli komponent), 4 olguda (%2,0) mikst tip karsinom (endometrioid + seröz komponent) ve 1 olguda (%0,5) karsinosarkom (mikst tip karsinom) tanısı konulmuştur (Tablo 11).

Çalışmaya dahil edilen hastaların MRG bulgularına göre değerlendirilmesinde; 121 (%60,5) hastada myometrial invazyon derinliği %50'nin altındayken, 56 (%28,0) hastada %50 veya daha fazla invazyon vardı. Eksternal iliak lenf nodu tutulumu için, sağ tarafta, 185 hastada (%92,5) lenf nodu tutulumu görülmedi, 15 hastada (%7,5) LAP tespit edildi. Sol tarafta, 185 hastada (%92,5) lenf nodu tutulumu görülmedi, 15 hastada (%7,5) LAP tespit edildi. Obturator lenf nodu tutulumu için, sağ tarafta 196 hastada (%98,0) lenf nodu tutulumu izlenmedi, 4 hastada (%2) LAP tespit edildi. Sol tarafta, 197 hastada (%98,5) LAP görülmedi, 3 hastada (%1,5) LAP izlendi. Hastalarımızın MRG bulgularında para-aortik lenfadenopati gözlenmedi. (Tablo 12).

Tablo 12: Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

Parametreler		n (%)
Myometrial invazyon	yok	23 (11,5)
	<50	121 (60,5)
	≥50	56 (28,0)
Eksternal iliak LN tutulumu		
Sağ	izlenmedi	185 (92,5)
	LAP izlendi	15 (7,5)
Sol	izlenmedi	185 (92,5)
	LAP izlendi	15 (7,5)
Obturator LN tutulumu		
Sağ	izlenmedi	196 (98,0)
	LAP izlendi	4 (2,0)
Sol	izlenmedi	197 (98,5)
	LAP izlendi	3 (1,5)
Paraaortik LN tutulumu	izlenmedi	200 (100,0)
	LAP izlendi	0 (0,0)

N:sayı, %:yüzde, LN:lenf nodu, LAP:lenfadenopati

Çalışmaya dahil edilen hastalar, uygulanan operasyon tipine göre değerlendirildiğinde; 104 hastaya (%52,0) laparoskopik, 91 hastaya (%45,5) laparotomi ve 5 hastaya (%2,5) robotik cerrahi uygulanmıştır. Bu bulgular, laparoskopik cerrahinin daha yaygın olarak tercih edildiğini, robotik cerrahinin ise daha sınırlı kullanıldığını göstermektedir (Tablo 13). Ayrıca laparoskopik, laparotomik ve robotik cerrahiye göre sırasıyla operasyon süreleri $195,9 \pm 78,0$, $184,7 \pm 67,5$, $192,0 \pm 45,4$ (dakika) (ort $\pm$ SS) olarak hesaplandı (p 0,316). Aynı şekilde cerrahi tipine göre YBÜ’de kalma yüzdeleri sırasıyla % 20,9, % 41,8, % 0,0 olarak hesaplandı (p 0,003). Dahil ettiğimiz hastalardan robotik cerrahi yapılan 5 hastanın hiçbirinde YBÜ ihtiyacı olmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Operasyon tipleri, süreleri ve yoğun bakım ihtiyacı

Operasyon tipi	N (%)
Laparoskopik	104 (52,0)
Histerektomi+ BSO	100 (50,0)
Histerektomi + BS	3 (1,5)
Histerektomi + USO	1 (0,5)
Laparotomik	91 (45,5)
Histerektomi + BSO	85 (42,5)
Histerektomi + USO	5 (2,5)
Histerektomi + BS	1 (0,5)
Robotik	5 (2,5)
Histerektomi + BSO	5 (2,5)
Cerrahi tipine göre operasyon süreleri (dakika)	(ort $\pm$ SS)
Laparoskopik	202 $\pm$ 81,0
Laparotomik	185 $\pm$ 68
Robotik	192 $\pm$ 45
Cerrahi tipine göre YBÜ ihtiyacı	N (%)
Laparoskopik	19 (20,9)
Laparotomik	38 (41,8)
Robotik	0 (0,0)

N:sayı,%:yüzde, Ort:ortalama, SS:standart sapma, YBÜ:yoğun bakım ünitesi, BSO:bilateral salphingo-ooferektomi, BS:bilateral salphenjektomi, USO:unilateral salphingo-ooferektomi

Çalışmaya dahil edilen hastalar intraoperatif frozen kesit sonuçlarına göre değerlendirildiğinde; 60 hastada (%30,0) endometrioid adenokarsinom (Grade

belirtilmeyen hastalar), 44 hastada (%22,0) FİGO Grade 2 endometrioid adenokarsinom, 42 hastada (%21,0) FİGO Grade 1 endometrioid adenokarsinom saptanmıştır. Otuz bir hastada (%15,5) belirgin tümöral oluşum izlenmezken, 10 hastada (%5,0) FİGO Grade 3 endometrioid adenokarsinom ve 9 hastada (%4,5) atipili endometrial glandüler hiperplazi tespit edilmiştir. Ayrıca, 2 hastada (%1,0) seröz karsinom, 1 hastada (%0,5) mikst tip karsinom (endometrioid + berrak hücreli komponent) ve 1 hastada (%0,5) mikst tip karsinom (endometrioid + seröz komponent) saptanmıştır.

Hastaların frozen patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından incelendiğinde, % 25,0'inde (50 hasta) myometrial invazyon izlenmezken, % 50,5'inde (101 hasta) myometrial invazyon derinliği %50'nin altında ve geri kalan % 24,5'inde (49 hasta) ise invazyon derinliği %50 veya üzerinde bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14: İntraoperatif frozen bulguları

Parametreler	n (%)
Endometrioid adenokarsinom (grade belirtilmeyen)	60 (30,0)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 2	44 (22,0)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 1	42 (21,0)
Belirgin tümöral oluşum izlenmedi	31 (15,5)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 3	10 (5,0)
Atipili endometrial glandüler hiperplazi	9 (4,5)
Seröz karsinom	2 (1,0)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + berrak hücreli karsinom)	1 (0,5)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + seröz karsinom)	1 (0,5)
Myometrial invazyon	
	izlenmedi 50 (25,0)
	< 50 101 (50,5)
	≥ 50 49 (24,5)
Tümör çapı (mm) ort±SS	43,3±23,7

n:sayı, %:yüzde, Ort:ortalama, SS:standart sapma

Çalışmaya dahil edilen hastalar nihai patoloji bulgularına göre değerlendirildiğinde; en fazla oranda 91 (%45,5) FİGO Grade 2 endometrioid adenokarsinom, 37 hasta (%18,5) FİGO Grade 1 endometrioid adenokarsinom, 30 hasta (%15,0) atipili endometrioid glandüler hiperplazi, 12 hasta (%6,0) FİGO Grade 3 endometrioid adenokarsinom tanısı almıştır. Ayrıca, 9 hasta (%4,5) mikst tip karsinom (endometrioid + seröz komponent), 7 hasta (%3,5) seröz karsinom, 5 hasta (%2,5) mikst tip karsinom (endometrioid + berrak hücreli komponent), 4 hasta (%2,0) endometrioid adenokarsinom (endometrium ve over tutulumu ile), 3 hasta (%1,5) karsinosarkom (mikst tip karsinom) ve 2 hasta (%1,0) berrak hücreli değişiklikler içeren endometrioid adenokarsinom olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların nihai patoloji bulguları

