



**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE HORMON  
RESEPTÖRLERİ, P53, KI-67, SERUM KANSER ANTİJENİ  
125'İN HASTALIĞIN EVRESİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şirin BOZDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper SEYHAN**

**AYDIN/2022**

**T.C.**

**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE HORMON  
RESEPTÖRLERİ, P53, Kİ-67, SERUM KANSER ANTİJENİ  
125'İN HASTALIĞIN EVRESİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şirin BOZDOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper SEYHAN**

**AYDIN/2022**

## TEŞEKKÜR

Bilgi, tecrübe ve hayata bakış açısıyla iyi bir hekim, iyi bir cerrah ve iyi bir insan olmanın inceliklerini yaşayarak gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Hasan Yüksel'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin danışmanlığını yapan ve bana her konuda yardımcı olan bilgi ve tecrübelerini aktaran kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper Seyhan'a çok teşekkür ediyorum.

Asistanlık yaşamım boyunca Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında bilgi ve tecrübelerini aktaran, yetişmemde katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Arif Aktuğ Ertekin, Prof. Dr. Samet Kafkas, Prof. Dr. Hamit Alper Tanrıverdi, Prof. Dr. Selda Demircan Sezer, Doç. Dr. Sümeyra Nergiz Avcıoğlu, Doç. Dr. Emre Zafer, Doç. Dr. Özgür Deniz Turan, Doç. Dr. Fedi Ercan'a teşekkür ederim. Bu süreçte beraber çalıştığımız birçok şey paylaştığımız sevgili asistan arkadaşlarım, intern arkadaşlarım, anestezi ekibi, hemşire, ebe ve diğer yardımcı personel arkadaşlarım'a ayrıca teşekkür ederim.

Bana duydukları sonsuz sevgi ve güvenle bugünlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, beni hep koruyup, kollayan, destekleyen annem Pakize Güler, babam Hüseyin Güler ve sırdaşım, destekçim ablam Semra Ekici'ye; en büyük şansım, beni her zaman sevgisiyle saran, her şartta sonsuz destek olan canım eşim Hasan Bozdoğan'a, sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Şirin Bozdoğan

AYDIN -2022

## İÇİNDEKİLER

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                     | İ   |
| İÇİNDEKİLER.....                  | İİ  |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....           | III |
| TABLolar DİZİNİ.....              | IV  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....             | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....           | 2   |
| 2.1. ENDOMETRİYUM KANSERİ .....   | 2   |
| 2.1.1. Epidemiyoloji .....        | 2   |
| 2.1.2. Risk Faktörleri.....       | 3   |
| 2.1.3.Histopatoloji.....          | 7   |
| 2.1.4. Klinik Özellikler.....     | 11  |
| 2.1.5. Tarama.....                | 12  |
| 2.1.6. Tanı .....                 | 13  |
| 2.1.7. Yayılım.....               | 15  |
| 2.1.8. Evreleme .....             | 15  |
| 2.1.9. Prognostik Faktörler.....  | 17  |
| 2.1.10. Risk Sınıflaması.....     | 20  |
| 2.1.11. Tedavi.....               | 21  |
| 2.1.12. Özel Klinik Durumlar..... | 25  |
| 2.1.13. Postoperatif Tedavi.....  | 26  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....          | 28  |
| 4. BULGULAR.....                  | 30  |
| 5. TARTIŞMA.....                  | 38  |
| 6. SONUÇ .....                    | 42  |
| 7. ÖZET.....                      | 43  |
| 8. ABSTRACT .....                 | 44  |
| 9. KAYNAKLAR.....                 | 45  |

## KISALTMALAR DİZİNİ

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ACOG:** Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Topluluğu

**BSO:** Bilateral salpingo-ooforektomi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CA 125:** Kanser Antijen 125

**OD:** Otozomal Dominant

**ER:** Östrojen Reseptörü

**ESGO:** Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği

**FIGO:** Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

**GOG:** Jinekolojik Onkoloji Grubu

**HR:** Hormon Reseptörü

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**Mİ:** Myometrial İnvazyon

**PET / BT:** Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi

**HNPCC:** Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri

**IARC:** Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

**IGF:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**İHK:** İmmünohistokimyasal

**LND:** Lenf Nodu Diseksiyonu

**LNM:** Lenf Nodu Metastazı

**LVSİ:** Lenfovasküler Saha İnvazyonu

**OKS:** Oral Kontraseptif

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**PR:** Progesteron Reseptörü

**USG:** Ultrasonografi

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Endometrium Kanseri Risk Faktörleri .....                                                                       | 3  |
| <b>Tablo 2.</b> Endometrium Kanseri Tip 1-2 Ayırıcı Özellikler.....                                                             | 7  |
| <b>Tablo 3.</b> Dünya Sağlık Örgütü Sistemine Göre Endometrial Kanser Histolojik Tip Sınıflandırması.....                       | 7  |
| <b>Tablo 4.</b> Endometrium Kanseri için FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi.....                                                     | 16 |
| <b>Tablo 5.</b> Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler.....                                                                   | 17 |
| <b>Tablo 6.</b> ESGO Guidelines Endometrial Kanser 2021 Risk Sınıflaması.....                                                   | 21 |
| <b>Tablo 7.</b> Klinikopatolojik gruplar arasında %PR ve %ER değerlerinin karşılaştırılması.....                                | 31 |
| <b>Tablo 8.</b> Klinikopatolojik gruplar arasında CA 125 değerlerinin karşılaştırılması.....                                    | 32 |
| <b>Tablo 9.</b> Klinikopatolojik gruplar arasında Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması.....                                     | 33 |
| <b>Tablo 10.</b> Klinikopatolojik gruplar arasında P53 Değerlerinin karşılaştırılması.....                                      | 34 |
| <b>Tablo 11.</b> Yaş, tümör çapı, CA 125, Ki-67, p53, PR ve ER parametrelerinin korelasyon analizi.....                         | 35 |
| <b>Tablo 12.</b> Klinikopatolojik risk faktörlerine göre gruplandırılmış hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım analiz..... | 36 |
| <b>Tablo 13.</b> P53, Ki-67 ve CA125' in sağkalım analizi sonuçları.....                                                        | 37 |

## **EKLER DİZİNİ**

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| <b>EK-1:</b> Olgu Rapor Formu..... | 56 |
| <b>EK-2:</b> Etik Kurul Onayı..... | 57 |



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde kadınlarda insidansı en yüksek jinekolojik malignitedir(1). Evre I hastalık için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık % 80 ila 90, evre II için % 70 ila 80 ve evre III ve IV için % 20 ila 60'tır (2,3).

Endometrial kanserin, Bokhman Sınıflaması'na göre 2 alt tipi mevcuttur. Tip I endometrial kanser, genellikle iyi prognoz ile ilişkili olan endometrioid histolojiye sahip ve düşük dereceli, hormon reseptörü pozitif bir tümörü ifade ederken; tip II endometrial kanser, non-endometrioid histolojiye sahip yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif ve tip I tümörden daha kötü prognozlu bir tümörü ifade eder (4,5).

Endometrium kanserinin prognozu öncelikle hastalığın evresi ve histolojisi tarafından belirlenir. Tanımlanan diğer prognostik faktörler arasında ise yaş, lenfovasküler alan invazyonu, tümör boyutu, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal ve adneksiyal tutulum yer almaktadır(6). Bilinen bu prognostik faktörlere ek olarak son dönemde gelişmekte olan moleküler belirteçlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi; kötü prognozun belirlenmesi ve sağkalımı öngörme üzerine tartışılmaktadır (7-9).

Çeşitli çalışmalar, endometrial kanserin klinikopatolojik özellikleri ile Ki-67, p53 ve hormon reseptörleri gibi immünohistokimyasal belirteçler ve serum kanser antijeni 125 (CA 125) seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (10,11). Bu parametreler ucuz ve uygulaması kolay yöntemlerden olup henüz risk sınıflaması içerisine katılmamışlardır.

Çalışmamızda, endometrium kanserinde hormon reseptörleri, Ki-67, p53 ekspresyon düzeyleri ve preoperatif ölçülen serum CA 125 düzeyi ile klinikopatolojik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve prognostik değerlerini belirlenmek amaçlanmıştır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Endometrium Kanseri**

#### **2.1.1.Epidemiyoloji**

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerdeki en sık görülen, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir. Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dünyada en yaygın görülen kanserdir (%7) ( 13 ). Yıllık tahminen 300,000 yeni vaka oluşmaktadır.

Ortalama yaşam süresinin artması da endometrial kanser insidansının artışına katkıda bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerdeki yüksek insidansın iki temel etkeni; obezite, nulliparite ve fiziksel aktivite azlığıdır.

Özellikle postmenopozal dönemdeki obez kadınlarda östrojen seviyesindeki yükseklik endometrium kanserinde önemli bir risk faktörüdür. Fiziksel aktivite ve uzun dönem OKS kullanımı endometrial kanser riskini azaltmıştır (14,15).

Endometrium kanseri çoğunlukla menopoz sonrası kadınlarda teşhis edilmektedir. Olguların % 2 ila 5'i 40 yaşından önce ortaya çıkar. İnsidans 60 ila 70 yaşları arasında zirve yapar (16 ). Endometrium kanseri gelişen 50 yaşın altındaki hastalarda obezite ve/veya kronik anovulasyon gibi risk faktörleri mevcuttur (17-18).

Endometrium kanserinde mortalite olasılığı yaklaşık % 5'tir. Beyaz ırkta görülme sıklığı siyah ırka göre daha yüksek olmasına rağmen mortalite oranları siyah ırkta beyaz ırka göre 2 kat daha fazladır (19).

Endometrium kanserinin, son yıllarda ülkemizdeki Kanser Savaş Dairesi verileri incelendiğinde jinekolojik kanserler arasında ilk sırada bulunduğu görülmektedir. Endometrium kanseri görülme sıklığı yüksek olmasına karşın ülkemizde de mortaliteye neden olan kanserler arasında son sıralardadır. Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine bakıldığında kanser nedeniyle mortalitenin 7. sıradaki nedenidir ve hastaların öncelikli olarak postmenopozal dönemdeki kadınlar olduğu, yaş ilerledikçe hastaların prognozunun kötüleştiği bilinmektedir (20 ).

### 2.1.2. Risk Faktörleri

Endometrium kanseri genel olarak farklı klinikopatolojik özelliklere ve risk faktörlerine sahip iki ana tipte sınıflandırılır (4,5). Düşük dereceli FIGO grade 1 ve 2 endometrioid histolojisi olan tip 1 neoplazmalar, endometrium kanserinin yüzde 80 ini oluşturur ve östrojen tarafından uyarılır. Genellikle erken evrede ortaya çıkan endometrial hiperplazi varlığı tipiktir. İyi bir prognoza sahiptir. Çoğu uzman, tip 1 neoplazmaların patojenetik yolunda bir anahtar olarak östrojene odaklansa da, progesteron eksikliği muhtemelen aynı derecede önemlidir. Obezite prevalansının artması ve menopoz ile birlikte, progesteron çoğunlukla adrenal tarafından salgılanır, seviyeleri çok düşüktür ve adrenal sekresyonun azalması nedeniyle hastalar yaşlandıkça seviyeler düşer.

FIGO grade 3 endometrioid histoloji ve non-endometrioid histolojileri (mikst, berrak hücreli, seröz, undiferansiye, karsinosarkom) içeren daha az yaygın tip II neoplazmalar için risk faktörleri tip I neoplazilerden ayrı olarak incelenir (örn, düşük vücut kitle indeksi, siyah ırk, ileri yaş). Bu neoplaziler östrojene duyarlı değildir, sıklıkla atrofik endometriumda oluşur ve kötü prognoza sahiptir. Tip II neoplazmaların artan insidansının nedeni bilinmemektedir. Endometrium kanseri risk faktörleri tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>A)Eksojen nedenler</b>        |
| •Karşılanmamış östrojen tedavisi |
| • Tamoksifen                     |
| <b>B)Endojen nedenler</b>        |
| • Kronik anovulasyon             |
| • Obezi                          |
| • Östrojen salgılayan tümörler   |
| • Erken menarş                   |
| • Geç menopoz                    |
| • Nulliparite                    |
| <b>C)Kalıtsal Nedenler</b>       |
| •Lynch sendromu                  |
| •Cowden sendromu                 |
| •Aile öyküsü                     |
| <b>D)Diğer Faktörler</b>         |
| •Yaş                             |
| •Diyabet                         |

**A)Eksojen nedenler:**

**Karşılanmamış östrojen tedavisi;** Endometriyal kanser riskinde 20 kat kadar artış ile ilişkilidir. Risk, kullanım süresine bağlı olarak artar ve eşzamanlı progestin kullanımı ile azalır (21,22).

Çoklu vaka kontrol ve prospektif çalışmalarda, sadece östrojen kullanımı olanlarda endometrial kanser riskinin yükselmiş olduğu ve kullanım dozuna ve süresine bağlı olarak 1,5 ila 10 kat arasında rölatif riskin değiştiği bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda endometriyal karsinomun mutlak riskinin yaklaşık 1/1000 olduğu tahmin edilmektedir, bu nedenle karşılanmayan östrojen kullanan kadınlarda mutlak risk 1/100'e kadar artmaktadır (23,24).

**Tamoksifen;** Selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen Endometriyal dokuda; menopoz sonrası kadınlarda (düşük östrojen seviyelerine sahip) agonist, premenopoz kadınlarda (yüksek östrojen seviyelerine sahip) ise östrojen antagonisti olarak görev alır. Menopoz sonrası kullanım süresine ve doza bağlı olarak endometrial adenokarsinom riskini yükseltir. Tamoksifen kullanımı premenopozal endometrial karsinom riskini arttırdığı tespit edilmemiştir (25).

ACOG tarafından, tamoksifen kullanan kadınlarda endometrial kanser için rutin tarama yapılması önerilmez ancak rutin yıllık jinekolojik kontrolleri yapılmalıdır. Endometrial hiperplazi veya endometrial kanser belirtileri açısından yakından takip edilmeli ve belirtilerin ortaya çıkması durumunda ayrıntılı değerlendirilmelidir (26).

**B)Endojen nedenler:**

**Kronik anovulasyon;** Kronik anovulatuvar kadınlarda, seks steroid hormonlarını siklik olmayan bir şekilde üretmeye devam eder ve normal endometrial siklus gerçekleşmez. Yeterli progesteron üretimi ile karşılanamayan kronik östrojen üretimine bağlı olarak devamlı endometrial dokunun proliferasyonu endometriyal hiperplazi ve endometriyal kansere yol açabilir (27, 28 ). PCOS ve perimenopozal dönem endojen olarak karşılanmayan östrojen üretimi ile ilişkili anovulatuvar iki yaygın klinik durumdur.

Nulliparite ve infertilite endometrium kanseri ilişkisi muhtemelen infertil hastalarda anovulatuvar döngülerin yüksek sıklığı ile ilişkilidir. Bağımsız risk faktörü olarak gösterilmemiştir.

**Obezite;** Obez kadınlar, periferik yağ dokuda bulunan androstenedionun östrona dönüşümü ve androjenlerin östradiol aromatisasyonu nedeniyle yüksek düzeyde endojen östrojene sahiptir(29). Obez kadınlarda ayrıca dolaşımdaki düşük seks hormon bağlayıcı globülin seviyesi (artan steroid hormon aktivitesine yol açar), IGF (insülin like growth faktör-İnsülin benzeri büyüme faktörü) ve IGF bağlayıcı protein düzeyindeki değişiklikler ve insülin direnci bu kadınlarda endometrial kanser riskinde artışa katkıda bulunmaktadır (30, 31).

**Östrojen sekrete eden tümörler;** Overin granüloza hücreli tümörlerinin, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom ile ilişkili olması muhtemeldir. Granüloza hücreli tümörü olan kadınlarda endometrial hiperplazi oranı %25-50 ve endometrial kanser oranı %5-10 arasında tespit edilmiştir. Granüloza hücreli tümörlerle birlikte görülen endometrial kanserler genellikle erken evre ve iyi diferansiye tümörlerdir (32-34).

**Erken menarş-Geç menapoz;** Erken yaşta menarş, yapılan bazı çalışmalarda endometrial kanser için risk faktörüdür. Uzun süreli östrojen maruziyeti ile ilişkili olabilir.

### **C)Kalıtsal Nedenler:**

**Lynch sendromu;** Endometrial kanser olgularının çoğu sporadik olmakla birlikte, kalıtsal endometrial kanser, Lynch II sendromu olarak da bilinen herediter nonpolipozis kolorektal kanseri ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. HNPCC olanlarda endometrial kanser gelişme riski ise %30 ile %61 arasındadır (35). Bu kadınlara 25-35 yaşları arasında USG ve endometrial örnekleme ile takip önerilmelidir, ancak endometrial örnekleme sonrası endometrial kanser teşhis edilirse bunun sağkalımı artıracağını gösteren hiçbir veri yoktur. Yüksek riskli hastalarda uterus ve bilateral overlerin çıkarılmasını içeren risk azaltıcı cerrahinin uterus ve over kanseri riskini azaltmaktadır (36).

**Cowden sendromu (Multiple hamartom sendromu);** PTEN tümör baskılayıcı geninde mutasyon ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Cowden sendromu karakteristik mukokutanöz lezyonlar ile seyrederek ve uterin leiomyomlarının prevalansı yüksektir. Ayrıca endometrial, meme, tiroid, kolorektal ve böbrek kanseri riskinde artış vardır. Bu nadir sendromla ilgili çok az veri vardır ve yaşam boyu %13-19 arasında endometrial karsinom riski tanımlanmıştır (37).