Sonuçlar	n (%)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 2	91 (45,5)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 1	37 (18,5)
Atipili endometrial glandüler hiperplazi	30 (15,0)
Endometrioid adenokarsinom, FİGO grade 3	12 (6,0)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + seröz karsinom)	9 (4,5)
Seröz karsinom	7 (3,5)
Mikst tip karsinom (endometrioid karsinom + berrak hücreli karsinom)	5 (2,5)
Endometrioid adenokarsinom (endometrium+ over tutulum)	4 (2,0)
Mikst tip karsinom (karsinosarkom)	3 (1,5)
Endometrioid adenokarsinom (clear cell değişiklikler)	2 (1,0)

N:sayı, %:yüzde

Çalışmaya dahil edilen hastaların nihai patoloji bulgularına göre değerlendirilmesinde; vakaların %15'inde (30 hasta) myometrial invazyon izlenmemiştir. % 56,5'inde (113 hasta) myometrial invazyon derinliği %50'nin altında ve geri kalan % 28,5'inde (57 hasta) invazyon derinliği %50 veya daha fazla olmuştur. Hastaların % 10,5'inde (21 hasta) servikal stromal tutulum izlendi. Olguların 41'inde (%20,5) LVSI olduğu gözlenmiştir.

Olguların 144'üne sağ eksternal iliak lenf nodu örnekleme yapılmış olup 134 hastada (%67,0) reaktif lenf nodu izlendi, 4 hastada (%2,0) mikrometastaz ve 6 hastada (%3,0) makrometastaz tespit edildi. Sol eksternal lenf nodu örnekleme yapılmış olup, 140 hastada (%70,0) reaktif lenf nodu izlendi, 4 hastada (%2,0) mikrometastaz ve 1 hastada (%0,5) makrometastaz tespit edildi. Obturator lenf nodu örnekleme için, sağ tarafta, 142 hastada (%71,0) reaktif lenf nodu, 1 hastada (%0,5) mikrometastaz ve 1 hastada (%0,5) makrometastaz tespit edilirken; sol tarafta, 145 hastada (%72,5) reaktif lenf nodu tespit edildi ancak metastaz izlenmedi. Paraaortik lenf nodu örnekleme yapılan 85 hasta olup, 78 hastada (%39,0) reaktif lenf nodu görüldü, 4 hastada (%2,0) mikrometastaz ve 3 hastada (%1,5) makrometastaz tespit edildi. İzole para aortik lenf nodu metastazı olan 1 hasta tespit edildi. Ayrıca, 23 hastaya (%11,5) ultrastaging için sentinel lenf nodu örnekleme yapılmış olup metastaz tespit edilmemiştir.

Nihai patoloji sonuçlarına göre tümör çapları değerlendirildiğinde, ortalama tümör çapı 'mm' cinsinden $40,5 \pm 24,1$ olarak hesaplandı. Olguların % 20'sinin (40 hasta) tümör çapı 2 cm ve altında izlenirken, % 65,5 (131 hasta) tümör çapı 2 cm üzerinde tespit edildi. 29 hastada (%14,5) belirgin tümöral oluşum izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16: Nihai patoloji myometrial invazyon ve diğer bulgular

Parametreler		n (%)
Myometrial invazyon	yok	30 (15,0)
	<50	113 (56,5)
	≥50	57 (28,5)
Servikal stromal tutulum	yok	179 (89,5)
	var	21 (10,5)
Lenfovasküler invazyon	yok	159 (79,5)
	var	41 (20,5)
Eksternal iliak LAP tutulumu		
Sağ	örneklenme yapılmadı	56 (28,0)
	Tutulum izlenmedi	134 (67,0)
	≤2 mm	4 (2,0)
	>2 mm	6 (3,0)
	Sol örneklenme yapılmadı	55 (27,5)
Sol	Tutulum izlenmedi	140 (70)
	≤2 mm	4 (2,0)
	>2 mm	1 (0,5)
Obturatör LAP tutulumu		
Sağ	örneklenme yapılmadı	56 (28,0)
	Tutulum izlenmedi	142 (71,0)
	≤2 mm	1 (0,5)
	>2 mm	1 (0,5)
	Sol örneklenme yapılmadı	55 (27,5)
Sol	Tutulum izlenmedi	145 (72,5)
	≤2 mm	0 (0,0)
	>2 mm	0 (0,0)
Paraaortik LAP tutulumu		
	örneklenme yapılmadı	115 (57,5)
	Tutulum izlenmedi	78 (39,0)
	≤2 mm	4 (2,0)
	>2 mm	3 (1,5)
Sentinel lenf nodu	örneklenme yapılmadı	177 (88,5)
	Ultrastaging yapıldı	23 (11,5)
	Patolojik tutulum izlenen	0 (0,0)
Tümör çapı (mm) ort±SS		40,5±24,1
	Tümöral oluşum izlenmeyen	29 (14,5)
	≤ 2 cm	40 (20)
	> 2 cm	131 (65,5)

n:sayı, %: yüzde, Ort:ortalama, SS:standart sapma, mm:milimetre, cm:santimetre, LAP:lenfadenopati

Çalışmaya dahil edilen vakaların intraoperatif bulgularına göre değerlendirilmesinde; hastaların 23 (%11,5)'ne sentinel lenf nodu örnekleme, 144 (%72,0)'ne pelvik lenf nodu örnekleme, 85 (%42,5)'ine para-aortik lenf nodu örnekleme yapılmıştır. Omentektomi eklenen 82 (%41,0) hasta mevcuttur. (Tablo 17).

Tablo 17: İntraoperatif lenf nodu diseksiyon bulguları

Parametreler	n (%)
Sentinel lenf nodu diseksiyonu	yapılmadı 177 (88,5)
	yapıldı 23 (11,5)
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	yapılmadı 56 (28,0)
	yapıldı 144 (72,0)
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	yapılmadı 115 (57,5)
	yapıldı 85 (42,5)
Omentektomi	yapılmadı 118 (59,0)
	yapıldı 82 (41,0)

n:sayı, %:yüzde

Hastaların patolojik evrelemelerine göre dağılımı değerlendirildiğinde; en sık rastlanan evre % 44,5 oranıyla evre 1A2 olarak tespit edilmiştir. Diğer evrelerin dağılımı ise şu şekildedir: 28 hastada (%14,0) atipili hiperplazi/EİN, 1 hastada (%0,5) evre 1A1, 1 hastada (%0,5) evre 1A3, 17 hastada (%8,5) evre 1B olarak hesaplandı. Evre 2 izlenen toplam 45 hastanın (%22,5), 4 tanesi (%2,0) evre 2A, 23 (%11,5) evre 2B, 18 hastada (%9,0) evre 2C olduğu görüldü. İleri evre olan hastaların 12'si (%6) evre 3 olarak izlenirken, 7 hasta (%3,5) evre 4 tespit edildi. Detaylı bakacak olursak, 1 hastada (%0,5) evre 3A1, 4 hastada (%2,0) evre 3C1i, 2 hastada (%1,0) evre 3C1ii, 3 hastada (%1,5) evre 3C2i, 2 hastada (%1,0) evre 3C2ii, 4 hastada (%2,0) evre 4A, 1 hastada (%0,5) evre 4B, 2 hastada (%1,0) evre 4C olarak tespit edilmiştir. Evreleme yapılırken FIGO 2023 evrelemesi kullanılmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Vakaların FİGO 2023 evreleme sonuçları

Bulgular	n (%)
Atipili	28 (14,0)
Evre 1	108 (54,0)
A1	1 (0,5)
A2	89 (44,5)
A3	1 (0,5)
B	17 (8,5)
Evre 2	45 (22,5)
A	4 (2,0)
B	23 (11,5)
C	18 (9,0)
Evre 3	12 (6,0)
A1	1 (0,5)
C1i	4 (2,0)
C1ii	2 (1,0)
C2i	3 (1,5)
C2ii	2 (1,0)
Evre 4	7 (3,5)
A	4 (2,0)
B	1 (0,5)
C	2 (1,0)

N:sayı, %:yüzde

Myometrial invazyonun derinliği, MRG bulgularının nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılması sonucunda; duyarlılık % 70,18, özgülük % 85,84, PPD % 71,43 ve NPD % 85,09 olarak hesaplanmıştır. MRG bulguları ile nihai patoloji inceleme arasında, tümörün myometrial invazyon derecesine ilişkin anlamlı ve orta düzeyde bir uyum saptanmıştır ($p<0.001$).

Benzer şekilde, frozen bulgularının myometrial invazyon derinliği açısından nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırılmasında; duyarlılık % 71,93, özgülük % 91,40, PPD % 83,67 ve NPD % 84,16 olarak bulunmuştur. Frozen kesit bulguları ile nihai patoloji bulguları arasında da myometrial invazyon derecesi bakımından anlamlı-orta düzeyde uyum gözlenmiştir ($p<0.001$).

Ayrıca, MRG ile değeriendirilen sağ ve sol eksternal lenf nodu bulgularıyla nihai patoloji sağ ve sol eksternal iliak lenf nodu tutulum bulguları karşılaştırılmasında anlamlı bir uyum izlenmemiştir ($p>0.05$). Obturator lenf nodları ve paraaortik lenf nodları sonuçlarında gerçek pozitiflik hiç görölmemesi nedeniyle hesaplamaya dahil edilmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19: MRG ve frozen patoloji sensitivite, spesifite verileri

	Duyarlılık	Özgölük	PPD	NPD	Kappa	P
MRG myometrial invazyon	% 70,18	% 85,84	% 71,43	% 85,09	0.644	0.001
Frozen patoloji myometrial invazyon	% 71,93	% 91,40	% 83,67	% 84,16	0,638	0.001
MRG sağ eksternal iliak lenf nodu	% 20,0	% 91,79	% 15,38	% 93,89	0,104	0,209
MRG sol eksternal iliak lenf nodu	% 0,0	% 90,71	% 0,0	% 96,21	-0,052	0,475

PPD;Pozitif prediktif değeri, NPD:Negatif prediktif değeri;

5. TARTIŞMA

Endometrial kanser, gelişmiş ülkelerde en sık görülen malign jinekolojik neoplazilerden biri olarak öne çıkmaktadır. Mevcut tarama olanakları ve hasta farkındalığındaki artış, hastalığın erken evrede saptanmasına ve buna bağlı olarak genel sağkalım oranlarının yükselmesine katkı sağlamaktadır. Hastalığın prognozunu etkileyen başlıca faktörler arasında histolojik tümör tipi, tümör derecesi, myometrial invazyon derinliği ve lenf nodu metastazlarının varlığı yer almaktadır (169).

Cerrahi öncesi evreleme sürecinde myometrial invazyon derinliği, servikal yayılım ve tümör derecesinin değerlendirilmesinde MRG en etkili görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, lenf nodu metastazlarının belirlenmesindeki tanısal doğruluğu konusunda görüş birliği henüz sağlanamamıştır (7).

Bu çalışmada, tersiyer bir merkezde endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş kadınlarda preoperatif MRG, frozen ve nihai patoloji sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamızın temel amacı preoperatif MRG ile intraoperatif frozen sonuçlarını nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırarak MRG ve frozen patoloji yöntemlerinin myometrial invazyon derinliğini öngörmedeki sensitivite ve spesifitelerini değerlendirmektir. Ayrıca MRG pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumları ile nihai patoloji lenf nodu tutulumları karşılaştırarak MRG'nin lenf nodu üzerindeki özgüllük ve duyarlılığı da belirtilmiştir.

Endometrium kanseri çoğunlukla perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda ortaya çıkar. Endometrium kanseri olan bireylerin %90'dan fazlası tanı anında 50 yaş üzerinde olduğu gözlenmiştir (170). Bunun yanında, 40 yaşın altındaki hastalar tüm vakaların yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (171). Dizayn ettiğimiz çalışmaya dahil edilen 200 hastanın ortalama yaş aralığı $58,5 \pm 10,0$ olup literatürle uyumlu olduğu görüldü. En yaşlı hastamız 89 yaşında iken en genci 32 yaşındadır.

Obezite, endometrium kanseri açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (34). Küresel ölçekte değerlendirildiğinde, bu kansere yakalanan bireylerin yaklaşık üçte biri aşırı kilolu ya da obez kategorisindedir (35,36). Yapılan

bir meta-analiz sonucuna göre, VKİ’de her 5 kg/m²’lik artış, endometrium kanserine yakalanma riskini yaklaşık 1,59 kat artırmaktadır (35,36). Yaptığımız çalışmada hastaların ortalama VKİ 33,2 ± 6,7 kg/m² olarak hesaplandı.

Yapılan araştırmalar, DM’li kadınların endometrium kanserine yakalanma olasılığının, DM’si olmayanlara göre 2 ila 3 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (14). Özellikle Tip II DM’nin, genellikle obeziteyle birlikte görülmesi, obezitenin bu riski daha da artırabileceğini düşündürmektedir (16). Ayrıca, HT ve DM’si olan bireylerde endometrium kanseri gelişme riskinin arttığı da çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (56,57). Ancak, HT’nin bu kanser türü üzerindeki etkisinin doğrudan mı yoksa obeziteyle etkileşimi yoluyla mı gerçekleştiği konusu henüz netlik kazanmamıştır ve bu konuda farklı yaklaşımlar mevcuttur (30).

Saltzman BS. ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları bir vaka-kontrol çalışmasında (1.303 vaka ve 1.779 kontrol) DM öyküsü, hipertansif kadınlarda endometrial kanser riskinin iki kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak hipertansif olmayan kadınlarda herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (172).

Habeshian TS. ve arkadaşlarının 2024 yılında yayınladıkları 29 çalışmadan 15.631 endometrial kanser vakası dahil edilen bir meta analizde HT, bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak endometrial kanser riskiyle ilişkilidir. Gelecekteki araştırmalar, bu ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalara odaklanmalıdır (173).