**Aile öyküsü;** Ailede endometrium kanseri olan olgularda aynı kanserin gelişmesinin riskinin arttığı belirtilmiştir. 16 karşılaştırmalı çalışmanın yapılan meta-analizinde, birinci derece akrabasında endometrial kanser öyküsü olan kadınlar daha fazla endometrial kanser riski altındaydı (rölatif risk 1.82, %95 CI 1.65-1.98). Birinci derece akrabasında endometrial kanser öyküsü olan 70 yaşındaki kadınlarda endometrial kanser kümülatif riski %3,1 idi (genel popülasyondaki risk <%2) (38).

#### **D)Diğer Faktörler;**

**Diyabet;** Hiperinsülinemi, kronik inflamasyon ve östrojen hormon seviyelerinin yüksek olması endometrial kanser ilişkisi için olası mekanizmalardır (39). Yüksek IGF-1 seviyesi, artmış östrojen seviyesi ile birleştiğinde, bunun artmış endometrial kanser riskini açıklayan neoplastik potansiyel olduğu düşünülmektedir. Diabetes mellitus ile ilişkili artmış riskin sadece birlikte var olan obezite ile ilişkili olup olmadığı veya diyabetin bağımsız bir etkisi olup olmadığı net değildir, çünkü insülin direnci, seks hormonu bağlayıcı globülin azalması yolu ile veya doğrudan mitojenik etki ile bağımsız bir rol oynayabilir (39, 40).

**Hipertansiyon;** Yaşlı obez hastalarda yaygındır, ancak endometriyal kanserli hastaların %25'inde hipertansiyon veya arteriosklerotik kalp hastalığı olmasına rağmen tek başına önemli bir faktör gibi görünmemektedir (41).

**Yaş;** Öncelikle menopoz sonrası kadınları etkileyen, tanı anında ortalama yaş 60 olan bir hastalıktır (13). En yüksek yaşa özgü insidans 75 – 79 yaş arasında ve vakaların % 85'i 50 yaşından sonra ve sadece %5'i 40 yaşından önce ortaya çıkar (53). Anovulatuvar döngüler ve/veya endometrium kanseri geliştirmeye genetik yatkınlık ile ilişkilidir.

### **2.1.3. Histopatoloji**

#### **Patogenetik Sınıflama**

Endometrium kanseri histolojik olarak 2 ayrı patogeneze modelile karakterizedir (4). Tip I genellikle endometrial hiperplazi zemininden gelişen, düşük grade ve östrojenle ilişkili endometrioid karsinomlardır (31,42). Tüm endometrial kanserlerinin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir (31).

Tip II ise endometrioid olmayan, ( seröz ve berrak hücreli vb.) postmenapozal kadınlarda ortaya çıkar. Öncü lezyonları yoktur. Karşılanmamış östrojen ile ilişkileri bulunmamaktadır (42). PTEN mutasyon ya da delesyonu tip I endometrium kanserinde

görülen en sık anormalliklerdendir (43). Ayrıca tip 1 endometrium kanserinde  $\beta$ -katenin ve K-ras mutasyonları da izlenmektedir (44). P53 aşırı ekspresyonu, ki-67 ekspresyonu ve TP53 mutasyonları tip 2 endometrium kanserinde görülmektedir. P16 pozitifliği de seröz karsinomların yaklaşık %82'sinde bulunmaktadır (44)

**Tablo 2.** Endometrium Kanserinde Tip 1-2 Ayırıcı Özellikler.

|                                    | <b>Tip 1</b>                   | <b>Tip 2</b>      |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>Yaş</b>                         | 45- 55                         | 55 ve sonrası     |
| <b>İrk</b>                         | Beyaz                          | Siyah             |
| <b>Karşılanmamış Östrojen</b>      | Var                            | Yok               |
| <b>Menapoz durumu</b>              | Premenapozal                   | Postmenapozal     |
| <b>Hiperplazi varlığı</b>          | Var                            | Yok               |
| <b>Derece</b>                      | Genellikle 1                   | 3                 |
| <b>Myometrial invazyon varlığı</b> | Yok                            | Var               |
| <b>Histolojik tip</b>              | Endometrioid                   | Seröz – Berrak    |
| <b>ER / PR varlığı</b>             | Var                            | Yok               |
| <b>Ki 67 varlığı</b>               | Yok                            | Var               |
| <b>Mutasyonlar</b>                 | PTEN, K-RAS , $\beta$ -katenin | P53, Ki-67, P- 16 |
| <b>Prognoz</b>                     | Stabil                         | Agresif           |

### Histopatolojik Sınıflandırma

**Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütüne Göre Endometrial Kanser Histolojik Tip Sınıflandırması

|                                  |
|----------------------------------|
| 1-Endometrioid adenokarsinom     |
| 1.a. Skuamöz differansiyonlu tip |
| 1.b. Villoglandüler tip          |
| 1.c. Sekretuar tip               |
| 1.d. Silyalı hücreli tip         |
| 2- Seröz karsinom                |
| 3- Müsinöz karsinom              |
| 4- Berrak hücreli karsinom       |
| 5- Undiferansiye karsinom        |
| 6- Skuamöz hücreli karsinom      |
| 7- Karışık hücreli karsinom      |
| 8- Diğer nadir görülen tipler    |

**Histolojik derecelendirme (Diferansiasyon):** Bir kanserin derecesi olarak ifadeedilmek istenen, aslında o kanserin meydana geldiği hücrelerinin büyüme özellikleri ve çekirdek değişiklikleridir. Tümörlerin diferansiasyonları (grade-G) FIGO tarafından 3 gruba ayrılmıştır.

G1: Tümör %5 veya daha az solid büyüme paterni gösterir.

G2: Tümör %6-50 arasında solid büyüme paterni gösterir.

G3: Tümör %50 den fazla solid büyüme paterni gösterir.

Ek olarak derecesi ile uyumsuz, belirgin çekirdek değişimleri barındıran

G1(grade 1) ve G2 (grade 2) tümörlerin derecesi bir derece artar.

**-Endometrioid Karsinom ve alt tipleri:** Endometrioid tip kanser endometrium kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturur. Bu tip klasik olarak normal endometrium dokusunun bezlerini anımsatan bez yapısı içerir. Genelde iyi diferansiasyon gösterirler. Ancak hücresel atipi artar, daha az bez yapısı, daha çok solid alanlar içerirse tümör diferansiasyonu azalmış, derecesi artmış olur. Klasik dışındaki alt grup endometrioid kanserlerin de seyri klasik endometrioid tipe benzerdir.

Endometrioid kanserlerin yaklaşık dörtte biri skuamöz diferansiasyon gösteren alanlar içerir (45). Endometriyal adenokanserlerin skuamöz diferansiasyon içerip içermemesi klinik olarak anlamlı farka neden olmaz. Skuamöz içeriğin diferansiasyonu bez içeriğindeki ile aynı doğrultuda benzerlik gösterir ve tümörün seyrini daha çok bez içeriğinin derecesi belirler.

Villoglandüler alt tip ise endometrioid kanserlerin çok az bir kısmında görülür. Bu alt tipte hücreler papiller görünüm yaratacak şekilde bulunurlar ama yine de iyi diferansiasyon gösterirler. Endometrioid tip hücre özelliklerini korurlar, papiller tip seröz karsinomla karışabilirler.

Sekretuar alt tip oldukça nadir görülür ve prognozu diğer tiplere benzer şekilde iyidir. Genelde erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülür. Bu alt tip berrak hücreli karsinomla karışabilir çünkü ikisi de ağırlıklı olarak berrak hücrelerden oluşur (46,47).

**-Müsinöz karsinom:** Endometrial kanserlerin çok az bir kısmını oluşturan bir tiptir. Bu kanser tipinde tümörün yarısından fazlasını müsin içeren hücreler oluşturur. Çoğu iyi diferansiye, iyi prognozludur. Müsinöz tip endometrial kanser endoservikal adenokanser ile benzerlik gösterir, ayrımı yapmak önemlidir. Çekirdek çevresinin vimentin ile boyanması endometrial kanseri düşündürür (48).

**-Seröz karsinom:** Endometrial kanserlerin yaklaşık %5-10'undan sorumlu olan tiptir. Genelde atrofik zeminden gelişir ve daha ileri yaş kadınlarda görülür. Tipik olarak agresif tümörlerdir ve daha kötü prognoz gösterirler. Endometrial kanserlerin neden olduğu

ölümlerin yaklaşık yarısının nedeni seröz tip endometrial kanserlerdir. Bu tip sıklıkla derin myometrial invazyon ile karakterizedir. Over ve tüplerin seröz karsinomuna benzer niteliktedir ve CA 125 salgırlar. Bu tip tümörler invazyon yapmış olmasalar bile endometrioid kansere göre daha saldırgan davranış gösterirler ve overin epiteliyal kanserine benzer şekilde batın içine yayılım gösterme eğilimindedirler (49). Klinik olarak gizli ektrauterin hastalık genellikle tanı anında mevcuttur (50).

**-Berrak Hücreli karsinom:** Endometrial kanserlerin %5'inden daha azının nedeni dirler. Bu tip çoğunlukla mikst patern ile karakterizedir. Hücreler bol miktarda berrak sitoplazma ve atipi derecesi yüksek çekirdekler içerirler. Berrak hücreli kanser genelde daha ileri yaş kadınlarda ortaya çıkar ve prognozu seröz tipe benzer şekilde daha kötüdür (51, 52).

**-Skumöz karsinom:** Çok nadir görülen bir alt tiptir. Oldukça agresif seyirli ve kötü prognozludur. Tümörün endometrium kaynaklı olduğunu kanıtlamak için, tümörün serviksin skumöz epiteli ile ilişkisinin olmaması gerekir. Tanı anında sıklıkla servikal darlık ve piyometra mevcuttur (54).

**-Undiferansiye karsinom:** Bu tip endometrium kanseri de oldukça nadir görülür. Herhangi bir hücrel farklılaşmaya dair bulgu yoktur. Kötü prognozludur (55).

**-Mikst tip karsinom:** Mikst hücreli karsinomlar, çoğunlukla endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinomları içeren iki veya daha fazla farklı histolojik ile karakterize edilen tümör olarak bilinir. Tip I ve Tip II endometrial adenokarsinomların bir arada görülmesiyle oluşmakta olup, her bir bileşen tümörün en az %10'unu oluşturmaktadır. Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında, diğer tiplerin birleşiminin genellikle klinik önemi olmadığı düşünülmektedir. Prognoz en agresif bileşenin tipi ve oranına bağlıdır (56).

**Endometrium ve Overde aynı anda olan tümörler:** Kadın genital sisteminin en sık aynı anda olup, birliktelik gösteren tümörleridir. Çoğunlukla ikisi de iyi diferansiasyon gösteren düşük evreli iyi prognozlu tümörler olurlar. İki tümörün birbirinden farklı histolojik alt tipe sahip olması prognozu kötüleştirir. Hastalar genelde daha genç yaş grubu kadınlardır. Başvuru anında yakınma sıklıkla anormal vajinal kanamalar ve over tümörü rastlantısal olarak tespit edilir (57).

#### **Gelişmekte Olan Moleküler Sınıflandırma Sistemler,**



2013 yılında, The Cancer Genome Atlas (TCGA), 370'den fazla endometrium kanserini karakterize etmek için genomik, transkriptomik ve proteomik analizleri kullanmış ve tümör hücresi genomik mimarisine dayalı dört moleküler alt tipi tanımlamıştır. Farklı prognostik sonuçlara (58 ) ve klinikopatolojik özelliklere sahip dört moleküler alt tip, endometrium kanserinin patogenezi hakkında fikir verir ve araştırma çabalarının ve klinik deneylerin yorumlanması için alt sınıflandırması için bir çerçeve sağlar ( 58,59,60,61,62 ).

Moleküler alt tip belirlenmesi tanısal endometriyal biyopsiler veya kürtajlar üzerinde yapılabilir ve sonraki histerektomi numunesinde yapılan sınıflandırma ile yüksek uyum gösterir (63 ). Moleküler sınıflandırmanın prognostik değeri, radyoterapiye (64), kemoterapiye ( 65) ve hedefe yönelik tedaviye (66 ) göre ortaya çıkan prediktif değer ile tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.

Endometrium kanserinin dört moleküler alt tipi, WHO terminolojisi ile birlikte aşağıdaki gibidir:

#### **1) POLE Ultramutated Endometrial Karsinomlar**

Bunlar, nükleer DNA'nın replikasyon ve onarımında rol alan ve polimeraz enziminin katalitik subuniti olan POLE geninde; exonükleaz alanında mutasyon içerirler. Yüksek mutasyon oranları ( $232 \times 10^{-6}$  mutation per Mb) ile karakterizedir (67). *POLE* mutasyonlu endometrium kanseri olan hastalar daha genç ve daha ince olma eğilimindedir ve sıklıkla agresif patolojik özelliklere (örneğin, yüksek dereceli, lenfovasküler alan istilası) sahip olmalarına rağmen, çok sayıda çalışmada doğrulanmış oldukça olumlu sonuçlara (> yüzde 96 beş yıllık sağkalım) sahiptirler ( 68).

Tüm *POLE* mutasyonlu endometrium kanserlerinin bireysel bir hasta verisi meta-analizinde , adjuvan tedavi, patojenik *POLE* mutasyonları olan kadınlar için daha iyi sonuçlarla ilişkili değildir ve klinik çalışmalar da tedavinin azaltılmasını destekler. (68). Tedavinin şiddetini azaltma olasılığını değerlendiren iki prospektif çalışma devam etmektedir.

**2) Microsatellite stability instable (MSI) hypermutated grup:** Bu alt grup endometrial kanserli vakaların %25-30'unu oluşturur. Çoğu vaka sporadiktir ve *MLH1* geninde promotor metilasyon ve daha az sayıda mutasyon oranı ( $18 \times 10^{-6}$  mutations per Mb) ile karakterizedir. Az bir kısım hastada ise MSI, MMR genlerinin germline mutasyonu sonucu oluşur ve klinikte Lynch sendromu olarak bilinir. Bu sendrom, OD geçiş özelliği gösteren özellikle de kolorektal kanser ve endometrium kanseri görülme riskinin arttığı bir

durumdur. Genellikle endometrioid histolojideki tümörlerden oluşur ve orta prognostik seyir gösterirler (58, 68). Bu grup tümörlerde histolojik olarak yüksek grade'li, endometrioid histolojide, ileri evrede, büyük tümör çaplıdır (70). Bu zengin mikroçevre nedeni ile immünoterapi açısından uygun olan bir gruptur (71) . Fakat POLE- mt gruba göre prognozu daha kötüdür. Yaygın LVSİ ile MMR-d arasında bir ilişki göze çarpmıştır (72). LVSİ iyi bilinen bir prognostik marker olmasına rağmen moleküler düzeyde ilişkiyi gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**3) Copy number low (microsatellite stable, MSS) grup:** Bu üçüncü moleküler alt tip, genomik olarak stabildir, MMR yetkindir, orta derecede mutasyona sahiptir (sıklıkla PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 [ *CTNNB1* ] sinyal yollarını içerir) . Bu tümörler düşük, orta riskli kabul edilir .Bu grup çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptör (ER, PR) pozitifliği ve hormonal tedaviye yüksek yanıt oranları olan endometrioid neoplazmaları kapsar. ( 73 )

**4) Copy number high (serous like) grup:** Dördüncü moleküler alt tip, yüksek dereceli seröz over ve bazal hücreli meme karsinomlarına benzer şekilde yüksek somatik kopya sayısı değişikliklerine ve mutasyon profillerine sahiptir. p53 mutasyonunun sıklıkla mevcuttur. Bu grupta diğer onkogen mutasyonlarına da (MYC, ERBB2/HER2 ve CCNE1) sık rastlanır. *TP53* mutasyonları bu grup için karakteristiktir. Kötü prognozla ilişkilidir ve endometriyal kanser ölümlerinin yüzde 50 ila 70'inden sorumludur (74,75). PORTEC-3 çalışmasına kayıtlı hastalardan elde edilen veriler, p53 anormallikleri olan endometrial kanserlerin, tek başına radyasyona kıyasla radyasyona ek olarak kemoterapi ile tedavi edildiğinde daha üstün sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir (65). Bu moleküler alt sınıf içindeki diğer moleküler özelliklerden (örneğin, *HER2* amplifikasyonu, HRD) yararlanma girişimleri devam etmektedir ( 76, 77).

#### **2.1.4. Endometrium Kanseri Klinik Özellikler**

Endometrium kanserinin erken tanısı genellikle anormal uterin kanamanın hızla tanınması ve değerlendirilmesine dayanır. Premenopozal kadınlarda ağır menstrüel kanama ya da ara kanama durumlarında şüphelenilmelidir, ancak diğer benign hastalıkların birçoğu da benzer semptomlar verebilir. Postmenopozal vajinal kanama ile gelen hastalarda %5 ile 10 endometrium kanseri olasılığı mevcuttur (78). Anormal uterin kanaması olan kadınların değerlendirilmesinde ayrıntılı bir tıbbi öykü, fizik muayene, uygun laboratuvar, görüntüleme testleri ve yaşa bağlı faktörlerin dikkate alınması önemlidir. Çoğu kılavuz tanı için ilk olarak

transvajinal ultrasonografi ve sonrasında endometriyal biyopsi önermektedir (79). Mevcut kanıtlara bakıldığında anormal uterin kanama ile başvuran hastalarda endometriyal örneklemenin, klinik değerlendirme ve ultrason taramasıyla birleştirildiğinde düşük riskli kadınlardaki kanserin erken tanısı için önemli olduğunu desteklemektedir (80). Endometrium kanserli kadınlar, rahim ağzı kanseri taramasında da anormal sitolojik bulgular gösterebilir. Bu bulgular endometriyal hücreleri, atipik glandüler hücreleri, endoservikal veya endometrial olabilen adenokarsinomu içerebilir. Konvansiyonel pap smear'in endometrial karsinom için duyarlılığı %40 ila 55'tir; sıvı bazlı preparatların duyarlılığı ise %60 ile 65 arasındadır (81). Bazen de bilgisayarlı tomografide veya başka bir nedenle yapılan MRG' de rastlantısal olarak endometrial kalınlık artışı veya endometrial kavitede kitle tespit edilir. Klinisyenin şüphesi sonrası endometrial örnekleme alınarak tanıya gidilebilir. Benign nedenlerle yapılan histerektomi materyalinde patoloji sonucu endometrium kanseri şeklinde sonuçlanabilir. Bu durumu en aza indirmek ve yapılan cerrahi işlemi eksiksiz yapabilmek için histerektomi planlanan anormal uterin kanamalı tüm kadınlara 8 operasyon öncesi endometrial örnekleme yapılması ve sonuçların ameliyattan önce mevcut olması gerekmektedir.