Bizim çalışmamızda %8,5 oranında DM, %26,5 oranında HT, %24,5 oranında DM ve HT birlikteliği görülmüştür. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar arasında DM ve HT sıklığının literatürle benzer olduğu görüldü.

Endometrium kanseri, klinik özellikleri, sıklığı ve patofizyolojik özelliklerine göre çeşitli histolojik alt tiplere ayrılmaktadır. Bu alt tipler arasında endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, mikst karsinom, dediferansiye ya da undiferansiye karsinom ve karsinosarkom yer alır (62). En sık rastlanan histolojik alt tip, vakaların %75’inden fazlasını oluşturan endometrioid karsinomdur (90). Seröz karsinom ise yaklaşık %10 oranıyla ikinci sıklıkta görülürken, berrak hücreli karsinom %5’in altında bir orana sahiptir (99). Mikst karsinomlar, genellikle endometrioid ve yüksek dereceli nonendometrioid komponentlerin (çoğunlukla seröz, nadiren berrak

hücreli) bir arada bulunmasıyla karakterizedir ve tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %1–2'sini oluşturur (104,105). Çalışmamızda 200 hastamızın kanser tipi değerlendirmeye alındığında endometrioid karsinom %70 den fazlasını oluşturmaktadır ve literatürle benzerlik göstermektedir. Seröz karsinom olan hastalarımız % 3,5, mikst tip karsinom % 7, karsinosarkom %1.5 oranında görülmüştür. Çalışmamızda mikst tip karsinom hastalarının literatürden fazla görülmesinin sebebini, hastanemizin tersiyer merkez olmasına bağladık.

Endometrium kanserinde tümörün histolojik tipi dışında evresi, grade'i, myometrial invazyon oranı, servikal stromal tutulum olması, LVSI varlığı, tümör çapı ve lenf nodu metastazı önemli prognostik faktörlerdendir (174). Endometrium kanserinin büyük bir kısmı erken evrede tanı alır (175). Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların evreleri değerlendirildiğinde en fazla orana sahip olan popülasyon evre 1 (% 54), bu hastaların da %44,5 oranında evre 1A2 oldukları görüldü. Evre 2 (% 22,5), evre 3 (% 6), evre 4 (% 3,5) oranında görülürken atipili hiperplazi/ EİN sonucu alan hastalarımız %14 olarak görüldü. Sonuçlarımızın büyük çoğunluğu erken evre tanı almış olup literatürle uyumlu görüldü.

Histolojik ve nükleer grade düzeylerindeki artış, myometrial invazyonun derinliğiyle birlikte uterus dışına yayılma olasılığını da artırmaktadır (2). Çalışmamızda grade belirtilmeksizin toplam endometrioid karsinom %72 oranında görülmüştür. Grade 1 endometrioid karsinom 37 hasta (% 18,5), grade 2 olan 91 hasta (% 45,5) ve grade 3 saptanan 12 hasta (% 6) oranında görüldü. Hastalarımızdan 4 tanesinde endometriumda endometrioid karsinom ile birlikte over tutulumu izlendi. Bu hastaların dördünün de FİGO 2023 evreleme sistemine göre evre 4 yani tanı anında ileri evre oldukları görüldü.

Prognostik faktörler arasında yer alan FİGO 2023 evreleme sisteminde yer alan servikal stromal invazyon ekstrauterin yayılım, lenf nodu metastazı ve nüks riskinde artışla ilişkilidir (159). Çalışmamıza dahil edilen hastaların nihai patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 21 hastada (% 10,5) servikal stromal tutulum olduğu izlendi. Bu durum tek başına hastanın evresini yükseltmektedir.

Peters EEM. ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları çalışmada ≥ 4 damarda LVSI varlığında 5 yıllık takipte pelvik lenf nodu terarlama riskinde anlamlı artış tespit ettiler (176). Lenfovasküler invazyon tek başına önemli bir prognostik faktör olup bizim çalışmamızda 41 hasta (%20.5) tespit edilmiştir.

53.276 hastanın dahil edildiği kapsamlı bir meta-analizde, tümör çapının 20 mm'yi geçmesinin; derin myometrial invazyon, lenfovasküler yayılım, lenf nodu metastazı, hastalığın tekrarlama riski ve genel sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik belirteç olarak anlamlı rol oynadığı ortaya konmuştur (162).

Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın tümör boyutları değerlendirildiğinde belirgin tümöral oluşum izlenmeyen 29 (%14,5), 2 cm ve altı 40 (%20) görülürken 2 cm üzerinde tümör olan hasta sayısı 131 (%65,5) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki tüm dahil edilen hastaların ortalama tümör çapı $40,5 \pm 24,1$ olarak bulundu.

Daha önce de ifade edildiği gibi myometrial invazyon derinliğinin artması lenf nodu metastazı, ekstrauterin yayılım riskini anlamlı düzeyde artıran önemli bir prognostik faktördür (3). 2017 yılında Karalok A. ve arkadaşları tarafından 368 kişinin dahil edildiği bir çalışmada ortalama tümör çapı 4,1 cm olarak kaydedilmiştir. 14 hastada (%3,8) myometrial invazyon yoktu, buna karşın 168 hastada (%45,7) %50'den az myometrial invazyon vardı ve 186 hastada (%50,5) myometrial invazyon derinliği %50 veya daha fazlaydı. Elli beş hastada (%14,9) lenf nodu metastazı vardı. Bunlardan 25'inde (%6,8) sadece pelvik lenf nodu metastazı görülürken, 22'sinde (%6,0) hem pelvik hem de para aortik lenf nodu metastazı vardı. İzole para-aortik lenf nodu tutulumu 8 hastada (%2,2) tespit edildi. Yine aynı çalışmada myometrial invazyonu olmayan hastalarda lenf nodu metastazı saptanmazken, yüzeysel myometrial invazyonu olan hastaların %7,7'sinde ve derin myometrial invazyonu olan hastaların %22,6'sında nodal yayılım gözlendi ($P < 0,0001$) (177).

Bizim çalışmamızın nihai patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 113 hastada (% 56,5) myometrial invazyon % 50 nin altında izlenirken, 57 hastada (% 28,5) myometrial invazyon oranı % 50 ve üzeri tespit edildi. 30 hastamızda (% 15) myometrial invazyon izlenmedi. Bir diğer prognostik faktör olan lenf nodu metastazı

sonuçlarımıza bakacak olursak eksternal iliak lenf nodu metastazı görülen hasta sayımız 10 (% 5), obturator lenf nodu metastazı görülen hasta 2 (% 1), para-aortik lenf nodu metastazı olan hasta sayısı 7 (% 3,5) olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımızın literatürle benzer oranlarda olduğu görüldü.

Nasioudis D. ve arkadaşlarının 2019 yılında 14398 hasta ile yaptıkları bir meta-analize göre hastaların çoğu endometrioid histolojiye (%79,8) ve evre IA hastalığa (%68,8) sahipti. İzole para aortik lenf nodu metastazının genel oranı %1,6'ydı. İkili lojistik regresyona göre LVSI varlığı izole para-aortik lenf nodu metastazının varlığıyla ilişkiliydi. Evre I endometrial kanserli hastalarda, yüksek risk özelliklerine sahip olsa bile, pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın izole para-aortik görülmesi oldukça nadirdir (178).