#### **2.1.5. Endometrium Kanseri Tarama**

Ortalama ya da artmış riski olan semptomsuz kadınlarda rutin tarama önerilmemektedir. Menopoz başlangıcında, kadınlar endometrium kanserinin riskleri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Herhangi bir beklenmeyen kanama veya lekelenme durumunda hastaneye başvuru yapmaları önerisinde bulunulmalıdır (82,83). Ancak, HNPCC nedeniyle endometrium kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlara, 35 yaşından itibaren yıllık rutin endometrial biyopsi alınmalıdır (83). Yüksek risk kriterleri kolorektal veya diğer Lynch sendromu ile ilişkili kanserlerin üç tane birinci derece akrabasında birbirini takip eden iki nesilde ve 50 yaş altı bir kişide bulunması durumlarıdır. Lynch sendromu, endometrium, over, kolon, ince barsak, renal pelvis ve üreter kanserlerini içerir. Genetik bölümü bakısı istenmelidir. Endometrium kanseri, en sık haberci kanser olarak kabul edilmekte olup, kadın hastalıkları ve doğum uzmanının HNPCC'li kadınları saptamadaki rolü çok büyüktür (78). HNPCC'li kadınlar için yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski %40-60 oranında yüksek olduğu için profilaktik histerektomi diğer bir seçenektir. Bu kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski %10-12 olması nedeniyle bilateral salpingo-ooferektomi de uygulanmalıdır.

### 2.1.6. Endometrium Kanseri Tanı

Abdominal muayene diğer organ metastazları ya da asit oluşumu gibi ileri evre kanser bulguları dışında genelde bulgu vermez. Uterusun büyük olarak palpe edilmesi durumunda, benign nedenler ile birlikte endometrium kanseri de ayırıcı tanıda değerlendirilebilir. Eksternal genital organlar, vajen, serviks uteri ve fornikslerin muayenesi önemlidir. Bimanuel pelvik muayene, uterusun büyüklüğünü ve mobilitesini, adneksiyel tutulumu, parametrial tutulumu ve cul-de-sac nodülaritesi açısından önem arz etmektedir. Transvajinal ultrason muayenesi, ofis biyopsisini tolere edemeyen postmenopozal kadınlarda ve polip, leiomyom gibi uterus patolojisi veya over için değerlendirmenin gerektiği kadınlarda endometrial örneklemeye alternatif olarak ilk değerlendirmede kullanılabilir(84-85). Endometrial kavitenin 4 mm'den daha kalın olması, endometriumun diffüz veya fokal artmış ekojenite göstermesi durumunda, sonografide endometrium yeterince gösterilememişse ya da hastanın anormal uterin kanaması var ise endometrial örneklemeye yapılmalıdır. Persiste eden kanamada endometrial kalınlık 4 ile 5 mm' nin altında olsa bile endometrium kanserinin bir işareti olmakla birlikte; ince veya belirsiz bir endometrium yapısı, tip II endometrium kanserini güvenilir şekilde dışlayamaz (86). Kör endometrial biyopsi, ilk tanı aracı olarak genellikle yeterli olup ancak endometriyumun en az %50'si hastalıktan etkilendiğinde en güvenilirdir. Endometrial örneklemeye için duyarlılık %90'ın üzerindedir. Histeroskopi, bölgesel endometrial lezyon tanısı için daha duyarlı olmakla birlikte hiperplazi tanısında daha az yarar sağlamaktadır. Ayrıca, anormal kanamayı değerlendirmek için yapılan histeroskopi sonucunda kanser tanısı alan hastalarda daha sonraki cerrahi evreleme sırasında artmış bir pozitif peritoneal sitoloji sıklığı belirlenmiştir. Kanser hücrelerinin histeroskopiye bağlı peritoneal kontaminasyon riski olabilese de hastaların genel prognozunu kötüleştirmedeği düşünülmektedir (87). Ofis biyopsisine tolerans gösteremeyen veya ofis işleminin başarısız olduğu, ağır kanaması olan ve Lynch sendromu gibi endometrial kanser riski çok yüksek olan hastalarda tanı ve terapötik amaçlı dilatasyon-küretaj işlemi uygulanabilir. Endometrium kanserinden şüphelenilen ancak kör endometrial biyopside tanı için yetersiz endometrial hücrelerin bulunduğu hastalarda, ofis biyopsisi tekrarlanabilir. Ancak bir sonraki adımda sıklıkla histeroskopi veya dilatasyon-küretaj işlemine geçilebilir. Başarısız bir biyopsinin ortak bir nedeni olan servikal stenoz durumu, önceden hazırlanmış servikal preparat veya

dilatasyon ile yönetilebilir. Laboratuvar değerlerine bakıldığında endometrium kanserinin güncel yönetiminde klinik olarak yararlı tek biyokimyasal belirteç, serum CA 125 değerinin ölçümüdür. Preoperatif bir yüksekliği, oldukça ilerlemiş hastalık durumunu gösterebilir. CA 125 düzeyi, tedaviye yanıtın izlemine ya da tedavi sonrası izlem süresini değerlendirmek için, ileri evre hastalığı veya seröz alt tipi olan kadınlarda oldukça yarar sağlar (88). Pap smear taramasının endometrium kanseri tanısı için duyarlılığı düşük olup, endometrium kanseri olan kadınların %50'sinde normal bulgular tespit edilmektedir. Sitolojik taramanın endometrium kanserinin erken teşhisinde rahim ağzı kanseri taramasındaki kadar güvenilir olmadığı kanıtlanmış olup; endometrial kanserlerin teşhisinde ek tanı yöntemi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (89-90). Sıvı bazlı sitoloji, glandüler anormalliklerin saptanmasında etkili olmasına rağmen klinik uygulamayı değiştirmek için yeterli değildir. Rutin pap smear taramasında atipik glandüler hücrelerin bulunması, altta yatan servikal patoloji veya endometrial kanser için değerlendirme yapılmasını gerektirir (78). Görüntülemeye bakıldığında ise bilgisayarlı tomografi taramaları, fizik muayene sırasında tespit edilemeyen hastalığın ve büyütülmüş pozitif pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin preoperatif tanımlanmasını kolaylaştırarak ameliyat planını yönlendirmeye yardımcı olabilir (91). Bilgisayarlı tomografi, MRG'den daha yaygın ve daha ucuz olmakla birlikte daha hızlı bir şekilde görüntü elde etmeyi sağlar. Bilgisayarlı tomografi kullanmanın açık bir avantajı, tüm pelvis, karın boşluğu ve toraksın lokal ve uzak tümör evrelemesi açısından tamamen araştırılabilmesidir. İntravenöz kontrast, vaskülarize yapıların değerlendirilmesini ve parankimatöz organlardaki lezyonların tespit edilmesini sağlar. Bununla birlikte, yumuşak doku kontrast çözünürlüğündeki myometrial veya servikal tutulum derinliğini değerlendirmek için yeterince hassas veya spesifik değildir. Bunun nedeni, tümör ve myometrium arasında küçük bir kontrast farkı olmasıdır. Endometrium kanserinde hastalık yayılımını değerlendirmede en uygun yöntem yaygın olarak tartışılmaktadır. Hastalık yayılımı bilgisi adjuvan radyoterapinin planlanmasına yardımcı olur; radyoterapi öncesi hastalık dağılımını değerlendirmek için pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) kullanılır (92). Preoperatif MRG görüntüleme, hastaları nüks riskine göre sınıflandırmak ve cerrahi tedaviyi yönlendirmek için önerilmektedir. MRG görüntüleme, miyometriyal ve servikal stromal invazyonun derinliğini değerlendirmede yardımcı olabilir (93).

### 2.1.7. Yayılım Şekilleri

Endometrium kanseri yayılım şekillerinin sıklığı tümörün histolojik alt tiplerine göre değişkenlik gösterse de direkt yayılım, lenfatik yolla yayılım, hematojen yolla yayılım ya da intraperitoneal yayılım şeklinde özetlenebilir. En sık görülen yayılım şekli direkt yayılımdır. Bu yayılım esas olarak tümörün myometrium invazyonu ve komşu organlara olan yayılımını ifade eder ( 94). Adneksler, seroza ya da servikse olabilir. Vajen yayılımının ise genelde direkt yolla değil lenfatik yolla olduğu düşünülür. Direkt yolla yayılımın nereye doğru olacağında tümör lokalizasyonu önemlidir. Alt segment yerleşimli tümörlerin daha çok servikse doğru, korpusta yerleşen tümörlerin daha çok adnekslere ya da serozaya doğru yayılımı görülür. Lokal olarak büyümüş tümörlerde direkt komşu organa yayılım görülebilir. Uterusun lenfatik drenajı kompleks bir yapıya sahiptir. Pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarında metastaz izlenebilir. Aynı anda farklı grup lenf nodu metastazı olabileceği gibi tek bir grup lenf nodu metastazı da olabilir. Ancak genelde pelvik nodlara metastaz olmadan paraaortik nodlara metastaz görülmez. Bu çeşitliliğin nedeni direkt yayılımda olduğu gibi tümörün lokalizasyonudur. Özellikle uterus fundus ve serviksin lenfatik drenaj sistemi pelvik nodların metastazlarına yön verir. Hematojen yayılım hastalığın ileri evrelerinde olma eğilimindedir ve bu yolla metastaz en sık akciğerlere olur. Bu yayılımın en önemli risk faktörü myometrial invazyonun derinliğidir. Endometrial kanserlerde lenfatik yayılım hematolojik yayılımdan daha önemlidir. İntraperitoneal yayılımın nasıl olabileceğiyle ilgili farklı görüşler vardır. Tuba yoluyla hücrelerin yayılımı ya da tümörün uterus serozasını rüptüre etmesi ile peritoneal yayılım görülebilir. Endometrial kanserlerin seröz ve berrak hücreli alt tiplerinde bu yayılım şekli daha sık izlenir (94).

### 2.1.8. Endometrium Kanseri Evreleme

Cerrahi olarak evreleme yapılmaktadır (97,98). Endometrium kanserinde evreleme cerrahisi prosedürü TAH + BSO + Pelvik ve/veya Paraaortik lenfadenektomi standart olarak kabul görmektedir (99). Peritoneal sitoloji artık cerrahi evrelemeden çıkarılmıştır fakat malign peritoneal sitoloji negatif prognostik faktör olduğundan alınması önerilmektedir (100). FIGO evrelemesi yıllardır uygulanmakta ve tedavi

sonuçlarının karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda grade türü fark etmeksizin tüm hastaların dahil olduğu Evre IA hastaları ile grade 1 ve grade 2 hastalarının dahil olduğu Evre IB hastalarında, histerektomiye ek olarak lenf nodu örneklemeinin faydasının olmadığı görülürken; ileri evre hastalarda lenf nodu örneklemeinin sağkalmüzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir (95, 96, 101).

**Tablo 4.** Endometriyum Kanseri için FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi

| Evre  | Evre gruplaması               | FIGO Evre | Evre Tanımı*                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | T1<br>N0<br>M0                | I         | Tümör uterus içinde sınırlı. Ayrıca serviksin bezlerine doğru yayılım olabilir, ancak servikal stromaya (T1) doğru büyüyemez. Lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                             |
| IA    | T1a<br>N0<br>M0               | IA        | Tümör endometriyumdadır ve myometrial invazyon yok (T1a) veya .’den daha az olabilir. Lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                                                     |
| iIB   | T1b<br>N0<br>M0               | IB        | Miyometriyal invazyon veya daha fazladır fakat uterus dışına yayılım yoktur (T1b). Lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                                                        |
| II    | T2<br>N0<br>M0                | II        | Tümör servikal stromayı invaze etmiş (T2) ancak uterus dışına yayılmamıştır. Yakındaki lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                                                    |
| III   | T3<br>N0<br>M0                | III       | Tümör uterusun dışına yayılmıştır, ancak rektum veya mesane mukozasına yayılmamıştır. (T3)                                                                                                                                                             |
| IIIA  | T3a<br>N0<br>M0               | IIIA      | Tümör korpus uterinin serozasına ve/veya fallop tüplerine ve/veya overlere yayılmıştır. (T3a) Yakındaki lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                                   |
| IIIB  | T3b<br>N0<br>M0               | IIIB      | Tümör vajina ve/veya parametrium yayılmıştır (T3b). Lenf nodlarına (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                                                                                       |
| IIIC1 | T1-T3<br>N1 veya<br>N1a<br>M0 | IIIC1     | Tümör uterus yakındaki bazı dokulara yayılmış olabilir, ancak mesanenin veya rektumun içine doğru büyüme olmaz. Ayrıca pelvik lenf nodlarına (N1, N1mi veya N1a) yayılım mevcut, ancak aort veya uzak bölgelerdeki (M0) lenf nodlarına yayılım yoktur. |
| IIIC2 | T1-T3<br>N2 veya<br>N2a<br>M0 | IIIC2     | Tümör uterus yakındaki bazı dokulara yayılmış olabilir, ancak mesanenin veya rektumun içine doğru büyüme olmaz (T1 ile T3). Ayrıca para-aortik lenf nodlarına (N2, N2 mi veya N2a) yayılım mevcut, ancak uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.           |
| IVA   | T4<br>Herhangi<br>birN<br>M0  | IVA       | Tümör rektum veya mesane mukozasına yayılmıştır (T4). Yakındaki lenf (Herhangi Bir nodlarına N) yayılmış olabilir veya olmayabilir ancak uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.                                                                           |

|            |                                        |            |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IVB</b> | Herhangi bir T<br>Herhangi bir N<br>M1 | <b>IVB</b> | Tümör inguinal lenf nodları, omentum, akciğerler, karaciğer veya kemikler (M1) gibi uterusdan uzak organlara yayılmıştır. Tümör herhangi bir boyutta olabilir (Herhangi bir T) ve diğer lenf nodlarına (Herhangi Bir N) yayılmış olabilir veya olmayabilir. |
|------------|----------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(Corpus uteri: Carcinoma and carcinosarcoma TNM staging AJCC UICC 8th edition )

### 2.1.9. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler

Endometriyal karsinomun prognozu öncelikle hastalık evresi ve histoloji (hem derece hem de histolojik alt tip dahil) tarafından belirlenir. Endometrium kanserinin prognostik faktörleri Tablo-5’de verilmiştir.

**Tablo 5.** Endometrium kanserinde prognostik faktörler

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. Yaş                          |
| 2. Histolojik Tip               |
| 3. Histolojik Derece            |
| 4. Myometrial İnvazyon          |
| 5. Alt Uterin Segment Tutulumu  |
| 6. İsthmus-serviks Tutulumu     |
| 7. Adneks Tutulumu              |
| 8. Lenfovasküler Saha İnvazyonu |
| 9. Lenf Nodu Metastazı          |
| 10. Tümör Boyutu                |
| 11. Periton Sitolojisi          |
| 12. DNA Ploidisi                |
| 13. Moleküler Faktörler         |
| 14. Hormon Reseptör Durumu      |
| 15. Figo Evre                   |

**Evre:** En önemli prognostik faktör cerrahi evrelemedir. Evre 1 endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım %80-90, evre 2 için ise %70- 80’dir evre 3 ve 4 için % 20 ila 60’tır ( 102-103 ).

**Yaş:** Endometrium kanserlerinde prognostik açıdan önemli bir faktördür. Yaşın bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı tartışmalıdır. 65 yaş üstü endometrium kanserli



hastalarda daha sık derin myometrial invazyon, yüksek tümör derecesi ve ileri tümör evresi vardır (104). Yaşlı hastalarda, genç hastalara göre daha yüksek nüks oranları ve daha düşük sağkalım oranları mevcuttur (105).

**Histolojik Tip:** Endometrioid tip dışındaki histolojik alt tipler kötü diferansiyasyon göstermeleri, daha agresif seyretmeleri ve daha sık nüks etmeleri ile daha kötü prognoza neden olurlar.

**Histolojik Grade:** Tümörün derecesi prognoz üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Tümörün derecesi arttıkça, miyometriyal invazyon derinliğinin, lenfatik yayılımının, serviks tutulumunun ve uzak metastaz oranının artması prognoz üzerinde negatif etkiye neden olur. Tümör derecesi arttıkça hastalığın nüks etme ihtimali de artar.

**Tümör Boyutu:** Tümör boyutu da bağımsız bir prognostik faktör gibi gözükmemektedir. Tümör boyutunun 2 cm'den büyük olması durumunda artmış lenf nodu metastaz riski nedeniyle prognozun kötüleştiği bildirilmiştir.