Sarı ME. ve arkadaşlarının 2017 yılında 641 hastayı dahil ettikleri çalışmada LVSI varlığı ve pelvik lenf nodu metastazı, endometrial kanserli kadınlarda para-aortik lenf nodu tutulumu için bağımsız risk faktörleri olarak görüldü. LVSI, endometrium kanseri evreleme cerrahisinde frozen patoloji analizi sırasında rutin parametre olarak düşünülebilir (179).

Bizim çalışmamızda para-aortik lenf nodu örnekleme yapılan 85 hastadan 7'sinde (%3,5) metastaz olduğu ve bu hastalardan 6 tanesine pelvik lenf nodu metastazı ve LVSI eşlik ettiği görüldü. 1 hastamızda izole para-aortik lenf nodu metastazı (pelvik lenf nodu metastazı ve LVSI izlenmeyen) olduğu görüldü. Bu sonuçlar yukarıda tanımlanan iki ayrı çalışmaya da bakıldığında literatürle uyumlu olarak izlendi.

Kliniğimizde, tümörün klinik evresi, uterusun boyutu ve hastanın litotomi pozisyonunu tolere etmesine engel oluşturacak ek kronik hastalıklarının bulunmaması durumunda, cerrahi müdahale endoskopik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Literatürde, Gynecologic Oncology Group tarafından yürütülen LAP2 adlı randomize kontrollü çalışmada, klinik evre I-IIA arasında yer alan 1696 hasta laparoskopi, 920 hasta ise laparotomi gruplarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada, intraoperatif komplikasyon oranlarının her iki grupta benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak laparoskopi grubunda operasyon süresi daha uzun olmakla birlikte (ortalama 204

dakika vs. 130 dakika), postoperatif komplikasyon oranı daha düşük bulunmuştur (%14'e karşı %21) (180).

Bizim çalışmamız değerlendirildiğinde operasyon şekilleri açısından laparotomik, laparoskopik ve robotik cerrahi olmak üzere hastaları üç ayrı grupta inceledik. Sırasıyla laparoskopik, laparatomik ve robotik cerrahi olan hasta sayıları 104 (% 52), 91(% 45.5) ve 5 (% 2,5) olarak hesaplandı. Kliniğimizde cerrahi tipine göre operasyon süreleri (dakika) karşılaştırıldığında sırasıyla 202±81, 185±68 ve 192±45 olarak bulundu ve birbirine benzer sonuçlar elde edildi. Operasyon süresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Operasyon şekillerine hastaların operasyon sonrası YBÜ ihtiyacı oranına baktığımızda laparoskopik cerrahi olan hastalarda YBÜ ihtiyacı % 20,9 olurken laparotomik cerrahi geçiren hastalarda bu oran % 41,8 olarak hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Literatürde, kontrastlı pelvik MRG'nin; USG, BT ve kontrastsız pelvik MRG'ye kıyasla klinik evrelemede daha yüksek doğruluk sağladığı ortaya konmuştur. Ayrıca, intraoperatif dönemde uygulanan frozen inceleme, evreleme cerrahisinde önemli katkılar sunarak cerrahi kararların yönlendirilmesinde etkili olmaktadır (181).

Yürüttüğümüz çalışmada preoperatif MRG ve intraoperatif frozen patoloji ile saptanan myometrial invazyon derinliğini, nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırdık. Yaptığımız analiz sonucunda frozen patolojinin myometrial invazyon derinliğini belirlemede duyarlılık %71,93, özgüllük %91,40, PPD %83,67 ve NPD %84,16 olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Literatürde, intraoperatif frozen patoloji sonuçlarımızla benzer olan yayınlar mevcuttur. Öztürk E. ve arkadaşları (ark.) tarafından 220 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada duyarlılık %86, özgüllük %94 olarak rapor edilmiştir (182). Savelli L. ve ark. (2012) frozen kesitin myometrial invazyonu değerlendirmede %92 duyarlılık, %92 özgüllük sağladığını, PPD ve NPD'nin sırasıyla %89 ve %94 olduğunu bildirmiştir (183).

Mandato VD. ve arkadaşları 2020 yılında yürüttükleri 352 kişiyi kapsayan çalışmada, frozen kesitin özellikle düşük riskli hastalarda oldukça güvenilir olduğunu, ancak yüksek risk grubunda doğruluğun azaldığını belirtmiştir (184). Bizim

çalışmamızda da frozen kesitin yüksek özgüllüğü (%91,4) özellikle derin invazyon göstermeyen olguları dışlamada daha başarılı olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, MRG'nin derin myometrial invazyonu tespit etme duyarlılığı %70,18, özgüllüğü %85,84, PPD %71,43 ve NPD %85,09 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur.

Örneğin, Andreano A. ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde, DW ve DCE MRG'nin derin myometrial invazyonu tespit etmede duyarlılık ve özgüllük açısından benzer performans gösterdiği, her iki yöntemin de duyarlılığının %86 olduğu bildirilmiştir (185).

Kaneda S. ve ark. (2011) çalışmasında MRG'nin derin myometrial invazyonu belirlemede duyarlılığı %85, özgüllüğü %89 olarak belirtilmiştir (186).

Wu LM. ve ark. (2013) ise T2 ağırlıklı ve kontrastlı MRG ile yapılan prospektif çalışmaların analizinde PPD ve NPD oranlarını sırasıyla %81 ve %86 olarak bildirmiştir (186).

Iitsuka C. ve arkadaşlarının 2021'de 194 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, vakaların %27,3'ünde (n=53) derin myometrial invazyon ($\geq$ %50) saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme ile frozen kesit sonuçları arasında %82 oranında toplam uyum olduğu, kappa değerinin orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. Derin invazyonun öngörülmesinde frozen kesitin tanı gücü 0,66 (95% GA: 0,52–0,78) iken, MRG için bu değer 0,77 (95% GA: 0,63–0,87) olarak bulunmuş; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,21$). Bununla birlikte, frozen kesitin özgüllüğü (%98) MRG'ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%88; $p = 0,001$). Genel tanı doğruluğu frozen kesitte %89, MRG'de %85 olarak raporlanmış olup, aradaki fark anlamlı değildir (187). Bulgularımız bu çalışmayla örtüşmektedir; ilgili çalışmada da her iki yöntem arasında benzer düzeyde uyum saptanmış, MRG'nin tanısal doğruluğu frozen kesite göre daha düşük bulunmuş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Bizim çalışmamızda da frozen kesit yöntemi, MRG'ye kıyasla hem duyarlılık hem de özgüllük açısından daha yüksek değerler sunmuştur. Bu da intraoperatif değerlendirmelerin, özellikle cerrahi kararların yönlendirilmesinde önemli katkılar sunduğunu göstermektedir.

Lenf nodu metastazı açısından değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda MRG ile sağ eksternal iliak lenf nodu tutulumunda duyarlılık yalnızca %20,0 iken, özgüllük %91,79, PPD %15,38 ve NPD %93,89 olarak bulunmuştur. Kappa değerinin düşük olması (0,104) ve anlamlılık düzeyine ulaşmaması ($p > 0.05$), MRG'nin pelvik lenf nodu metastazlarını öngörmedeki sınırlı başarısını ortaya koymaktadır. Literatürde de MRG'nin lenf nodu metastazı tespit etmede çalışmamızla benzer sonuçlar mevcuttur.