**Hormon Reseptör Yapısı:** Östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin hücrel atipik değişimlerden bağımsız olarak prognoz üzerinde belirleyici oldukları belirlenmiştir. Sağkalım süresi pozitif reseptör sayısı ve tipi farketmeksizin reseptör pozitifliği olmayan tümöre sahip hastalarda daha uzundur. Reseptör pozitifliği metastatik hastalığı olan olgularda da sağkalımı olumlu etkilemektedir. Progesteron reseptörünün östrojen reseptör ne göre prognoz üzerinde daha olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Reseptörün mutlak değeri arttıkça hastalığın prognozu daha yüz güldürücü olmaktadır (106).

**Myometriyal İnvazyon:** Tümörün miyometriyuma invazyonunun olup olmaması, eğer varsa derinliğinin oranı tümörün davranış şekli üzerindeki etkisiyle prognostik önemli bir faktördür. İnvazyon derinliği arttıkça lenfatik ve hematojen yayılım ihtimalinin artması, hastalığın uterus dışına yayılma ve tekrarlama olasılığını arttırır. Myometrial invazyon derinliği hematojen yolla yayılım ve nükün en önemli nedenidir. Tüm bu durumlara rağmen invazyon derinliğinin prognoz üzerindeki en önemli belirteci myometriuma invaze olan tümörün invazyon sınırının serozaya olan mesafesidir. Sınırın serözaya olan uzaklığının 5 mm'den az olması, hastalığın tekrarlama ihtimali ve kısa sağkalım süresi ile çok yakın ilişkilidir (107). Myometrial invazyon derinliği cerrahi evreleme sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılacak hasta grubunu seçmek için kullanılan önemli bir belirteçtir.

**Lenfatik ve Vasküler Alan İnvazyonu:** Endometrium kanserli ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda, lenfadenektomi ve adjuvan tedaviye rağmen, nüksüz

sağkalım ve genel sağkalım oranları düşüktür. Endometrium kanserli hastalarda lenfovasküler alan invazyonu yüksek lenf nodu metastazı riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüksek lenf nodu metastaz riski, özellikle uzak ve paraaortik rekürrensler yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Adjuvan tedaviler ile bu alanlarda nüksün önüne geçilmesi hedeflenmektedir (108).

**DNA Ploidisi ve Proliferasyonu:** Endometrium kanserlerinin yarısında fazlasında DNA(deoksiribonükleik asit) içeriği diploittir. Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça, myometrial invazyon derinliği arttıkça ve hastalık evresi ilerledikçe tümör içeriğinin diploid oranı azalır. Anöploid hücre yoğunluğu fazla olan tümöre sahip hastalarda, sağkalım genellikle daha kısa olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir (109).

**İstmus ve Serviks Tutulumu:** Tümörün uterus içindeki lokalizasyonu oldukça önemlidir. Tümörün uterus alt segmente ve veya servikse yayıldığı durumlarda hastalığın, uterus dışında olma, lenf nodlarına yayılma ve tekrarlama ihtimali artar. Serviksin stromal invazyonu lenf nodu tutulumunun en önemli belirteçidir (110).

**Periton Sıvısı Sitolojisi:** Pozitif peritoneal sitoloji evreleme sisteminden çıkarılmıştır. Pozitif periton sitolojisinin, endometriyum kanseri adneksiyel, peritoneal ya da lenf nodu yayılımına sahipse, sağkalım üzerinde negatif etki yaptığı, uterusu sınırlı hastalıkta ise prognozu etkilemediği bulunmuştur (111).

**Adneksiyal ya da Uterusun Serozal Tutulumu:** Adneksiyal ya da serozal yayılımı olan hastalar, hastalığın tekrarlama olasılığını arttıran başka kötü prognostik faktörlere de sahiptir. Adneksiyel ya da serozal tutulum diğer prognostik faktörlerle ilişkilidir ve bağımsız faktörler değildir.

**Lenf Nodu Yayılımı:** Lenf nodu metastazı endometrium kanserinin erken evrelerinde en önemli prognostik faktördür. Hastalığın tekrarlama olasılığı lenf nodu metastazı olan hastalarda, olmayanlara kıyasla neredeyse altı kat daha fazladır (112). Paraaortik lenf nodu tutulumunun izole olma ihtimali azdır. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olanların neredeyse üçte ikisinde paraaortik lenf nodu tutulumu pozitifdir. Jinekolojik Onkoloji Grubu'na göre prognozun belirlenmesinde en önemli faktör paraaortik lenf nodu metastazının olup olmamasıdır.

**İntraperitoneal Yayılım:** İntraperitoneal yayılım ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki oldukça kuvvetlidir. Peritoneal tekrarlama için tek başına ongorucu bir faktör değildir.

**Moleküler Düzeydeki Bozukluklar:** Tip I ve Tip II şeklinde sınıflandırılan endometrium kanserlerinin moleküler düzeyde de farklılıkları mevcuttur. Endometrial kanser öncü lezyonlarında en önce gözlenen moleküler değişiklikler PTEN(fosfataz-tensin analoğu) genindeki inaktivasyondur. PTEN geni tümör baskılayıcı bir gendir. PTEN genindeki bu değişiklik, Tip II endometrium kanserlerinde en sık görülen moleküler kusurdur ve bu mutasyona sahip tümörler daha iyi diferansiyasyon ve prognozla ilişkilidir. Tip II endometrial kanserlerde genelde kromozomal instabilite mevcuttur. Seröz tip karsinomların çok büyük kısmında en sık görülen mutasyon p53 mutasyonudur. Ek olarak hücreler arası adezyondan sorumlu bir onkogen olan E-cadherin endometrial dokuda neoplazik değişimlerin başlamasında kritik rol oynar. E-cadherin yokluğunun seröz tip, berrak hücreli tip ve ileri evre hastalıkla ilişkisi vardır (113).

#### **2.1.10. Endometrium Kanseri Risk Sınıflaması**

Hastalığın sürekliliği ve nüksünü önlemek, hasta yönetimine katkı sunmak amacıyla GOG tarafından belirlenmiştir (114). İlk sınıflandırma eski bir klinikopatolojik bir çalışmadan sonra belirlenmiştir(GOG-33). Grade 3-4 olan, LVSI olan, 1/3'den fazla myometrial invazyonu olan, servikal veya adneksiyel tutulumu olan ve ileri yaş olan hastalar yüksek riskli grup olarak belirlenmiştir. Daha sonraki GOG-99 çalışmasında risk sınıflaması revize edilmiştir. Hastalar düşük, yüksek-orta ve yüksek olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır. Yüksek Orta riskli grup; 70 yaş üzeri artı 1 risk faktörü, 50 yaş üzeri artı 2 risk faktörü veya herhangi bir yaştayken 3 risk faktörü bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Risk faktörleri artan yaş, grade 2-3 tümör, LVSI bulunması ve 1/3'den daha fazla myometrial invazyon varlığıdır. Geriye kalan tüm hastalarda düşük risk olarak sınıflandırılırlar (114).

**Tablo 6.** ESGO Guidelines Endometrial Kanseri 2021 Risk Sınıflaması

|                     |                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Düşük Risk        | *Evre 1A Endometrioid<br>*Grade 1-2<br>*LVSİ negatif ya da fokal                                                                                                                                                   |
| 2.Orta Risk         | *Evre 1B Endometrioid + Grade 1-2 + LVSİ negatif ya da fokal<br>*Evre 1A Endometrioid + Grade 3 + LVSİ negatif ya da fokal<br>*Evre 1A non-- endometrioid (seröz, clear cell, undiferansiye karsinom, mikst)Mİ yok |
| 3.Yüksek-Orta Risk  | *Evre I endometrioid + LVSİ pozitif + Mİ ve grade ne olursa olsun<br>* Evre IB endometrioid + Grade 3 + LVSİ durumundan bağımsız olarak<br>* Evre II                                                               |
| 4.Yüksek Risk       | *Evre III- IVA rezidü hastalık yok<br>*Evre I-IVA non- endometrioid (seröz, clear cell, undiferansiye karsinom , mikst ) + Mİ ve rezidü hastalık yok                                                               |
| 5.Metastaz Gelişmiş | * Evre III- IVA rezidü hastalığı olan<br>* Evre IVB                                                                                                                                                                |

#### 2.1.11. Endometrium Kanseri Tedavi

Tek başına cerrahi, hastalığın kalıcılığı veya tekrarlama riski düşük olan hastalar için genellikle iyileştiricidir. Orta veya yüksek riskli hastalığı olan hastalar adjuvan tedaviden yararlanabilir. Endometrial karsinom, ortak 2017 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)/Tümör, Düğüm, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir. Bilateral salpingo-ooforektomi ile total histerektomi endometrial karsinom için standarttır (115). Tanı sonrasında cerrahi hazırlık için preoperatif değerlendirme, anamnez, fizik muayene ve gereken görüntüleme yöntemlerini içermektedir. Transvajinal ultrasonografi ve akciğer grafisi endometrioid tip histolojiye sahip hastalarda değerlendirme için yeterlidir. Hastanın semptomlara göre uterus dışı hastalık şüphesi varsa ek görüntüleme yöntemleri yapılabilir. Eğer tümör endometrioid tip değilse, uterus dışı hastalık varlığını araştırmak için CA 125 ve tüm vücut BT preoperatif değerlendirmeye eklenebilir (116,117).

**-Cerrahi Tedavi:** Endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde en kabul

görmüş yöntem histerektomi, bilateral salpingooforektomi ve peritoneal sıvı örneği alınmasıdır. Endometrioid tip olmayan olgularda omentektomiye ek olarak

apendektomi ve periton biyopsisi de yapılabilir. Lenf nodu diseksiyonu kararında endometrium kanserinin tipi, tümörün derecesi, tümörün boyutu ve tümörün miyometriyuma invazyon derinliği önem taşır. Hastalık uterus dışına yayıldıysa, tümörün histolojik değişim derecesi 3 ise, tümör endometrioid tip dışındaki diğer tiplerden biriye veya tümörün miyometriyuma invazyonu yarıdan fazlaysa bilateral olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Tümör boyutu 2 cm'den büyükse ve pozitif pelvik lenf nodu mevcutsa paraaortik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Sayılan herhangi bir risk faktörünün ve servikal tutulumun olmadığı durumlarda ise sadece bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yeterlidir ancak tümör 2 cm'den küçükse lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir (118,119).

**Laparoskopik Histerektomi:** Laparoskopik yöntemde laparotomiye göre daha uzun operasyon süreleri kaydedilmiş olsa da daha az perioperatif mortalite, postoperatif daha kısa hastanede kalma ve rutin hayata daha kısa sürede dönüş görülmüştür. Vücut kitle indeksi 40 ve üzeri olan hastalarda laparotomiye dönüş oranı yaklaşık olarak %50-60'tır ve bu durum obez hastalarda cerrahi girişim seçeneğini daraltmaktadır. Laparoskopik cerrahi seçeneğinin paraaortik lenf nodu diseksiyonu için ekstrapitoneal yaklaşıma rahatlıkla müsaade etmesi sayesinde laparotomi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında diseke edilen lenf nodu sayısında fark yoktur (120,121).

**Robotik Histerektomi:** Son zamanlarda önemi artmaya başlamıştır. Özellikle obezite nedeniyle minimal invaziv cerrahi seçeneği uygulanamayan hastalara artmış görüntüleme yöntemleri ve ekipmanları ile bu seçeneği sunar. Sadece endometrium kanserli obez hastalarda yapılan bir çalışmada laparoskopik ve robotik yaklaşım kıyaslandığında, robotik yaklaşımda operasyon süresinin daha kısa olduğu, operasyonda daha az kan kaybı görüldüğü, diseke edilen lenf nodu sayısının daha fazla olduğu ve operasyon süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Ancak yüksek maliyetleri nedeniyle ulaşılabilirliği kısıtlı olduğu için hangi grup hastada tercih edilmesi gerektiği ile ilgili net veriler yoktur (122,123).

**Vaginal Histerektomi:** Bazı seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Örneğin ileri derecede obez olan ve medikal açıdan durumu riskli olan hastalarda ya da ileri düzeyde prolapsusu olan hastalarda tercih edilebilir. Uterus dışı hastalık yayılmış olma ihtimali düşük olan hasta grubu seçilmelidir (124).

**Laparotomi ile Histerektomi:** Genelde tercih edilen insizyon göbek altı median insizyondur. Periton boşluğuna girildiğinde batından örnek mai alınması için 100 cc salin ile

yıkama yapılır. Genelde asitle karşılaşılmaz ancak varlığında örnekleme yapmak için çok iyi bir seçenektir. Daha sonra dikkatle batin eksprolasyonu yapılmalıdır. Şüpheli duyulan her lezyondan örnekleme yapılmalı ya da lezyon çıkarılmalıdır. Sonrasında histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılır. Çıkarılan materyal frozena gönderilmeden önce mutlaka makroskopik olarak detaylı incelenmelidir. Bütün kadınlar minimal invaziv cerrahiye uygun adaylar değildir. Örneğin çok büyük boyutlu uterusu olan hastalar, trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyeceği öngörülen hastalar ya da bilinen adeziv hastalığı olanlar örnek sayılabilir. Bundan dolayı laparotomi günümüzde hala değerini korumaktadır (125).

**Radikal Histerektomi:** Histerektomiye ek olarak parametriumların ve üst vajenin de çıkarılması işlemidir. Genelde bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu da operasyona dahildir. Evre 1 olgularda histerektomi-bilateral salpingooferektomiye göre sağkalım üzerinde pozitif etkisi yoktur. Ek olarak radikal histerektomi operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon olasılığını artırması nedeniyle erken evrelerde uygulanmamalıdır.

**Primer Radyasyon Tedavisi:** Sadece hastaya ek komorbid durumları nedeniyle cerrahi uygulanamayacak olduğu nadir durumlarda düşünülür. Brakiterapi tipik seçilen yöntemdir.

#### **Lenf Nodu Değerlendirmesi**

Endometrium kanserli kadınlarda lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım tartışmalıdır. Uygulama farklı kurumlara veya cerrahlara göre değişir (126). Genel olarak, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu açısından seçenekler (ağır metastatik hastalık yokluğunda) şunlardır:

- LND yapılmayabilir.
- Sistemik LND yalnızca lenf nodu metastazı riski yüksekse yapılabilir.
- Lenfatik haritalamanın ardından rutin sentinel LND yapılabilir.
- Tüm hastalarda sistemik LND yapılabilir.

Endometrium kanserli hastaların çoğunda metastaz olmadığı için, lenfadenektominin terapötik bir önemi varlığı araştırıldı. Rutin tam pelvik ve para-aortik LND paradigması, iki randomize çalışmanın yayınlanmasıyla sorgulandı. Bu denemeler, sistemik LND'nin endometrium kanserli hastalarda sağkalım üzerine olumlu etki göstermediği tespit edilmiştir (119 ,127).

**Komplet pelvik lenfadenektomi-** Rutin tam bilateral pelvik ve paraaortik LND, adjuvan tedaviyi planlamak amacıyla malignite derecesi hakkında en fazla bilgi sağlar, ancak

evrensel kullanımı ile ilgili temel endişe, alt ekstremitelerde lenfödem ve ilişkili selulit gelişme ihtimalidir (128).

Lenf nodu metastazının histolojik olarak doğrulandığı hastalar için genellikle adjuvan kemoterapinin kullanılması önerilir. Bununla birlikte, lenf düğümleri negatif olduğunda, yüksek-orta risk hastalığı olan hastalarda, lenf nodlarının disseke edilmediği benzer hastalara göre adjuvan tedavi daha az önerilmektedir.

**Paraaortik lenf nodu disseksiyonu** – Endometrium kanserinde paraaortik lenf nodlarını disseke etme kararı, pelvik lenf nodu metastazı varlığında aort metastazı riskinin arttığını, izole aort lenf nodu nükslerinin meydana geldiğini gösteren verilere dayanmaktadır ve aortik LND pelvik LND'ye dahil edildiğinde sağkalım iyileşir (129,130). Paraaortik lenf nodu metastazı riskinin, lenf nodlarını çıkarma prosedüründe oluşabilecek risklerden daha düşük olduğu tahmin edildiğinden dolayı, birçok cerrah paraaortik LND'yi atlayabilmektedir. Uygulamada, bir lenf nodu disseksiyonu yapılırken, çoğu cerrah pelvik LND ve seçici paraaortik LND yapmaktadır.

**Sentinel lenf nodu değerlendirmesi** – Lenfatik haritalamayı takiben sentinel LND, endometrium kanserinde retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi için standart bir seçenek haline gelmiştir. Teknesyum-99m, lenfatik haritalamada enjekte edilen en yaygın radyoaktif işaretli kolloiddir. Ayrıca %1 izosulfan mavisi ve %1 metilen mavisi gibi mavi renkli boyalar, lenfatik kanalların ve sentinel lenf nodlarının gösterilmesi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tespit için bir kızılötesi yakın kamera varlığında, tek bir ajan olarak indosiyanin yeşili kullanımı, sentinel lenf nodlarının tespiti için rutin yaklaşım haline gelmiştir. Retrospektif veriler, ICG'nin tek başına mavi renkli boyadan sentinel lenf nodlarının saptanmasında üstün olduğunu ve ICG ile mavi boya kombinasyonunun sentinel lenf nodu saptanmasında en yüksek orana sahip olduğunu göstermektedir. Haritalama maddesinin servikse enjeksiyonunu takiben, boyanın veya ICG'nin optimal tespiti 15 ile 60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bir hemipelvisin başarılı bir şekilde haritalanması, serviksten doğrudan en az bir lenf noduna giden bir kanalın gözlemlenmesiyle tanımlanmaktadır. Yaygın iliak veya paraaortik sentinel lenf nodları da varsa disseke edilir. Tanımlanan sentinel lenf nodları daha sonra alınır ve patolojik değerlendirme için gönderilir. Her iki hemipelvis haritalanmazsa, hasta yönetiminin kişiselleştirilmesi gerekmektedir. Sentinel LND kullanımını destekleyen veriler, lenf nodu metastazının daha fazla saptanmasını ve sistematik LND'ye kıyasla düşük yanlış negatif oranını gösteren prospektif ve retrospektif

alışmalar ile gösterilmiştir (131). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve SGO (Society of Gynecologic Oncology), endometrium kanserli kadınların tedavisinde sentinel lenfadenektominin uygulanmasını desteklemektedir. Ancak her iki kuruluş da retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde sentinel lenfadenektom iyi alternatif stratejilerle karşılaştıran randomize çalışmaların bulunmadığına dikkat çekmektedir (132).

### **İleri Evre Hastalık**

Metastatik hastalığın klinik veya radyografik kanıtı olan hastalarda, kesin tanı koymak, semptomların ve hastalık belirtilerinin hafifletilmesi veya onkolojik sonuçları iyileştirilmesi için cerrahi önerilmektedir (133). Genel olarak, bu prosedürde bir orta hat insizyonu yoluyla laparotomi ile gerçekleştirilir. Bazı hastalara sitoredüksiyon yapılır. Endometrium kanseri için cerrahi sitoredüksiyon tipik olarak operasyon öncesi muayene veya görüntülemede tespit edilen, ekstrauterin pelvik veya karın içi hastalığı bulunan veya ilk cerrahi tedavi sırasında ekstrauterin hastalığın tespit edildiği durumlarda yapılır. Bu durum nispeten nadirdir ve endometrium kanserli hastaların yaklaşık %5 veya daha azında görülür. Sitoredüksiyon, pelvik veya abdominal endometrium kanseri yayılımı olan kadınlara sağkalım konusunda avantaj sağladığı düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili çalışmalar yetersizdir ve endometrium kanserinde uygulanan sitoredüksiyon yönetiminde, over kanseri için uygulanan sitoredüksiyon ile ilgili literatür verilerinden faydalanılmaktadır. Sitoredüksiyon uygulanan endometrium kanseri tanılı hastalarda sağkalım, over kanseri için sitoredüksiyon uygulanan kadınlardan daha düşüktür (134).

### **2.1.12. Özel Klinik Durumlar**

**Doğurganlığın korunması:** Düşük riskli endometrium kanseri olanre me çağındaki kadınların, doğurganlığı korumak isteyip istemedikleri sorgulanmalıdır. Doğurganlığın korunması için aday olan kadınlar için en yaygın yaklaşım progestin tedavisi olup doğurganlık tamamlanana kadar, histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi dahil olmakzere cerrahi evrelemenin ertelenmesidir (135). İleri veya tekrarlayan hastalık riski düşük olan uygun hastalara uygulanmalıdır. Hastalar, nüks veya kalıcı hastalık riskinin histerektomiden daha yüksek olduğu konusunda bilgilendirilmeli ve onamları alınmalıdır. Konservatif tedaviye başlamadan önce, kanser derecesini ve miyometriyal invazyon derinliğini değerlendirmek için kapsamlı bir değerlendirme gerekmektedir. Bu tıbbi öykü, uterus büyüklüğü ve hareketliliği için fizik muayene ve metastatik hastalık, endometrial örnekleme, pelvik ve abdominal görüntülemeyi içermektedir.



**Opere olamayan hastalar:** Klinik evre I endometrium kanseri olan ve cerrahi istemeyen kadınlar için alternatif olarak primer radyasyon tedavisi önerilebilir. Bu kadınlar için 1971'de kabul edilen FIGO sistemine göre klinik evreleme önerilmektedir (136). Klinik evreleme prosedürü anestezi altında muayeneyi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi ve görüntüleme çalışmalarını içermektedir. Çalışmaların çoğu, gelişmiş manyetik rezonans görüntülemenin miyometriyal invazyonu saptamada yaklaşık %80 ile 90 duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Servikal invazyon için duyarlılık bulguları %56 ile 100 arasında değişmektedir. Dolayısıyla lokal invazyon olmadığına dair net bir güvence sağlamamaktadır (137).

**Senkron over ve endometriyal kanser:** Endometrium kanserli kadınların %5'inde ve over kanseri olan kadınların %10'unda endometrium ve overin senkron kanserleri birlikte bulunur (138). Endometrium kanserli kadınlarda senkron kanser riski, premenopozal kadınlarda daha yüksek gibi görünmekle birlikte bunların %5 ile 29'unda eşzamanlı over kanseri de mevcuttur (139). Evreleme ve cerrahi tedavi, hastanın metastatik hastalığı veya senkron primerleri olup olmadığına bakılmaksızın aynı şekilde uygulanır. Hem over hem de endometriumun senkron primer tümörleri olan vakalarda tedavi, evreye göre her kanser için kombine tedavi önerilerine dayanılarak uygulanır. Genç hastalar Lynch sendromunun bir sonucu olarak endometrium ve / veya over kanserlerini geliştirdikleri için potansiyel riskleri açısından değerlendirilmelidir. Çünkü genetik bir mutasyon ortamında doğurganlığın korunmasının güvenliği bilinmemektedir.

#### **2.1.13. Postoperatif Tedavi:**

**-Vajinal brakiterapi:** Eksternal ışın tedavisinin alternatifidir. Erken evre olup grade 3 tümörü ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastaların vajinal nüks riski fazladır. Yüksek doz brakiterapinin nüks ihtimali fazla olan erken evrelerdeki endometrial kanserlerde neredeyse %100 vajinal kontrol sağladığı görülmüştür (140).

**-Eksternal Pelvis Işın Tedavisi:** Işın tedavisi tümörün derecesine ve miyometriyal invazyonuna göre orta ve yüksek riskli hastalara uygulanır. Hastalığı pelvis içinde sınırlı olup, adneksiyel, parametriyal ve pelvik lenf nodu yayılımı olan olgularda operasyon sonrası pelvis ışınlanmasından fayda görmesi beklenir. Yüksek riskli hastalığı olanlarda eksternal pelvis ışınlanmasının sağkalım üzerine pozitif etkisi gözlenmemiştir (114).

**-Genişletilmiş Alan Işın Tedavisi:** Paraaortik lenf nodu metastazı haricinde pelvis dışında başka hastalık bulgusu olmayan hastalara uygulanan ışın tedavisidir.

Komplikasyon oranı düşüktür ve paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım üzerine pozitif etkisi vardır.

**-Tüm Batın Işın Tedavisi:** Genelde evre 3-4 hastalığı olan olgularda tüm batın ışınlama tedavisi yapılır. Ek olarak batında tekrarlama ihtimali yüksek olan kanser ya da seröz tip tümörü olan hastalarda da uygulanabilir. Ancak Jinekoloji-Onkoloji grubunun çalışmasının yayınlanması ile ileri evre hastalığı olanlarda kemoterapinin üstünlüğü kanıtlanınca artık tüm batın ışın tedavisi önerilmemektedir (141).

**-Progesteron:** Çoğu endometrium kanserinde hormon reseptörleri (östrojen/progesteron) pozitifdir. Metastatik düzeydeki hastalığı olan olguların tedavisinde progesteronlar başarılıdır. Hastalığın tekrarını azaltmak için operasyon sonrası progesteron tedavisi kullanılmaktadır. Progesteron sistemik etkili ve yan etkisi az bir ajandır (114).

**-Kemoterapi:** Günümüzde ileri evre endometrium kanseri olgularının standart tedavisi kemoterapidir. Endometrium kanseri postoperatif tedavi sürecinde çeşitli hasta gruplarında radyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi konusunda halen çeşitli çalışmalar devam etmektedir. En iyi tedavi seçeneği, tedavideki en iyi ajan ve fayda görecektir hasta grupları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometrium kanseri tanısı ile opere edilen hastalar incelendi. Bu olgulardan, histopatolojik olarak tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, tümör grade'i, tümör histolojisi, lenfovasküler alan invazyonu, östrojen reseptörü durumu, progesteron reseptörü durumu, P53 ve Ki-67 ekspresyonu durumu ve preoperatif serum CA 125 değeri, postoperatif adjuvan tedavi ile ilgili kayıtları incelenip kaydedildi. Olguların tedavi sonrası izlem kayıtları incelenerek kaydedildi. Tedavi bitiminden (cerrahi± adjuvan tedavi) ilk hastalık nüksü saptandığı zamana kadarki süre 'hastalıksız sağkalım', ilk tedavi bitiminden ( cerrahi± adjuvan tedavi) son takip yapılan tarih ya da ölüm zamanına kadarki süre 'genel sağkalım' olarak tanımlandı. İncelen olguların kayıtlarına hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Patolojik verileri ya da hasta izlem verileri yetersiz olan olgular, non-epitelyal endometrial malignite olan olgular, ikinci bir primer malignite tanısı var olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Cerrahi evreleme sonuçları FIGO 2009 kılavuzuna göre değerlendirildi. Hormon reseptör, p53 ve Ki-67 ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemlerle belirlendi.

ER ve PR değerlendirilmesinde İHK boyanması % <1 olanlar negatif olarak, >% 1 boyanma gösterenler pozitif olarak kabul edildi. İHK boyanma pozitif olanlar %1-49,9 ve % 50-100 arası olanlar şeklinde alt gruplara ayrıldı. Çalışmada; hormon reseptörleri, ki-67, P53 İHK boyanma özellikleri ile endometrial kanser patolojik prognostik faktörleri ve hastalıksız sağkalım-genel sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca serum Ca 125 değerleri ile immunohistokimyasal veriler ve patolojik prognostik faktörler ve sağkalımlar arasındaki olası ilişki değerlendirildi.

Araştırma verileri SPSS 21.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri için normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum ve maksimum kullanılarak gösterilmiştir. Araştırmada kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığını göstermek için Ki Kare Testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşıyanlarının karşılaştırılmasında Student-t Testi veya One Way ANOVA, bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin parametrik özellikleri taşımayanlarının

karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.



#### 4.BULGULAR

Ocak 2014 ile Aralık 2020 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tedavi ve takibi yapılan, çalışma metodolojisiinde belirtilen kriterlere uygun 169 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 58,5±8,3 yıl idi.

Olguların histolojik tipleri incelendiğinde; 153 tanesi endometrioid , 15 tanesi non-endometrioid ( seröz =11 , mikst = 2 ,berrak hücreli = 1, undiferansiye =1 ) olarak izlendi. Olguların 142'si grade 1-2 , 27 'si grade 3 olarak tespit edildi. 150 olgu FİGO evre 1-2 , 19 olgu Figo evre 3-4 olarak tespit edildi. Tüm olguların arasında, 118 hastada MI ≤ %50, 131 hastada uterin serviks, isthmus, adneks,kornu tutulumu yok, 127 hastada LVSI negatif, 160 hastada LNM negatif, ve tümör çapı 121 hastada ≤ 4 cm idi.

Tablo 7'de klinikopatolojik faktörleri ile %PR ve %ER karşılaştırılmıştır. Tablo incelendiğinde PR yüzdesi açısından histolojik tip (p=0,000) , grade (p=0,000), myometrial invazyon (p=0,018) arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.ER yüzdesi açısından histolojik tip (p=0,000) ve grade (p=0,000) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Histolojik tipi endometrioid karsinom olanlarda %PR 50-100 arasında olanların ve %ER 50-100 arasında olanların oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(p=0,000) Non-endometrioid olanlarda %PR 1 altında olanların ve %ER 1 altında olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (p= 0,000) Grade 1-2 olanlarda %PR 50-100 arasında olanların oranı, Grade 3 olanlarda %PR 1 altında olanların ve 1-49,9 arasında olanların oranı, Grade 1-2 olanlarda %ER 50-100 arasında olanların oranı Grade 3 olanlarda %ER 1 altında olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır(p =0,000). Myometrial invazyon ½ den az olanlarda PR yüzdesi 50,0-100,0 arasında olanların oranı, myometrial invazyon ½ den fazla olanlarda PR yüzdesi 1-49,9 arasında olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. (p=0,018) Ayrıntılar Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Klinikopatolojik gruplar ile %PR ve %ER değerlerinin karşılaştırılması

|                                          |                         | %PR          |      |         |      |           |      | %ER          |      |         |      |           |      |
|------------------------------------------|-------------------------|--------------|------|---------|------|-----------|------|--------------|------|---------|------|-----------|------|
|                                          |                         | <%1          |      | %1-49,9 |      | %50-100 P |      | <%1          |      | %1-49,9 |      | %50-100 p |      |
|                                          |                         | n            | %    | n       | %    | n         | %    | n            | %    | n       | %    | n         | %    |
| <b>Histoloji</b>                         | <b>Endometrioid</b>     | 11           | 7,1  | 20      | 13,0 | 123       | 79,9 | 4            | 2,6  | 17      | 11,0 | 133       | 86,4 |
|                                          | <b>Non-endometrioid</b> | 9            | 60,0 | 3       | 20,0 | 3         | 20,0 | 8            | 53,3 | 2       | 13,3 | 5         | 33,3 |
|                                          |                         | <b>0,000</b> |      |         |      |           |      | <b>0,000</b> |      |         |      |           |      |
| <b>Grade</b>                             | <b>1-2</b>              | 11           | 7,7  | 16      | 11,3 | 115       | 81,0 | 5            | 3,5  | 14      | 9,9  | 123       | 86,6 |
|                                          | <b>3</b>                | 9            | 33,3 | 7       | 25,9 | 11        | 40,7 | 7            | 25,9 | 5       | 18,5 | 15        | 55,6 |
|                                          |                         | <b>0,000</b> |      |         |      |           |      | <b>0,000</b> |      |         |      |           |      |
| <b>FİGO evre</b>                         | <b>1-2</b>              | 15           | 10,0 | 21      | 14,0 | 114       | 76,0 | 8            | 5,3  | 18      | 12,0 | 124       | 82,7 |
|                                          | <b>3-4</b>              | 3            | 20,0 | 2       | 13,3 | 10        | 66,7 | 2            | 13,3 | 0       | ,0   | 13        | 86,7 |
|                                          |                         | <b>0,494</b> |      |         |      |           |      | <b>0,195</b> |      |         |      |           |      |
| <b>Mİ</b>                                | <b>Az</b>               | 12           | 10,2 | 11      | 9,3  | 95        | 80,5 | 7            | 5,9  | 10      | 8,5  | 101       | 85,6 |
|                                          | <b>Fazla</b>            | 8            | 15,7 | 12      | 23,5 | 31        | 60,8 | 5            | 9,8  | 9       | 17,6 | 37        | 72,5 |
|                                          |                         | <b>0,018</b> |      |         |      |           |      | <b>0,125</b> |      |         |      |           |      |
| <b>İsthmus, Serviks, Adneks tutulumu</b> | <b>Yok</b>              | 16           | 12,2 | 17      | 13,0 | 98        | 74,8 | 10           | 7,6  | 13      | 9,9  | 108       | 82,4 |
|                                          | <b>Var</b>              | 4            | 10,5 | 6       | 15,8 | 28        | 73,7 | 2            | 5,3  | 6       | 15,8 | 30        | 78,9 |
|                                          |                         | <b>0,884</b> |      |         |      |           |      | <b>0,555</b> |      |         |      |           |      |
| <b>LVSİ</b>                              | <b>Yok</b>              | 12           | 9,4  | 16      | 12,6 | 99        | 78,0 | 7            | 5,5  | 13      | 10,2 | 107       | 84,3 |
|                                          | <b>Var</b>              | 8            | 19,0 | 7       | 16,7 | 27        | 64,3 | 5            | 11,9 | 6       | 14,3 | 31        | 73,8 |
|                                          |                         | <b>0,163</b> |      |         |      |           |      | <b>0,259</b> |      |         |      |           |      |
| <b>LNM</b>                               | <b>Yok</b>              | 17           | 10,6 | 22      | 13,8 | 121       | 75,6 | 10           | 6,3  | 19      | 11,9 | 131       | 81,9 |
|                                          | <b>Var</b>              | 3            | 33,3 | 1       | 11,1 | 5         | 55,6 | 2            | 22,2 | 0       | ,0   | 7         | 77,8 |
|                                          |                         | <b>0,121</b> |      |         |      |           |      | <b>0,126</b> |      |         |      |           |      |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>                   | <b>&lt;=4</b>           | 11           | 9,1  | 15      | 12,4 | 95        | 78,5 | 6            | 5,0  | 12      | 9,9  | 103       | 85,1 |
|                                          | <b>&gt;4</b>            | 9            | 19,1 | 8       | 17,0 | 30        | 63,8 | 6            | 12,8 | 7       | 14,9 | 34        | 72,3 |
|                                          |                         | <b>0,112</b> |      |         |      |           |      | <b>0,116</b> |      |         |      |           |      |

( Mİ: Myometriyal invazyon, LVSİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu, LNM: Lenf Nodu Metastazı, CA 125: serumkanseri antijeni 125, PR: Progesteron Reseptörü, ER: Östrojen Reseptörü)