Antonsen SL. ve arkadaşlarının 2013 yılında gerçekleştirdikleri çok merkezli prospektif karşılaştırmalı bir çalışmada, MRG'nin lenf nodu metastazlarını saptamadaki performansı değerlendirilmiş; bu çalışmada sensitivite %59, spesifite %93, PPD %40 ve NPD %97 olarak bulunmuştur (188).

Teng F. ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada ise, kontrastlı MRG kullanılarak pelvik lenf nodu metastazı değerlendirilmiş; bu bağlamda sensitivite %45, spesifite %91,2, PPD %40,9 ve NPD %92,4 olarak bildirilmiştir (189).

Bi Q Chen ve arkadaşlarının 2020 yılında yürüttükleri kapsamlı bir meta-analizde ise, pelvik lenf nodu metastazı için MRG'nin sensitivitesi %65, spesifitesi %95, PPD'si %11,07 ve NPD'si %45 olarak hesaplanmıştır (190).

Bús D. ve arkadaşlarının 2021 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, MRG'nin lenf nodu metastazlarını tespit etmedeki tanısal performansı değerlendirilmiş; duyarlılık %28,6, özgüllük %82, negatif öngörü değeri %93,6 ve pozitif öngörü değeri %11,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, hiperplastik ve metastatik lenf nodlarının MRG ile ayırt edilmesinin güç olduğunu ortaya koymakta; dolayısıyla bu görüntüleme yönteminin yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceğini göstermektedir (191).

Ryoo UN. ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, MRG'nin duyarlılığı %50,0, özgüllüğü %96,6 ve doğruluğu %93,0 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, MRG'nin lenf nodu metastazını tespit etmede yüksek özgüllüğe sahip olduğunu, ancak duyarlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir (192).

Yürüttüğümüz çalışmanın bulguları, hem preoperatif MRG hem de intraoperatif frozen kesitin myometrial invazyonun değerlendirilmesinde anlamlı katkılar sunduğunu; ancak lenf nodu metastazlarının tespitinde MRG'nin sınırlı duyarlılığı nedeniyle dikkatli yorumlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle düşük riskli endometrium kanseri olgularında, frozen kesitin intraoperatif karar sürecine katkı sağlayabileceği; ancak lenfadenektomi kararında tek başına MRG bulgularına güvenmenin yanıltıcı olabileceği kanaatine varılmıştır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, endometrial malignite tanılı olgularda myometrial invazyon derinliğinin saptanmasında hem MRG hem de intraoperatif frozen kesit inceleme yöntemlerinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bulgularımız, her iki yöntemin de tanı sürecinde tamamlayıcı nitelikte olduğunu ortaya koymuştur. MRG, non-invaziv bir yaklaşım sunması ve operasyon öncesi planlamaya katkı sağlaması açısından değerli olmakla birlikte, özellikle lenf nodu metastazlarının saptanmasında yetersiz kalmıştır. Bu durum, pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumlarının belirlenmesinde MRG'nin tek başına yeterli olmadığını ve ek tanı yöntemlerine ya da pelvik ve para-aortik LND'nin profilaktik olarak yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Intraoperatif frozen inceleme ise, cerrahi sırasında myometrial invazyonun hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımakta ve operasyonun kapsamının belirlenmesinde cerraha doğrudan rehberlik etmektedir. Bu yönüyle, frozen patoloji incelemesi endometrial kanserli olgularda cerrahi evrelemenin tamamlanması hususunda halen bize yön göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız MRG ve frozen kesit incelemesinin birlikte kullanımının tanısal doğruluk açısından önemli katkılar sağladığını, ancak lenf nodu değerlendirmesinde MRG'nin sınırlı duyarlılığı nedeniyle ilave tanı ve evreleme yöntemlerine gereksinim duyulduğunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Holland CM, Kitchener HCJ. The modern management of endometrial cancer. 2007;1:103-19.
3. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. Obstetrics and gynecology. 1996;88(3):394-8.
4. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? American journal of obstetrics and gynecology. 2000;182(6):1506-19.
5. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. Journal of computer assisted tomography. 2009;33(4):601-8.
6. Yan BC, Xiao ML, Li Y, Wei Qiang J. The diagnostic performance of ADC value for tumor grade, deep myometrial invasion and lymphovascular space invasion in endometrial cancer: a meta-analysis. Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987). 2019;284185119841988.
7. Haldorsen IS, Salvesen HB. Staging of endometrial carcinomas with MRI using traditional and novel MRI techniques. Clinical radiology. 2012;67(1):2-12.
8. Kumar S, Medeiros F, Dowdy SC, Keeney GL, Bakkum-Gamez JN, Podratz KC, et al. A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2012;127(3):525-31.
9. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. The Lancet Oncology. 2017;18(3):384-92.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
11. Kasius JC, Pijnenborg JMA, Lindemann K, Forsse D, van Zwol J, Kristensen GB, et al. Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. Cancers. 2021;13(22).
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(1):5-29.
13. Cass IJO-G. ACOG Guidelines at a Glance: Endometrial Cancer. 2015.

14. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(2 Pt 1):383-97.
15. Seebacher V, Schmid M, Polteraue S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC cancer*. 2009;9:460.
16. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri AM, Smith JR, Ghaem-Maghamsi S. Endometrial cancer. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d3954.
17. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(4):1006-26.
18. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2004;444(3):213-23.
19. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2021;7(1):88.
20. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(9):860-77.
21. Gordhandas S, Zammarrelli WA, Rios-Doria EV, Green AK, Makker V. Current Evidence-Based Systemic Therapy for Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2023;21(2):217-26.
22. Duong LM, Wilson RJ, Ajani UA, Singh SD, Ehemann CR. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999-2006. *Journal of women's health (2002)*. 2011;20(8):1157-63.
23. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13(3):295-308.
24. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(11):1851-6.
25. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2020;69:95-107.
26. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9470):1543-51.
27. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64.

28. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *The British journal of surgery*. 2018;105(9):1098-106.
 29. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2014;20(5):748-58.
 30. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska gynekologie*. 2013;78(5):448-59.
 31. Mundt AJ FSOoECU, 2019;1–13. I.
 32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1371-88.
 33. ACOG. Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No. 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394–7
- Tamoxifen and uterine cancer Committee Opinion No 601 American College of Obstetricians and Gynecologists *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394–7. 2014.
34. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607-18.
 35. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(21):1635-8.
 36. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer epidemiology*. 2013;37(4):374-7.
 37. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(6):518-25.
 38. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4225-30.
 39. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British journal of cancer*. 2008;98(9):1582-5.

40. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, Marzban Z, Ramezani Tehrani F. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *International journal of reproductive biomedicine*. 2022;20(11):893-914.
41. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1180-9.
42. Hacker's B. *Gynecologic Oncology*, 7th ed, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2020. 2020.
43. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1317-25.
44. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2009;16(1):8-13.
45. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *International journal of cancer*. 1999;81(2):214-8.
46. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer research*. 2006;66(15):7810-7.
47. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 2005;129(2):415-21.
48. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jønsson L, Eriksen PS, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):23-9.
49. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *Journal of medical genetics*. 2011;48(8):505-12.
50. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(1):89-98.
51. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA oncology*. 2016;2(11):1434-40.

52. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, Gronwald J, Lynch HT, Moller P, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecologic oncology*. 2013;130(1):127-31.
53. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecologic oncology*. 2007;104(1):7-10.
54. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, Ekbom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(23):1797-800.
55. Ruterbusch JJ, Ali-Fehmi R, Olson SH, Sealy-Jefferson S, Rybicki BA, Hensley-Alford S, et al. The influence of comorbid conditions on racial disparities in endometrial cancer survival. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(6):627.e1-9.
56. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *International journal of cancer*. 2003;104(6):669-76.
57. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-74.
58. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, 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 : CCC*. 2000;11(2):185-92.
59. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
60. https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification?search=Endometrial%20cancer%3A%20Pathology%20and%20classification&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
61. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(6):907-13.
62. WHO. 1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours*, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4. 2020.
63. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(1):12-39.

64. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, Mollo A, Guida M, Insabato L, et al. TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathology oncology research : POR*. 2020;26(4):2067-73.
65. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):402.
66. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, Chiu D, Yang W, Senz J, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(12):2865-73.
67. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, Duggan MA, Nelson GS, Lee CH, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecologic oncology*. 2014;134(1):15-9.
68. Stasenکو M, Tunnage I, Ashley CW, Rubinstein MM, Latham AJ, Da Cruz Paula A, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2020;156(1):194-202.
69. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021;127(14):2409-22.
70. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10333):1412-28.
71. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecologic oncology*. 2015;137(2):306-10.
72. Vermij L, Jobsen JJ, León-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *British journal of cancer*. 2023;128(7):1360-8.
73. Jamieson A, Huvila J, Chiu D, Thompson EF, Scott S, Salvador S, et al. Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2023;36(4):100085.
74. Chacon E, Boria F, Lyer RR, Fanfani F, Malzoni M, Bretová P, et al. SENECA study: staging endometrial cancer based on molecular classification. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2024;34(9):1313-21.

75. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Leung S, Lum A, Morin C, et al. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases. *Gynecologic oncology*. 2022;165(2):376-84.
76. Jamieson A, Huvila J, Leung S, Chiu D, Thompson EF, Lum A, et al. Molecular subtype stratified outcomes according to adjuvant therapy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2023;170:282-9.
77. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3388-97.
78. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2020;26(15):3928-35.
79. Ashley CW, Da Cruz Paula A, Kumar R, Mandelker D, Pei X, Riaz N, et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecologic oncology*. 2019;152(1):11-9.
80. Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni GF, et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020;301(5):1117-25.
81. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJBspotfgt. Endometrial carcinoma. 2011;257:394-452.
82. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(2):135-6.
83. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007;26(2):103-14.
84. Zhao F, Dong D, Du H, Guo Y, Su X, Wang Z, et al. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2022;221:106906.
85. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16(12):4971-5.

86. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *American journal of epidemiology*. 2008;168(6):563-70; discussion 71-6.
87. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2022;140(6):1061-75.
88. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010;27(4):274-86.
89. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-78.
90. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-s113.
91. Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2004;23(2):129-37.
92. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. *Gynecologic oncology*. 2012;124(1):15-20.
93. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(5):561-8.
94. Mori T, Kato H, Kawaguchi M, Hatano Y, Ishihara T, Noda Y, et al. A comparative analysis of MRI findings in endometrial cancer: differentiation between endometrioid adenocarcinoma, serous carcinoma, and clear cell carcinoma. *European radiology*. 2022;32(6):4128-36.
95. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):221-8.
96. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Human pathology*. 1995;26(11):1268-74.

97. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2044-51.
98. Cannon GM, Geye H, Terakedis BE, Kushner DM, Connor JP, Hartenbach EM, et al. Outcomes following surgery and adjuvant radiation in stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*. 2009;113(2):176-80.
99. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE, Tropé CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer*. 1996;78(8):1740-7.
100. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*. 2006;94(5):642-6.
101. Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, Guida M, Insabato L, Zannoni GF, et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology*. 2020;76(2):336-8.
102. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecologic oncology*. 2020;158(1):3-11.
103. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, Piscuoglio S, Macedo GS, Gatiús S, et al. Massively Parallel Sequencing-Based Clonality Analysis of Synchronous Endometrioid Endometrial and Ovarian Carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(6):djv427.
104. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology*. 2007;39(1):134-8.
105. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(10):1316-21.
106. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2018;178(9):1210-22.
107. Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1986;29(2):440-5.
108. Oehler MK, MacKenzie I, Kehoe S, Rees MC. Assessment of abnormal bleeding in menopausal women: an update. *The journal of the British Menopause Society*. 2003;9(3):117-20, 21.

109. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer*. 2002;96(6):338-43.
110. Goff BA, Goodman A, Muntz HG, Fuller AF, Jr., Nikrui N, Rice LW. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases. *Gynecologic oncology*. 1994;52(2):237-40.
111. Visser NCM, Reijnen C, Massuger L, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(4):803-13.
112. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer*. 1985;56(9):2256-63.
113. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón M, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *International journal of cancer*. 2019;145(12):3194-206.
114. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*. 2016;93(6):468-74.
115. Yayla Abide C, Bostanci Ergen E, Cogendez E, Kilicci C, Uzun F, Ozkaya E, et al. Evaluation of complete blood count parameters to predict endometrial cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(6):e22438.
116. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine*. 2005;50(8):585-90.
117. Silwal S, Yadav SK, Amalraj B, Mandeel M, Krishnamoorthy G. Clear Cell Carcinoma of the Endometrium in a Patient Presenting with Postmenopausal Bleeding but Negative Endometrial Biopsy. *Case reports in oncology*. 2021;14(3):1768-72.
118. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(4):663-70.
119. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *Journal of computer assisted tomography*. 1995;19(5):766-72.
120. Spagnol G, Noventa M, Bonaldo G, Marchetti M, Vitagliano A, Laganà AS, et al. Three-dimensional transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for preoperative staging of deep myometrial and cervical invasion in patients with endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;60(5):604-11.

121. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 1993;81(6):968-75.
122. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-72.
123. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;197:147-55.
124. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(3):313-21.
125. Trimble CL, Method M, Leitaio M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(5):1160-75.
126. Saleh M, Virarkar M, Bhosale P, Elsherif S, Javadi S, Faria SC. Endometrial Cancer, the Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System, and the Role of Imaging. *Journal of computer assisted tomography*. 2020;44(5):714-29.
127. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, Blanco-Lobato P, Basta-Nikolic M, de Llano-Ortega RM, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights into imaging*. 2019;10(1):19.
128. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(3):603-6.
129. Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):692-6.
130. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2001;13(6):850-5.
131. Bonatti M, Pedrinolla B, Cybulski AJ, Lombardo F, Negri G, Messini S, et al. Prediction of histological grade of endometrial cancer by means of MRI. *European journal of radiology*. 2018;103:44-50.
132. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *European radiology*. 2019;29(2):792-805.
133. Boonya-ussadorn T, Choi WH, Hyun J, Kim SH, Chung SK, Yoo Ie R. 18F-FDG PET/CT findings in endometrial cancer patients: the correlation between SUVmax and clinicopathologic features. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2014;97 Suppl 2:S115-22.

134. Budak E, Yanarateş A. The value of PET/CT in determining lymph node metastasis of endometrial cancer. *Ginekologia polska*. 2019;90(10):565-70.
135. Picchio M, Mangili G, Samanes Gajate AM, De Marzi P, Spinapolice EG, Mapelli P, et al. High-grade endometrial cancer: value of [(18)F]FDG PET/CT in preoperative staging. *Nuclear medicine communications*. 2010;31(6):506-12.
136. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2023;162(2):383-94.
137. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
138. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(3):329.e1-.e15.
139. Wang YR, Lu HF, Huo HC, Qu CP, Sun GX, Shao SQ. A network meta-analysis of comparison of operative time and complications of laparoscopy, laparotomy, and laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial carcinoma. *Medicine*. 2018;97(17):e0474.
140. Ma J, Zhou C, Chen J, Chen X. Prognosis and Efficacy of Laparoscopic Surgery on Patients with Endometrial Carcinoma: Systematic Evaluation and Meta-Analysis. *Computational and mathematical methods in medicine*. 2022;2022:9384134.
141. Reijntjes B, van Suijlichem M, Woolderink JM, Bongers MY, Reesink-Peters N, Paulsen L, et al. Recurrence and survival after laparoscopy versus laparotomy without lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: Long-term outcomes of a randomised trial. *Gynecologic oncology*. 2022;164(2):265-70.
142. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, Boccia D, Vetrella M, Verrazzo P, et al. Laparotomic versus robotic surgery in elderly patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2022;157(1):1-10.
143. Li XM, Wang J. [Comparison of robotic surgery with laparoscopy for surgical staging of endometrial cancer: a meta-analysis]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2017;52(3):175-83.
144. Freij MA, Burbos N, Mukhopadhyay D, Lonsdale R, Crocker S, Nieto JJGS. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging. 2009;6:251-3.

145. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* (London, England). 2009;373(9658):125-36.
146. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecologic oncology*. 2017;146(2):405-15.
147. Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;201(5):821-3; author reply 3-4.
148. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, et al. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):294-9.
149. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA surgery*. 2021;156(2):157-64.
150. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):469-76.
151. Rossi EC, Ivanova A, Boggess JF. Robotically assisted fluorescence-guided lymph node mapping with ICG for gynecologic malignancies: a feasibility study. *Gynecologic oncology*. 2012;124(1):78-82.
152. Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM, Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(6):1388-95.
153. Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, Stewart Massad L, Thaker PH, Powell MA, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(1):63-8.
154. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S105-43.

155. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2000;77(1):55-65.
156. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Stieglitz D, Husain A, et al. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(2):216.e1-5.
157. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, Fruchter RG, Gates EJ, Gibbon D, et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecologic oncology*. 1997;65(2):206-12.
158. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecologic oncology*. 2002;87(3):274-80.
159. Solmaz U, Mat E, Dereli M, Turan V, Gungorduk K, Hasdemir P, et al. Lymphovascular space invasion and cervical stromal invasion are independent risk factors for nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2015;55(1):81-6.
160. Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, Michener C, Rose PG. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. *Journal of gynecologic oncology*. 2015;26(3):208-13.
161. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):651-7.
162. Jin X, Shen C, Yang X, Yu Y, Wang J, Che X. Association of Tumor Size With Myometrial Invasion, Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, and Recurrence in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 40 Studies With 53,276 Patients. *Frontiers in oncology*. 2022;12:881850.
163. Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, de Jonge E, Jacomen G, et al. Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;98(2):274-80.
164. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;22(5):905-11.
165. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2002;84(3):437-42.
166. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;80(2):233-8.

167. Quinlivan JA, Petersen RW, Nicklin JL. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(8):798-803.
168. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(6):825-32.
169. Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:2024-31.
170. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(1):16-41.
171. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(3):655-62.
172. Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *American journal of epidemiology*. 2008;167(5):607-14.
173. Habeshian TS, Peeri NC, De Vivo I, Schouten LJ, Shu XO, Cote ML, et al. Hypertension and Risk of Endometrial Cancer: A Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2024;33(6):788-95.
174. Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2022;270:50-89.
175. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2019;90(4):405-10.
176. Peters EEM, León-Castillo A, Smit V, Boennelycke M, Hogdall E, Hogdall C, et al. Defining Substantial Lymphovascular Space Invasion in Endometrial Cancer. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2022;41(3):220-6.

177. Karalok A, Turan T, Basaran D, Turkmen O, Comert Kimyon G, Tulunay G, et al. Lymph Node Metastasis in Patients With Endometrioid Endometrial Cancer: Overtreatment Is the Main Issue. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(4):748-53.
178. Nasioudis D, Holcomb K. Incidence of isolated para-aortic lymph node metastasis in early stage endometrial cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019;242:43-6.
179. Sari ME, Yalcin İ, Sahin H, Meydanli MM, Gungor T. Risk factors for paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*. 2017;22(5):937-44.
180. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(7):695-700.
181. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y, Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *European radiology*. 2009;19(6):1529-36.
182. Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, Ugur MG, Aydin A. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(5):1415-9.
183. Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, Zannoni L, Ludovisi M, Seracchioli R, et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;124(3):549-52.
184. Mandato VD, Torricelli F, Mastrofilippo V, Palicelli A, Ciarlini G, Pirillo D, et al. Accuracy of preoperative endometrial biopsy and intraoperative frozen section in predicting the final pathological diagnosis of endometrial cancer. *Surgical oncology*. 2020;35:229-35.
185. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2014;24(6):1327-38.
186. Kaneda S, Fujii S, Fukunaga T, Kakite S, Kaminou T, Kigawa J, et al. Myometrial invasion by endometrial carcinoma: evaluation with 3.0T MR imaging. *Abdominal imaging*. 2011;36(5):612-8.

187. Iitsuka C, Asami Y, Hirose Y, Nagashima M, Mimura T, Miyamoto S, et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging versus Intraoperative Frozen Section Diagnosis for Predicting the Deep Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Our Experience and Literature Review. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021;47(9):3331-8.
188. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecologic oncology*. 2013;128(2):300-8.
189. Teng F, Zhang YF, Wang YM, Yu J, Lang X, Tian WY, et al. Contrast-enhanced MRI in preoperative assessment of myometrial and cervical invasion, and lymph node metastasis: diagnostic value and error analysis in endometrial carcinoma. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(3):266-73.
190. Bi Q, Chen Y, Wu K, Wang J, Zhao Y, Wang B, et al. The Diagnostic Value of MRI for Preoperative Staging in Patients with Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Academic radiology*. 2020;27(7):960-8.
191. Bús D, Nagy G, Póka R, Vajda G. Clinical Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Myometrial Infiltration and Lymph-Node Metastases in Stage I Endometrial Cancer. *Pathology oncology research : POR*. 2021;27:611088.
192. Ryoo UN, Choi CH, Yoon JY, Noh SK, Kang H, Kim WY, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the prediction of myometrial invasion and lymph node metastasis. *Cancer research and treatment*. 2007;39(4):165-70.