Tablo 8’de klinikopatolojik gruplar arasında CA 125 değerleri karşılaştırılmıştır. Tablo incelendiğinde CA 125 figo evrelemesine göre evre 3 olanlarda (p=0,014), isthmus, kornu, adneks tutulumu (p=0,003), lenfovasküler invazyon (p=0,022) ve lenf nodu var (p=0,022)olanlarda, tümör çapı 4’ün üzerinde olanlarda ( p=0028) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ortanca CA 125 değeri FİGO evre 1-2 olanlarda 15,0 (0,3-569,0), FİGO evre 3 olanlarda 28,0 (10,0-244,0), isthmus, kornu adneks tutulumu yok olanlarda 15,0 (3,0-569,0), isthmus,serviks, adneks tutulumu var olanlarda 20,0 (0,3-244,0), lenfovasküler invazyon yok olanlarda 15,0 (3,0-569,0), lenfovasküler invazyon var olanlarda 17,0 (0,3-244,0), lenf nodu yok olanlarda 15,0 (3,0-569,0), lenf nodu var olanlarda 27,0 (10,0-136,0), tümör çapı <=4 cm altında olanlarda 15,0 (3,0-569,0), tümör çapı > 4 cm olanlarda 18,0 (6,0-244,0) olarak bulunmuştur. Ayrıntılar Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Klinikopatolojik gruplar arasında CA 125 değerlerinin karşılaştırılması

|                                         |                         | CA 125 |             |         |            | P     |
|-----------------------------------------|-------------------------|--------|-------------|---------|------------|-------|
|                                         |                         | n      | Ortalama±SS | Ortanca | Min-Maks   |       |
| <b>Histoloji</b>                        | <b>Endometrioid</b>     | 154    | 26,1±36,5   | 15,0    | ,3-244,0   | 0,143 |
|                                         | <b>Non-endometrioid</b> | 15     | 69,5±143,4  | 17,0    | 10,0-569,0 |       |
| <b>Grade</b>                            | <b>1-2</b>              | 142    | 26,2±37,6   | 15,0    | 3,0-244,0  | 0,112 |
|                                         | <b>3</b>                | 27     | 49,6±108,3  | 17,0    | ,3-569,0   |       |
| <b>FİGO evre</b>                        | <b>1-2</b>              | 150    | 27,9±55,0   | 15,0    | ,3-569,0   | 0,014 |
|                                         | <b>3-4</b>              | 15     | 48,9±62,7   | 28,0    | 10,0-244,0 |       |
| <b>Mİ</b>                               | <b>Az</b>               | 118    | 23,7±52,4   | 15,0    | 3,0-569,0  | 0,070 |
|                                         | <b>Fazla</b>            | 51     | 44,6±60,0   | 17,0    | ,3-244,0   |       |
| <b>İsthmus, Adneks Serviks tutulumu</b> | <b>Yok</b>              | 131    | 26,2±55,2   | 15,0    | 3,0-569,0  | 0,003 |
|                                         | <b>Var</b>              | 38     | 43,0±55,1   | 20,0    | ,3-244,0   |       |
| <b>LVSİ</b>                             | <b>Yok</b>              | 127    | 24,9±53,2   | 15,0    | 3,0-569,0  | 0,022 |
|                                         | <b>Var</b>              | 42     | 45,2±60,1   | 17,0    | ,3-244,0   |       |
| <b>LNM</b>                              | <b>Yok</b>              | 160    | 29,4±56,3   | 15,0    | ,3-569,0   | 0,022 |
|                                         | <b>Var</b>              | 9      | 40,9±38,7   | 27,0    | 10,0-136,0 |       |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>                  | <b>≤4</b>               | 121    | 28,3±58,4   | 15,0    | ,3-569,0   | 0,028 |
|                                         | <b>&gt;4</b>            | 47     | 34,5±48,0   | 18,0    | 6,0-244,0  |       |

( Mİ: Myometriyal invazyon, LVSİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu, LNM: Lenf Nodu Metastazı, CA 125: serum kanseri antijeni 125)

Tablo 9’da klinikopatolojik gruplar arasında ki-67 değerleri karşılaştırılmıştır. Tablo incelendiğinde ki 67 grade 3 olanlarda (p=0,050), myometrial invazyon fazla (p=0,021) olanlarda, isthmus kornu adneks tutulumu (p=0,040) ve lenfovasküler invazyon pozitif olanlarda (p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ortanca ki 67 değeri grade 1-2 olanlarda 20,0 (0,0-100,0), grade 3 olanlarda 30,0 (0,0-80,0), myometrial invazyon az olanlarda 15,0 (0,0-90,0), myometrial invazyon çok/fazla olanlarda 30,0 (0,0-100,0), isthmus,serviks, adnekte tutulum olmayanlarda 20,0 (0,0-90,0), isthmus, serviks, adneks tutulumu olanlarda 30,0 (0,0-100,0), lenfovasküler invazyon yok olanlarda 20,0 (0,0-100,0), lenfovasküler invazyon var olanlarda 30,0 (0,0-80,0) olarak bulunmuştur. Ayrıntılar Tablo 9’da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** Klinikopatolojik gruplar arasında Ki-67 değerlerinin karşılaştırılması

|                                                   |                         | Ki-67 |             |         |          | P     |
|---------------------------------------------------|-------------------------|-------|-------------|---------|----------|-------|
|                                                   |                         | n     | Ortalama±SS | Ortanca | Min-Maks |       |
| <b>Histoloji</b>                                  | <b>Endometrioid</b>     | 154   | 26,2±22,7   | 20,0    | ,0-100,0 | 0,745 |
|                                                   | <b>Non-endometrioid</b> | 15    | 31,1±29,2   | 20,0    | ,0-80,0  |       |
| <b>Grade</b>                                      | <b>1-2</b>              | 142   | 25,2±23,0   | 20,0    | ,0-100,0 | 0,050 |
|                                                   | <b>3</b>                | 27    | 34,1±23,8   | 30,0    | ,0-80,0  |       |
| <b>FİGO evre</b>                                  | <b>1-2</b>              | 150   | 26,3±23,0   | 20,0    | ,0-100,0 | 0,257 |
|                                                   | <b>3-4</b>              | 15    | 33,0±25,3   | 20,0    | 5,0-80,0 |       |
| <b>Mİ</b>                                         | <b>Az</b>               | 118   | 24,3±22,8   | 15,0    | ,0-90,0  | 0,021 |
|                                                   | <b>Fazla</b>            | 51    | 32,1±23,6   | 30,0    | ,0-100,0 |       |
| <b>Serviks, İsthmus ,<br/>Adneks<br/>tutulumu</b> | <b>Yok</b>              | 131   | 24,5±22,2   | 20,0    | ,0-90,0  | 0,040 |
|                                                   | <b>Var</b>              | 38    | 33,8±25,6   | 30,0    | ,0-100,0 |       |
| <b>LVSİ</b>                                       | <b>Yok</b>              | 127   | 24,3±23,1   | 20,0    | ,0-100,0 | 0,007 |
|                                                   | <b>Var</b>              | 42    | 33,8±22,7   | 30,0    | ,0-80,0  |       |
| <b>LNM</b>                                        | <b>Yok</b>              | 160   | 26,0±22,9   | 20,0    | ,0-100,0 | 0,192 |
|                                                   | <b>Var</b>              | 9     | 37,8±28,7   | 30,0    | 5,0-80,0 |       |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>                            | <b>≤4</b>               | 121   | 26,3±22,2   | 20,0    | ,0-90,0  | 0,891 |
|                                                   | <b>&gt;4</b>            | 47    | 27,5±26,2   | 20,0    | ,0-100,0 |       |

( Mİ: Myometriyal invazyon, LVSİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu, LNM: Lenf Nodu Metastazı )

Tablo 10’da klinikopatolojik gruplar arasında p53 değerleri karşılaştırılmıştır. Tablo incelendiğinde p53’ün sadece grade 1-2 ve grade 3 olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görülmüştür (p=0,002). P53 ortanca değeri grade 1-2 olanlarda 5,0 (,0-100,0), grade 3 olanlarda 40,0 (,0-100,0) olarak bulunmuştur. Diğer değişken grupları arasında p53 açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. Ayrıntılar Tablo 10’da özetlenmiştir.



**Tablo 10.** Klinikopatolojik Gruplar Arasında P53 Değerlerinin Karşılaştırılması

|                                     |                         | p53 |             |         |          | P     |
|-------------------------------------|-------------------------|-----|-------------|---------|----------|-------|
|                                     |                         | n   | Ortalama±SS | Ortanca | Min-Maks |       |
| <b>Histoloji</b>                    | <b>Endometrioid</b>     | 154 | 21,1±31,4   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,053 |
|                                     | <b>Non-endometrioid</b> | 15  | 41,0±35,4   | 40,0    | ,0-100,0 |       |
| <b>Grade</b>                        | <b>1-2</b>              | 142 | 19,4±30,5   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,002 |
|                                     | <b>3</b>                | 27  | 41,0±34,8   | 40,0    | ,0-100,0 |       |
| <b>FIGO evre</b>                    | <b>1-2</b>              | 150 | 22,0±31,6   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,870 |
|                                     | <b>3-4</b>              | 15  | 23,8±34,4   | 2,0     | ,0-100,0 |       |
| <b>Mİ</b>                           | <b>Az</b>               | 118 | 24,5±33,9   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,435 |
|                                     | <b>Fazla</b>            | 51  | 19,0±27,7   | 5,0     | ,0-100,0 |       |
| <b>İstmus kornu adneks tutulumu</b> | <b>Yok</b>              | 131 | 22,9±32,1   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,770 |
|                                     | <b>Var</b>              | 38  | 22,4±32,6   | 4,0     | ,0-100,0 |       |
| <b>LVSİ</b>                         | <b>Yok</b>              | 127 | 20,6±31,0   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,078 |
|                                     | <b>Var</b>              | 42  | 29,6±35,0   | 10,0    | ,0-100,0 |       |
| <b>LNM</b>                          | <b>Yok</b>              | 160 | 22,2±32,2   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,336 |
|                                     | <b>Var</b>              | 9   | 33,3±30,0   | 30,0    | ,0-80,0  |       |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>              | <b>≤4</b>               | 121 | 21,7±31,4   | 5,0     | ,0-100,0 | 0,878 |
|                                     | <b>&gt;4</b>            | 47  | 25,1±34,3   | 2,0     | ,0-100,0 |       |

( Mİ: Myometriyal invazyon, LVSİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu, LNM: Lenf Nodu Metastazı )

Tablo 11’da yaş, tümör çapı, CA 125, ki-67, p53, PR ve ER parametrelerinin korelasyon analizi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde CA 125 ve tümör çapı arasında, p53 ve ki 67 arasında, ER ve PR arasında pozitif yönde, ER ve tümör çapı arasında, PR ve CA 125 arasında, PR ve p53 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Ayrıntılar Tablo 10’da özetlenmiştir.

**Tablo 11.** Yaş, tümör çapı, CA125, ki-67, p53, PR ve ER parametrelerinin korelasyon analizi

|               | Yaş            | Tümör<br>çapı (cm) | CA 125      | ki-67       | p53         | PR          | ER          |
|---------------|----------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Yaş           | <b>R</b> 1,000 | ,034               | ,144        | ,100        | ,045        | -,076       | -,008       |
|               | <b>P</b> .     | ,660               | ,061        | ,197        | ,559        | ,325        | ,921        |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |
| Tümör çapı cm | <b>r</b> ,034  | 1,000              | ,199**      | ,058        | -,049       | -,079       | -,174*      |
|               | <b>p</b> ,660  | .                  | <b>,010</b> | ,454        | ,530        | ,308        | <b>,024</b> |
|               | <b>N</b> 168   | 168                | 168         | 168         | 168         | 168         | 168         |
| CA 125        | <b>r</b> ,144  | ,199**             | 1,000       | ,012        | -,020       | -,181*      | -,179*      |
|               | <b>p</b> ,061  | <b>,010</b>        | .           | ,874        | ,799        | <b>,018</b> | <b>,020</b> |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |
| ki 67         | <b>r</b> ,100  | ,058               | ,012        | 1,000       | ,277**      | -,149       | ,022        |
|               | <b>p</b> ,197  | ,454               | ,874        | .           | <b>,000</b> | ,054        | ,772        |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |
| p53           | <b>r</b> ,045  | -,049              | -,020       | ,277**      | 1,000       | -,170*      | ,003        |
|               | <b>p</b> ,559  | ,530               | ,799        | <b>,000</b> | .           | <b>,027</b> | ,966        |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |
| PR            | <b>r</b> -,076 | -,079              | -,181*      | -,149       | -,170*      | 1,000       | ,698**      |
|               | <b>p</b> ,325  | ,308               | <b>,018</b> | ,054        | <b>,027</b> | .           | <b>,000</b> |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |
| ER            | <b>r</b> -,008 | -,174*             | -,179*      | ,022        | ,003        | ,698**      | 1,000       |
|               | <b>p</b> ,921  | <b>,024</b>        | <b>,020</b> | ,772        | ,966        | <b>,000</b> | .           |
|               | <b>N</b> 169   | 168                | 169         | 169         | 169         | 169         | 169         |

(PR:Progesteron Reseptörü, ER: Östrojen Reseptörü, CA 125: serum kanseri antijeni 125)

Tablo 12’de klinikopatolojik risk faktörlerine göre gruplandırılmış hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım analizi değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde progresyonsuz sağkalım FİGO evresi (p=0,018), myometrial invazyon (p=0,000), tümör çapı (p=0,004) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım grade 1-2 olanlarda 78,4±2,6 ay, grade 3 olanlarda 66,8±7,2 ay, figo evresi 1-2 olanlarda 77,8±2,5 ay, FİGO evresi 3 olanlarda 54,7±7,7 ay, tümör çapı ≤4 cm olanlarda 80,6±2,6 ay, > 4 cm olanlarda 65,6±5,8 ay olarak bulunmuştur. Genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmemiştir (p> 0.05).

**Tablo 12.** Klinikopatolojik risk faktörlerine göre gruplandırılmış hastaların progresyonsuz ve genel sağkalım analizi

|                                       |                         | Progresyonsuz sağkalım (ay) |          |        | p     | Genel sağkalım (ay) |          |       |       |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|--------|-------|---------------------|----------|-------|-------|
|                                       |                         | n                           | Ortalama | SE     |       | n                   | Ortalama | SE    | p     |
| <b>PR</b>                             | <%1                     | 20                          | 70,021   | 7,707  | 0,427 | 20                  | 80,623   | 5,249 | 0,109 |
|                                       | %1-49,9                 | 22                          | 66,825   | 5,120  |       | 22                  | 73,176   | 7,026 |       |
|                                       | %50-100                 | 125                         | 78,073   | 2,790  |       | 125                 | 84,399   | 2,729 |       |
| <b>ER</b>                             | <%1                     | 12                          | 67,381   | 11,327 | 0,637 | 12                  | 80,941   | 8,561 | 0,149 |
|                                       | %1-49,9                 | 18                          | 74,002   | 4,975  |       | 18                  | 66,461   | 6,958 |       |
|                                       | %50-100                 | 137                         | 76,844   | 2,747  |       | 137                 | 83,187   | 2,501 |       |
| <b>Histoloji</b>                      | <b>Endometrioid</b>     | 152                         | 76,878   | 2,625  | 0,439 | 152                 | 82,526   | 2,523 | 0,449 |
|                                       | <b>Non-endometrioid</b> | 15                          | 71,196   | 8,948  |       | 15                  | 80,819   | 5,229 |       |
| <b>Grade</b>                          | <b>1-2</b>              | 140                         | 78,401   | 2,598  | 0,061 | 140                 | 82,577   | 2,153 | 0,632 |
|                                       | <b>3</b>                | 27                          | 66,833   | 7,161  |       | 27                  | 76,520   | 6,578 |       |
| <b>FİGO evre</b>                      | <b>1-2</b>              | 148                         | 77,798   | 2,497  | 0,018 | 148                 | 81,804   | 2,422 | 0,868 |
|                                       | <b>3-4</b>              | 15                          | 54,673   | 7,709  |       | 15                  | 78,681   | 5,651 |       |
| <b>Mİ</b>                             | <b>Az</b>               | 117                         | 81,892   | 2,560  | 0,000 | 117                 | 84,900   | 2,274 | 0,055 |
|                                       | <b>Fazla</b>            | 50                          | 61,634   | 4,895  |       | 50                  | 74,041   | 4,910 |       |
| <b>İsthmus, kornu adneks tutulumu</b> | <b>Yok</b>              | 129                         | 76,649   | 2,862  | 0,756 | 129                 | 81,894   | 2,870 | 0,857 |
|                                       | <b>Var</b>              | 38                          | 74,917   | 5,374  |       | 38                  | 80,427   | 4,840 |       |
| <b>LVSİ</b>                           | <b>Yok</b>              | 125                         | 78,351   | 2,820  | 0,069 | 125                 | 81,003   | 2,611 | 0,649 |
|                                       | <b>Var</b>              | 42                          | 69,459   | 5,322  |       | 42                  | 82,282   | 4,438 |       |
| <b>LNM</b>                            | <b>Yok</b>              | 158                         | 77,105   | 2,462  | 0,133 | 158                 | 82,031   | 2,346 | 0,925 |
|                                       | <b>Var</b>              | 9                           | 56,795   | 10,060 |       | 9                   | 73,365   | 3,369 |       |
| <b>Tümör çapı (cm)</b>                | <b>&lt;=4</b>           | 119                         | 80,562   | 2,631  | 0,004 | 119                 | 83,407   | 2,747 | 0,450 |
|                                       | <b>&gt;4</b>            | 47                          | 65,573   | 5,574  |       | 47                  | 79,026   | 4,683 |       |

(PR:Progesteron Reseptörü, ER: Östrojen Reseptörü, Mİ: Myometriyal invazyon, LVSİ: Lenfovasküler Saha İnvazyonu, LNM: Lenf Nodu Metastazı)

Tablo 13’de p53, ki67 ve CA125’in sağkalım analizi sonuçları değerlendirilmiştir. Tablo incelendiğinde p53, ki67 ve CA 125’in progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etkisi saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 13.** p53, ki67 ve CA125'in sağkalım analizi sonuçları

| Progresyonsuz sağkalım |                           | Genel sağkalım (ay) |                     |
|------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|
| p                      | HR (95% GA)               | p                   | HR                  |
| <b>P53</b>             | 0,180 1,007 (0,997-1,018) | 0,490               | 1,005 (0,991-1,018) |
| <b>Ki67</b>            | 0,928 0,999 (0,984-1,014) | 0,761               | 0,998 (0,982-1,013) |
| <b>CA 125</b>          | 0,803 0,999 (0,992-1,006) | 0,696               | 0,998 (0,991-1,006) |

(HR: Hormon reseptörü, CA 125: serum kanseri antijeni 125)

## 5.TARTIŞMA

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. (1) Evre I hastalık için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80-90, evre II için %70-80 ve evre III ve IV için % 20-60'tır ( 2,3 ).

Endometrial kanserin, Bokhman Sınıflaması'na göre iki alt tipi mevcuttur. Tip 1 endometrial kanser, genellikle iyi prognoz ile ilişkili olan endometrioid histolojiye sahip ve düşük dereceli, hormon reseptörü pozitif bir tümörü ifade ederken; tip 2 endometrial kanser, non-endometrioid histolojiye sahip, yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif ve tip 1 tümörden daha kötü prognozlu bir tümörü ifade eder (4,5). Fakat bu sınıflama tedaviyi düzenleme ve prognozu öngörme ile ilgili sınırlı kalmaktadır. Endometrium kanseri tedavisi risk sınıflama sistemine göre planlanlanır. Risk sınıflamasında prognostik önemi olan; FIGO evresi, histoloji, Mİ, LVSİ, histolojik grade, tümör çapı, lenf nodu metastazı kullanılır. Bu çalışmada HR durumunun immünohistokimyasal analizi, Ki-67 ve p53 ekspresyonu ve serum CA 125 seviyelerinin prognozu predikte etme gücü ve risk sınıflandırmasına katkıda bulunup bulunmadıkları incelendi. Çalışmamızda FIGO evresi, Mİ ve tümör çapı parametreleri progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Literatüre bakıldığında; histoloji, grade, Mİ, FIGO evresi, LSVİ, LNM varlığı sağkalımla ilişkili prognostik faktörlerdir. Çalışmamızdaki bu farklılığın sebepleri; non-endometrioid histoloji olan olgular ile lenf nodu metastazı olan olgu sayısında yetersizlik olarak düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda tümör çapının prognostik faktör olarak anlamlı bulunmasının nedeni; diğer çalışmalarda 2 cm olarak alınan sınır değerin çalışmamızda 4 cm olarak alınması nedeniyle istatistiksel olarak sensitivitenin artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu sınır değerin, prognozu belirlemede daha anlamlı bir eşik değeri olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda CA 125 ile diğer prognostik faktörler olan FIGO evre, istmus, serviks, adneks tutulumu, LVSİ, LNM, tümör çapı arasında anlamlı yüksek ilişki bulunmuştur. Ki 67 ile yüksek grade, Mİ, istmus, serviks, adneks tutulumu, LSVİ arasında anlamlı yüksek ilişki bulunmuştur. p53 ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki bulunurken, FIGO evre, Mİ, tümör çapı ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda literatüre uygun olarak ER ve PR ile İHK boyanma oranları endometrioid histoloji ve düşük histolojik grade olgularda yüksek bulunmuştur. PR ve ER yüzdesi düşük olanlar ile non- endometrioid histoloji, yüksek grade ile ilişkili bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda PR reseptör İHK boyanma yüzdesi ile Mİ arasında ters korelasyon saptanmıştır. HR ekspresyon yüzdeleriyle hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatür incelendiğinde PR ve ER ekspresyon düzeyinin iyi prognostik faktör olduğu yönünde bir çok çalışma vardır. 2013 de yapılan bir çalışmada orta ve yüksek riskli evre I-II hastalıkta PR negatifliğinin nüks için bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuş, LVSI ve tümör boyutundan daha güçlü bir relaps göstergesi olduğu belirtilmiştir (142).

Bir çalışmada Evre I ve II endometrial karsinomu olan hastalarda ER reseptör durumu ile, histolojik ve nükleer grade ve ekstrauterin metastazlar ile ilişkili bulunmuştur. PR durumu, histolojik grade ve histolojik tip ile değişken göstermiştir. Hem östrojen hem de progesteron reseptörleri histolojik farklılaşma, peritoneal sitoloji, ekstrauterin metastazlar ve histolojik hücre tip ile ilişkilendirildi. Tek faktörlü analiz, östrojen reseptörü durumu, progesteron reseptörü durumu ve östrojen reseptörü/progesteron reseptörü durumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki önemli etkilerini ortaya çıkardı. Diğer tüm klinikopatolojik özellikler önemli ölçüde peritoneal sitoloji dışında prognozu etkiledi. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve kombine östrojen reseptörü/progesteron reseptörü durumu, modellerde glandüler veya nükleer farklılaşmanın histolojik değerlendirmesinin yerini alan önemli bağımsız prognostik faktörlerdi (143).

İleri evre endometrioid adenokarsinomu olan 816 kadının dahil edildiği çalışmada olguların 280'inde takip sırasında nüks ya da progresyon görüldü. Yaş, evre ve grade içeren çok değişkenli bir modelde, ER ve PR negatif vakalarda, ER ve Pr pozitif vakalarla karşılaştırıldığında daha yüksek nüks ile ilişkili olarak sonuçlandı (144).

Sivridis et al. (145) ER veya PR deki negatiflik endometrioid olmayan bir histoloji ile ilişkili olduğunu, tek başına ER ekspresyon kaybının, derin Mİ ile ilişkili olduğu bulundu. Ayrıca, Kauppila ve meslektaşları, ER ve PR' nin eşzamanlı varlığı, bir Evre I ve II endometrial tümörler için olumlu sağkalım ile ilişkili olduğunu buldu (146). Ancak bizim çalışmamızda hormon reseptör durumu ve hayatta kalma arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmadı.

CA 125 yüksekliği ,LNM , pozitif peritoneal sitoloji ve LVSI varlığı ile ilişkilidir (147). Ancak, CA 125 yüksekliğinin progresyonsuz sağkalım üzerindeki prognostik etkisi tartışmalıdır (147-149). CA 125'in endometrial kanser tanı ve prognozunu belirlemede tek

başına ya da diğer tümör belirteçleri ile kombinasyonunun etkinliği ile ilgili yapılmış birçok çalışma mevcuttur (147-151). Preoperatif yüksek CA 125 düzeyleri ile lenf nodu metastazı arasında bir ilişki saptanırken, rekürrens ile ilişkili olmadığına dair çalışmalar mevcuttur (150,148). Öte yandan bazı çalışmalarda preoperatif düşük CA 125 düzeylerinin progresyonsuz sağkalımı uzattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ( 147, 149,153).

Nicklin ve arkadaşları ile Chen ve arkadaşlarının serum CA 125 düzeyleri ile endometriyum kanser tanılı hastalarda yaptığı çalışmada; yükselmiş serum CA 125 düzeylerinin yüksek grade, yüksek evre ve artmış myometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve ekstrauterin metastaz ile kolere olduğu gösterilmiştir (151,152). Bizim çalışmamızda ise artmış CA 125 düzeylerinin sadece evre ile kolere olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir.

Baran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada derin miyometriyal invazyon, lenf nodu metastazı, lenfovasküler alan invazyonu, servikal stromal ve adneksiyal tutulum, ileri evre, pozitif periton sitolojisi, nüks ve adjuvan tedavi gereksinimi olan hastalarda medyan serum CA 125 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Serum CA 125 düşük olan hastalarda hastalığa özgü sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksekti (153). Bizim Çalışmamızda CA 125 ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile anlamlı ilişki saptanmadı.

İnsan kanserlerinde en sık oluşan genetik değişikliklerden biri, p53 tümör supresör geninin değişimidir. Endometrium kanserinde, Western blot tekniğiyle çalışılan nükleer p53 protein seviyeleri, normal endometrium örneklerine göre anlamlı olarak yüksektir (155). Uterus tümörlerinde p53 ekspresyonu bağımsız bir prognostik faktör olup, kötü prognozu göstermektedir. Hasta stage 1 ve 2 olup, p53 eksprese ediyorsa yüksek riskli kabul edilmelidir (155). Literatür incelendiğinde p53'ün endometrium kanserindeki diğer prognostik faktörlerle ilişkisi incelen birçok çalışma vardır; (154-159). Bu çalışmalardan bir tanesinde p53 ekspresyonu ile grade ve evre (155), bir tanesinde sadece evre (152), diğerinde ise LVSİ ile (159) ilişki saptanmıştır. Bizim Çalışmamızda da p53 ile yüksek grade arasında anlamlı yüksek ilişki saptanmıştır. Bazı çalışmalarda p53 ekspresyonunun sağkalım süresini kısalttığı gösterilmiştir. (143,154,157,158,159,164). Bu çalışmalarda istatistiksel anlamlı sonuçlar alınmasının nedeni daha uzun takip ve geniş popülasyonda çalışılması olabilir. Bazı çalışmalarda ise p53 ile sağkalım arasında ilişki saptanamamıştır ( 150,155,156) . Bizim çalışmamızda da genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişki saptanamamıştır. Anlamlı ilişki saptanamamasının nedeni takip sürelerinin daha uzun olması gerekliliği olabilir.

Ki-67 ekspresyonunun tümör derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiş olmasına rağmen prognostik değeri olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur (143,160,161)(165-167). Bazı çalışmalarda Ki-67 bağımsız prognostik önem taşımaktadır (164,165) .Güçlü Ki-67 ekspresyonu gösteren tümörler daha sıklıkla anöploid olmaktadır. Bazı çalışmalarda Ki-67 kötü prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (159,166). Ki-67 nin prognostik değeriyle ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise ki-67 ile relaps riski ile ilişkili değildi (143, 6, 163). Ki-67 ekspresyonunun tümör derecesi ile kolerasyonu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (159,162). Bazı çalışmalarda derece ve histoloji (143) , bazı çalışmalarda derece, LVSİ (163) arasında ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Ki-67 ile yüksek grade, Mİ, istmus, adneks, serviks tutulumu ve LVSİ arasında anlamlı yüksek ilişki bulundu. Genel sağkalım ile progresyonsuz sağkalım alarasında anlamlı ilişki saptanmadı.



## 6.SONUÇ

Çalışmamızda endometrial kanserde hormon reseptör yüksek ekspresyon oranının iyi prognostik faktörlerle, Ki-67 ve p53 ekspresyonunun ve preoperatif ölçülen yüksek serum CA-125 düzeylerinin kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat bu faktörlerin doğrudan sağkalım ile ilişkisi bulunmamıştır. Çalışmamızın eksik yönü non-endometrial histolojik tip olgu sayısının ve ileri evre hastalıklı olgu sayısının az olmasıdır. Bu faktörlerin prognoz üzerinde doğrudan etkisinin olup olmadığının araştırılması için daha fazla sayıda olgunun dahil olduğu, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7.ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, endometrium kanserinde hormon reseptörleri, Ki-67, p53 ekspresyon düzeyleri ve preoperatif ölçülen serum CA 125 düzeyi ile klinikopatolojik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve prognostik değerlerini belirlemek amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, endometriyal kanser tanılı 169 hasta dahil edildi. İmmünohistokimyasal yöntemlerle belirlenen östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü, ki-67 ve p53 ekspresyon düzeyleri ve preoperatif bakılan serum CA 125 düzeyleri ile prognostik klinikopatolojik faktörler, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaşı  $58,5 \pm 8,3$  yıl olan 169 endometrium kanserli hasta dahil edildi. HR pozitiflik oranı endometrioid histoloji grubunda endometrioid olmayan histoloji grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,000$ ). ER ve PR ekspresyonu yüksek pozitiflik oranı endometrioid endometrial karsinom histolojisi ve düşük grade ile anlamlı yüksek bulundu. ER ekspresyon oranından farklı olarak, PR ekspresyon oranı düşük olanlarda yüksek Mİ ile ilişkili bulundu. Yüksek düzeyde Ki-67 ekspresyonunun yüksek grade ( $p=0,00$ ), Mİ ( $p=0,021$ ), LVSİ pozitifliği ( $p=0,007$ ) ve serviks, adenks tutulumu ( $p=0,040$ ) ile ilişkili olduğu bulundu. Yüksek bir p53 ekspresyonunun ileri hastalık evresi ile ilişkili olduğu bulundu. P53 ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu arasında, PR ekspresyon oranı ile ER ekspresyon oranı arasında, tümör çapı ile serum CA 125 düzeyi arasında pozitif, p53 ekspresyonu ile PR yüksek ekspresyon oranı varlığı arasında, PR ekspresyonu ile CA 125 arasında, ER ekspresyon oranı ile tümör çapı arasında negatif korelasyon bulundu. HR ekspresyon oranı, p53, Ki-67 ekspresyonu, preoperatif ölçülen serum CA 125 düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Progresyonsuz sağkalım ile FİGO evresi, myometrial invazyon, tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptandı. Genel sağkalım ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda endometrial kanserde HR yüksek ekspresyon oranının iyi prognostik faktörlerle, Ki-67 ve p53 ekspresyonunun ve preoperatif ölçülen yüksek serum CA 125 düzeylerinin kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğu bulundu. Fakat bu faktörlerin doğrudan sağkalım ile ilişkisi bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriyal Kanser, Prognoz, Hormon Reseptörleri; Ki 67; p53; CA 125

## 8.ABSTRACT

**Objectives:** The present study aimed to evaluate the relationship between the expression levels of hormone receptors, Ki 67, p53 and serum cancer antigen 125 levels in endometrial cancer and clinicopathological risk factors, and determines their prognostic values.

**Material and methods:** This retrospective study included 169 patients with endometrial cancer whose estrogen receptor and progesterone receptor , Ki-67 and p53 expression levels were determined through immunohistochemical methods, and whose preoperative serum CA 125 levels were measured. These factors relationship with various clinicopathological factors, progression-free survival and overall survival was investigated.

**Results:** The study included 169 patients with EC with a mean age of  $58,5 \pm 8,3$  years. The rate of HR positivity was significantly higher in the endometrioid histology group than the non-endometrioid histology group ( $p = 0.000$ ). A high level of Ki-67 expression was found to be associated with a high grade tumors ( $p = 0.000$ ), and MI with  $> 50\%$  ( $p = 0,021$ ), LVSI positivity ( $p = 0.007$ ), cervical and adnexial invasion ( $p = 0,040$ ) and a high p53 expression were found to be associated with a high grade tumors ( $p = 0.026$ ). A positive correlation was found between p53 and Ki-67, ER and PR, CA 125 and tumor diameter , a negative correlation was found between p53 and PR, ER and tumor diameter , PR and CA 125 . Significant relationship was found between progression-free survival and figo stage,  $> 50\%$  myometrial invasion, and tumor diameter more than 4 cm. There was no significant difference in overall survival and selected all groups in the study.

**Conclusions:** While HR positivity indicates favorable clinicopathological prognostic factors, high Ki-67 and high p53 expression indicate unfavorable ones. However, no direct effect of these factors on prognosis was found in this study.

**Key words:** endometrial cancer; prognosis; hormone receptor; ki67; p53; CA125

## 9.KAYNAKLAR

- 1)Cancer Facts & Figures 2019 2019. Available from:  
<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancerfacts-figures-2019.html>
- 2) Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
- 3 )Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
- 4) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
- 5) Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
- 6). Creasman, W. T., Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., Graham, J. E., & Heller, P.B.(1987).Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60(8 Suppl), 2035–2041.  
[https://doi.org/10.1002/10970142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/10970142(19901015)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8).
- 7). Hecht, J. L.,& Mutter, G. L. (2006). Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(29), 4783–4791. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7173>.,
- 8) Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:153.
- 9)Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72:351.
- 10)Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007; 106:325.
- 11 ) Yang B, Shan B, Xue X, et al. Predicting Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer Using Serum CA125 Combined with Immunohistochemical Markers PR and Ki67, and a Comparison with Other Prediction Models. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155145, doi: 10.1371/journal.pone.0155145, indexed in Pubmed: 27163153.
- 13 ) American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society;2019<http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> (Accessed on October 16, 2019).
- 14) Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 46(14), 2593–2604.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.028>.
- 15 ) Cust A. E. (2011). Physical activity and gynecologic cancer prevention. Recent results in cancer research. *Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 186, 159–185. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7_7).

- 16)Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2)  
<https://epi.grants.cancer.gov/eccc/> (Accessed on October 10, 2019).
- 17)Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, et al. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005; 99:388.
- 18)Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101:470.
- 19 ) Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths.*CA Cancer J Clin.* Ağustos 2011;61(4):212-36.
- 20) Gültekin M, Boztaş G. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. :52.
- 21)Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
- 22) American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin no. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 125(4):1006-26, 2015.
- 23) Furness, S., Roberts, H., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Hickey, M., & Farquhar, C. (2009). Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD000402. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub3>.
- 24) Strom, B. L., Schinnar, R., Weber, A. L., Bunin, G., Berlin, J. A., Baumgarten, M., DeMichele, A., Rubin, S. C., Berlin, M., Troxel, A. B., & Rebbeck, T. R. (2006). Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *American journal of epidemiology*, 164(8), 775–786. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj316>.
- 25) Mourits, M. J., De Vries, E. G., Willemse, P. H., Ten Hoor, K. A., Hollema, H., & Van der Zee, A. G. (2001). Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstetrics and gynecology*, 97(5 Pt 2), 855–866. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01196-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01196-0).
- 26) Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394. Reaffirmed 2021.
- 27) Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015; 136:99.
- 28) 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. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748.
- 29) Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.
- 30) Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:756.
- 31) Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
- 32) Schumer ST, Cannistra SA. Yumurtalığın granüloza hücreli tümörü. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180.
- 33) Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Seks kord stromal tümörlerinin 63 vakasının klinik incelemesi. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:431.
- 34) Berek & Hacker's Jinekolojik Onkoloji, 7. baskı, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2020.
- 35) NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. Version3.2019

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) (Accessed on January 13, 2020).

- 36) Lu, K. H., Dinh, M., Kohlmann, W., Watson, P., Green, J., Syngal, S., Bandipalliam, P., Chen, L. M., Allen, B., Conrad, P., Terdiman, J., Sun, C., Daniels, M., Burke, T., Gershenson, D. M., Lynch, H., Lynch, P., & Broaddus, R. R. (2005). Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 105(3), 569–574. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae>.
- 37) Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:1927.
- 38) Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125:89.
- 39) Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:921–9.
- 40) Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a causal association between Insulinemia and endometrial cancer: a Mendelian randomization analysis. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:178.
- 41) Aune, D., Sen, A., & Vatten, L. J. (2017). Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Scientific reports*, 7, 44808. <https://doi.org/10.1038/srep44808>.
- 42) Piulats JM, Guerra E, Gil-Martin M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2017;145(1):200-7.
- 43 ) Bian X, Gao J, Luo F, Rui C, Zheng T, Wang D, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene*. 2018;37(3):341-51.
- 44) Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2018;472(6):885-96. doi: 10.1007/s00428-017-2279-8.
- 45) Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293–2302.
- 46) Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, vd. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. Ocak 2019;38 Suppl 1:S93-113.
- 47 ) Han G, Lim D, Leita MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology*. Şubat 2014;64(3):389-98.
- 48) Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):43–8.
- 49) Huang C-Y, Tang Y-H, Chiang Y-C, Wang K-L, Fu H-C, Ke Y-M, vd. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer – a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2014;133(2):221-8.

- 50 ) Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014; 133:221.
- 51) Fadare O, Zheng W, Crispens MA, et al. Endometrial berrak hücreli karsinomun morfolojik ve diğer klinikopatolojik özellikleri: titizlikle sınıflandırılmış 50 vakanın kapsamlı bir analizi. *Ben J Cancer Res* 2013; 3:70.
- 52) DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. Endometrial berrak hücreli karsinomların genetik manzarası. *J Pathol* 2017; 243:230.
- 53) R.R. Barakat, A. Berchuck, M. Markman, M. Randall (Eds.), *Principles and practice of gynecologic oncology* (Ed 6), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2013)
- 54) Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamouscellcarcinoma: Report of threecasesandreview of theliterature. *GynecolOncol*1990;36:321–326.
- 55) John O. Schorge, David ScottMiller Endometrium kanseri, ed. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, F. GaryCunningham Williams Jinekoloji 2. Basım. Texas, TheMcGaw-HillCompanies. 2015: 817-838.
- 56) Kobel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):166–80.
- 57) Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, vd. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. Mart 2005;105(3):575-80.
- 58) Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497:67.
- 59) Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, et al. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol* 2017; 41:245.
- 60) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4215.
- 61) Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113:299.
- 62) Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123:802.
- 63) Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 143:46.
- 64) Reijnen C, Küsters-Vandeveldt HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 154:124.
- 65) León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38:3388.
- 66) de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2019; 25:1087.
- 67) Church DN, Briggs SE, Palles C, et al. DNA polymerase  $\epsilon$  and  $\delta$  exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet* 2013; 22:2820.

- 68) McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer* 2021; 127:2409.
- 69) Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76:52–63.
- 70) Pasenen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0501-8
- 71) Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, Powell MA. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32:76-83.
- 72) McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, Mutch DG, Lankes HA, Geller MA et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:3062–3068.
- 73) Eva Coll-de Rubia, Elena Martinez- Garcia, Gunnar Dittmar, Antonio Gil- Moreno, Silvia Cabrera and Eva Colas, Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* June 2020.
- 74) Ashley CW, Da Cruz Paula A, Kumar R, et al. Primer ve metastatik endometriyal kanserde mutasyon imzalarının analizi, tümör ilerlemesi sırasında farklı DNA onarım kusurları ve kayma kalıplarını ortaya çıkarır. *Gynecol Oncol* 2019; 152:11.
- 75 ) Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, et al. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:907.
- 76) Fader AN, Roque DM, Siegel E, 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. *Clin Cancer Res* 2020; 26:3928.
- 77) de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113:1203.
- 78) John O. Schorge, David Scott Miller Endometrium kanseri, ed. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, F. Gary Cunningham Williams Jinekoloji 2. Basım. Texas, The McGraw-Hill Companies. 2015: 817-838.
- 79) Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar;93(6):468–74.
- 80) Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018 Jul;19(1):135.
- 81) Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
- 82) American College of Obstetricians and Gynecologists: Tamoxifen and uterine cancer. Committee opinion No:336, June 2006.
- 83) Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al: Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 61(1):8, 2011.



- 84) Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical model to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:649.
- 85) Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45:445. 61
- 86) Chandavarkar U, Kuperman J, Muderspach L, et al. Postmenopausal endometrial cancer: Reevaluating the role of endometrial echocomplex. *Gynecol Oncol* 2011; 120:S11.
- 87) Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, et al: Risk of long term pelvic recurrences after fluid mini hysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. *Menopause* 17(3):511, 2010.
- 88) Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al: Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 50(8):585, 2005.
- 89) Austin RM. George Papanicolaou's Efforts to Develop Novel Cytologic Methods for the Early Diagnosis of Endometrial Carcinoma. *Acta Cytol.* 2017;61(4–5):281–98.
- 90) Lv S, Wang R, Wang Q, Han L, Tuo X, Hou H, et al. A novel solution configuration on liquid-based endometrial cytology. *PLoS One.* 2018;13(2):e0190851.
- 91) Bogani G, Gostout BS, Dowdy SC, Multinu F, Casarin J, Cliby WA, et al. Clinical Utility of Preoperative Computed Tomography in Patients With Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Oct;27(8):1685–93.
- 92) Simcock B, Narayan K, Drummond E, Bernshaw D, Wells E, Hicks RJ. The role of positron emission tomography/computed tomography in planning radiotherapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 May;25(4):645–9.
- 93) Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA, Colombo PE, Fujii S, Reinhold C, et al. From Staging to Prognostication: Achievements and Challenges of MR Imaging in the Assessment of Endometrial Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017 Aug;25(3):611–33. .
- 94) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, vd. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic 49 Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Ocak 1991;40(1):55-65.
- 95) Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132:38.
- 96) Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:405.
- 97) Petru E, Luck H-J, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) proposals for changes of the current FIGO staging system. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2009;143(2):69-74.
- 98) Benedet J, Pecorelli S, Ngan H, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2000;70:207-312.
- 99) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2009;105(2):103-4.
- 100) Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133:216.

- B-LL, 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.
- 101) Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006 Oct;107(8):1823–30.
  - 102) Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
  - 103) Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
  - 104) Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006; 103:87.
  - 105 ) Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, Hudry N, et al. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group. *AnnSurg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1667–76.
  - 106) Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, vd. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. Ocak 2019;38 Suppl 1:S93-113.
  - 107) Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A Jr, et al. Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83–94.
  - 108) 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. *J Gynecol Oncol*. 2015 Jul;26(3):208–13.
  - 109) Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Eylul 1999;74(3):356-60.
  - 110) Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, vd. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. Mayıs 2011;18(5):1419-24.
  - 111) Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol*. Ekim 2009;115(1):18-25.
  - 112) Sean C. Dowdy, Gretchen E. Glaser, John R. Lurain *Uterine cancer*, ed. Jonathan S. Berek, Deborah L. Berek & Novak's *Gynecology*, 16. Basım. Philadelphia: WoltersKluwer. 2020:2359-2444.
  - 113) Silverman MB, Roche PC, Kho RM, Keeney GL, Li H, Podratz KC. Molecular and cytogenetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. Nisan 2000;77(1):1-7.
  - 114) Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.

- 115) Steven C Plaxe, MD, Arno J Mundt, MD , Treatment of low-risk endometrial cancer , Literature review current through: Sep 2022. | This topic last updated: Jan 04, 2021.
- 116) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, vd. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology*. Eylül 1999;212(3):711-8.
- 117) Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, vd. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. Mart 2008;108(3):486-92
- 118) Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Mayıs 2009;105(2):103-4.
- 119) Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, vd. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 03 Aralık 2008;100(23):1707-16.
- 120) Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of Life of Patients With Endometrial Cancer Undergoing Laparoscopic International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Compared With Laparotomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 10 Kasım 2009;27(32):5337-42.
- 121) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, vd. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Kasım 2009;27(32):5331-6.
- 122) Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol*. 01 Eylül 2011;22(3):168-76.
- 123) Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, vd. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 2008;199(4):360.e1-9.
- 124) Beck TL, Morse CB, Gray HJ, et al. Route of hysterectomy and surgical outcomes from a statewide gynecologic oncology population: is there a role for vaginal hysterectomy? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:348.e1.
- 125) Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, Smith MR, Atwood M, Mate TA, vd. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. *Gynecol Oncol*. Mart 2003;88(3):404-10.
- 126) Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133:216.
- 127) ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373:125.
- 128) Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714.
- 129) Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2014; 132:28.

- 130) Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165.
- 131) Ballester M, Dubernard G, Lécure F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12:469.
- 132) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (Accessed on February 22, 2018).
- 133) Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118:14
- 134) Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case control analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112:337.
- 135) [https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening?search=endometrial%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening?search=endometrial%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- 136) In memoriam William Henry Daines Trubshaw 1908-1971. *S Afr J Surg* 1971;9:172.
- 137) Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2012; 126:413.
- 138) Zaino R, Whitney C, Brady MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:355.
- 139) Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:693.
- 140) Jolly S, Vargas C, Kumar T, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97:887.
- 141) de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Mar 2018;19(3):295-309.
- 142) Huvila J, Talve L, Carpen O, Edqvist PH, Ponten F, Grenman S, et al. Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Jineköl Onkol*. 2013; **130** (3):463–9. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 143) Creasman WT, Soper JT, McCarty KS, Jr, McCarty KS, Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *J Obstet Gynecol'üm*. 1985; **151** (7):922–32. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 144) Melissa A Merritt , Howard D Strickler , Alan D Hutson , Mark H Einstein , Thomas E Rohan Xiaonan Xue , Mark E Sherman , Louise A Brinton , Herbert Yu , David S Miller , Nilsa C Ramirez , Heather A Lankes , Michael J Birrer , Gloria S Huang Marc J Gunter Sex Hormones, Insulin, and Insulin-like Growth Factors in Recurrence of High-Stage Endometrial Cancer. 2021 Apr;30(4):719-726. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1613. Epub 2021 Feb 23.

- 145) Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, et al. Endometrial carcinoma: association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression. *Virchows Arch.* 2001; 438(5): 470–477, doi: 10.1007/s004280000361, indexed in Pubmed: 11407475.
- 146) Kauppila A, Kujansuu E, Vihko R (1982) Cytosol estrogen and progestin receptors in endometrial carcinoma of patients treated with a surgery, radiotherapy, and progestin. Clinical correlates. *Cancer* 50:2157–2162
- 147) Olawaiye AB, Rauh-Hain JA, Withiam-Leitch M, et al. Utility of pre-operative serum CA-125 in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 110:293.
- 148) Gupta D, Gunter MJ, Yang K, et al. Performance of serum CA125 as a prognostic biomarker in patients with uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:529.
- 149) Reijnen C, Nicole Cm Visser , Jenneke C Kasius , Dorry Boll , Peggy M Geomini , Huy Ngo , Dennis Van Hamont , Brenda M Pijlman<sup>9</sup>, Maria Caroline Vos, Johan Bulten , Marc Plm Snijders<sup>11</sup>, Leon Fag Massuger<sup>1</sup>, Johanna Ma Pijn Improved preoperative risk stratification with CA-125 in low-grade endometrial cancer: a multicenter prospective cohort study
- 150) Emine Budak , Dudu Solakoğlu Kahraman , Adnan Budak , Ahmet Yanarates , Abdurrahman Hamdi İnan , Ahkam Göksel Kanmaz , Emrah Beyan The prognostic significance of serum CA125 levels with ER, PR, P53 and Ki-67 expression in endometrial carcinomas
- 151) J. Nicklin, M. Janda, V. Gebiski, T. Jobling, R. Land, T. Manolitsas, et al. The Utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer, *Int. J. Cancer* 131 (2012) 885-890.
- 152) Y.L. Chen, C.Y. Huang , T.Y. Chien, S.H. Huang, C.J. Wu, C.M. Ho., Value of preoperative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer, *Aust, N.Z. J. Obstet. Gyneacol.* 51 (2011) 397-402.
- 153) Şafak YILMAZ BARAN, Songül A, Gülşen D, Seda YÜKSEL Ş, Filiz A, Fatih K, Hüsni Ç What is the predictive value of preoperative CA 125 level on the survival rate of type 1 endometrial cancer? 1 *Turk J Med Sci.* 2021; 51(1): 335–341. Published online 2021 Feb 26. doi: 10.3906/sag-2005-331 PMID: 32979897
- 154) Mariani, A., Sebo, T. J., Katzmman, J. A., Keeney, G. L., Roche, P. C., Lesnick, T. G., & Podratz, K. C. (2000). Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(6), 1535–1544. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107328>.
- 155) Peiró, G., Mayr, D., Hillemanns, P., Löhrs, U., & Diebold, J. (2004). Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 17(3), 227–287. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800006>.
- 156) Ragni, N., Ferrero, S., Prefumo, F., Muschiato, B., Gorlero, F., Gualco, M., & Fulcheri, E. (2005). The association between p53 expression, stage and histological features in endometrial cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 123(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.018>

- 157) Ito, K., Watanabe, K., Nasim, S., Sasano, H., Sato, S., Yajima, A., Silverberg, S. G., & Garrett, C. T. (1994). Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer research*, 54(17), 4667–4670.
- 158) Kohler, M. F., Carney, P., Dodge, R., Soper, J. T., Clarke-Pearson, D. L., Marks, J. R., & Berchuck, A. (1996). p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*, 175(5), 1246–1252. [https://doi.org/10.1016/s00029378\(96\)70036-4](https://doi.org/10.1016/s00029378(96)70036-4).
- 159) Geisler, J. P., Wiemann, M. C., Zhou, Z., Miller, G. A., & Geisler, H. E. (1996). p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 61(2), 245–248. <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0133>.
- 160) Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H ve diğeri, Endometrioid tipi endometrial kanserde tümör hücre proliferasyonu ile karşılaştırıldığında histolojik derecenin ve vasküler invazyonun prognostik etkisi . *Histopatoloji* 2004; 44 : 472-479. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 161) Liu T, Gao H, Yang M ve diğeri, TNFAIP8 aşırı ekspresyonunun endometrial kanserde proliferasyon, metastaz ve hastalıklı sağkalım ile korelasyonu . *Tümör Biol* 2014; 35 : 5805-5814. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 162) Sarah K, Vanitha N Sivalingam, James B, Rhona M, Mashid N, Melanie E, Alexandra Leary, Hans W Nijman, Remi A Nout, Tjalling Bosse, Andrew G Renehan, Henry C Kitchener, Richard J Edmondson, Emma J Crosbie, *Mod Pathol*. 2017 Mar; 30(3): 459–468. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies
- 163) Fanning J, Brown S, Phibbs G ve diğeri, İmmünohistokimyasal değerlendirme, tam evreli yüksek riskli endometrial kanserde nüks için prognostik değildir . *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12 : 286–289. [ PubMed ] [ Google Akademik ]
- 164) Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53 and p21 expression. *J Clin Oncol* 1999 May; 17(5): 1382-90.
- 165) Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Identification of high risk patients by assessment of nuclear Ki67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998 Nov; 4(11):2779-85.
- 166) Nordstrom B, Strang P, Bergstrom R et al: A comparison of proliferative markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. Ki-67, PCNA and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer* 1996 Nov 1; 78(9):1942-51.

## EKLER

EK-1: Olgu Rapor Formu

### ENDOMETRİUM KANSERİNDE HORMON RESEPTÖRLERİ, P53, Kİ-67, SERUM KANSER ANTİJENİ 125'İN HASTALIĞIN EVRESİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| HASTA AD SOYADI                       |  |
| YAŞ                                   |  |
| Histolojik tip                        |  |
| Histolojik Derece                     |  |
| Myometrial İnvazyon                   |  |
| İsthmus-serviks-adneks tutulumu       |  |
| Lenfovasküler Saha İnvazyonu          |  |
| Lenf Nodu Metastazı                   |  |
| Tümör Boyutu                          |  |
| Figo Evre                             |  |
| Östrojen reseptör ekspresyon oranı    |  |
| Progestoren reseptör ekspresyon oranı |  |
| Ki-67 pozitiflik durumu               |  |
| P53 ekspresyon durumu                 |  |
| Tedavi tarihi                         |  |
| Progresyonsuz Sağkalım                |  |
| Genel Sağkalım                        |  |

EK-2: Etik Kurul Onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 28.02.2022-143642



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :E-53043469-050.04.04-143642  
Konu :Kararlar

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Niyazi Alper SEYHAN  
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.02.2022 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 08 nolu karar ekte sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

Karar no:08

Protokol no: 2022/38

Tıp Fakültesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr.Üyesi Niyazi Alper SEYHAN'ın **“Endometrium kanserlerinde hormon reseptörleri. P53,Ki-67. serum kanser antijeni 125'in hastalığın evresi ve prognoz ile ilişkisi”** konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR  
Kurul Başkanı