



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

**ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU:

Doç. Dr. Cemal Reşat ATALAY

**PREOPERATİF ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ
SAPTANAN VE HİSTEREKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF ENDOMETRİAL
KANSER SIKLIĞININ SAPTANMASI**

Dr. Pınar KADİROĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2012



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU:
Doç. Dr. Cemal Reşat ATALAY**

**PREOPERATİF ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ
SAPTANAN VE HİSTEREKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF ENDOMETRİAL
KANSER SIKLIĞININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar KADİROĞULLARI

**TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Özhan ÖZDEMİR**

ANKARA-2012

ÖNSÖZ

*Eğitimime yaptıkları büyük katkılarından ve asistanlığım süresince
esirgemediği ilgi ve desteklerinden dolayı şefim
Doç. Dr. CEMAL REŞAT ATALAY ' a
saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Gündüzü geceyi, yorgunluğu, heyecanı, 4 yıllık bir hayatı paylaştığım ve
çok şey öğrendiğim tüm uzman doktorlara, birlikte çalıştığım ve her
birini
sevgi ile anacağım bütün asistan arkadaşlarıma, anestezi uzmanları,
birlikte çalıştığım
tüm, hemşire, anestezi teknisyeni, yardımcı sağlık personeline ve
hastalarımıza
teşekkür ederim.*

*Tez çalışmam sırasında, benden desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Özhan
ÖZDEMİR ' e teşekkür ederim.*

*Kadın doğum ihtisasına başlamamda ve bitirmemde büyük katkısı
olan, bana her zaman güven ve pozitif enerji veren, önümü
açan, hedeflerimi yükselten eşim, dostum, hayat yoldaşım
Dr.Ersin KADİROĞULLARI ' na sonsuz teşekkür ederim.*

*Gönülleri daima benimle olan, sevgilerini her zaman yanımda
hissettiğim ve
gurur duyduğum aileme de sonsuz saygı ve sevgilerimle...
Varlığı ile içimi sonsuz mutluluk ve sevgi ile dolduran oğlum SAİT
MERT 'e...*

Dr. Pınar KADİROĞULLARI
ANKARA-2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER.....	4
2.3. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE TANI.....	6
2.4. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE SINIFLANDIRMA.....	7
2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE PROGNOZ	7
2.6. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE TEDAVİ	8
2.7. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE VE ENDOMETRİUM KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.7.1. Obezite.....	11
2.7.2. Erken Menarş - Geç Menopoz.....	12
2.7.3. Nulliparite	12
2.7.4. Diyabet.....	12
2.7.5. Polikistik Over Sendromu - Hormon Salgılayan Tümörler.....	13
2.7.6. Radyoterapi.....	13
2.7.7. Eksojen Östrojen.....	13
2.7.8. Sigara	16
2.7.9. Oral Kontraseptif Kullanımı.....	16
2.7.10. Heredite ve Aile Öyküsü	16
2.7.11. Tamoksifen	17
2.8. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TARAMASI.....	17
2.9. ENDOMETRİUM KARSİNOMU SEMPTOMLAR	17
2.10. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TANI	18

2.11. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE VE ENDOMETRİUM KANSERİNDE KESİN TEKNİKLER	19
2.11.1. Dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D&C).....	20
2.11.2. Sitolojik Değerlendirme	20
2.11.3. Histolojik Örneklemeye	21
2.11.4. Histeroskopi.....	22
2.12. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	23
2.12.1. Ultrasonografi	24
2.12.2. Doppler Sonografi	28
2.12.3. BT-MRI	29
2.13. ENDOMETRİUM KARSİNOMU PATOLOJİ	31
2.14. ENDOMETRİUM KARSİNOMU YAYILIM	31
2.15. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME	33
2.16. ENDOMETRİUM KARSİNOMU EVRELEME	34
2.17. ENDOMETRİUM KARSİNOMU PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	35
2.18. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TEDAVİ.....	38
3. MATERYAL METOD	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	66
ÖZET.....	67
ABSTRACT.....	69
8. KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CA-125	: Kanser antijeni-125
FIGO	: International Federation Of Gynecology and Obstetrics
kg	: kilogram
ark	: arkadaşları
DNA	: deoksiribonukleik asid
HRT	: hormon replasman tedavisi
HNPCC	: Hereditary non-polyposis colorectal cancer
NSABD	: National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project
SERM	: selektive estrogen receptor modulator
PAP	: Papanicolaou
USG	: ultrasonografi
D&C	: dilatasyon – küretaj
WHO	: World Health Organization
ISPG	: International Society of Psychiatric Genetics
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone
BT	: bilgisayarlı tomografi
MR	: manyetik rezonans

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Hiperplazi tipi ve kanser riskleri	5
Tablo 2.2.	Endometrial Hiperplazilerin Prognuzu	7
Tablo 2.3.	Karşılanmamış östrojen ve endometriyal karsinom gelişim rolatif riski (metaanaliz).....	15
Tablo 2.4.	Postmenopozal kanamalı kadınlarda atrofik endometriyum histopatolojik tanısı ile ilişkili endometriyal kalınlık.....	26
Tablo 2.5.	Endometriyum karsinomu histopatolojik tanısı ile ilişkili endometriyal kalınlık	26
Tablo 2.6.	Endometrium korpus Tümörlerinde cerrahi evreleme FIGO, 1988.....	34
Tablo 2.7.	Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme FIGO, 1988.....	35
Tablo 4.1.	Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan ancak postoperatif patoloji sonucunda hiperplazi izlenmeyen hastaların dağılımı	43
Tablo 4.2.	Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri ve hiperplazi gelen hastaların dağılımı	43
Tablo 4.3.	Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri gelen hastaların preoperatif endometrial biopsi sonuçları dağılımı.....	44
Tablo 4.4.	Postoperatif patoloji sonucu endometrial hiperplazi gelen hastaların dağılımı	44
Tablo 4.5.	Postoperatif patoloji tanısı hiperplazi olan hastaların yaş dağılımı	45
Tablo 4.6.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların yaş dağılımı.....	46

Tablo 4.7.	Postoperatif patoloji tanısı hiperplazi olan hastaların endometrium kalınlıkları (mm) dağılımı.....	47
Tablo 4.8.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların endometrium kalınlıkları (mm) dağılımı	47
Tablo 4.9.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların menapoz durumu	49
Tablo 4.10.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların sistemik hastalık dağılımı	49
Tablo 4.11.	Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri gelen hastaların histolojik tiplerinin dağılımı	50
Tablo 4.12.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların evresi.....	50
Tablo 4.13.	Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların grade	51
Tablo 4.14.	İntaroperatif frozen inceleme yapılan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı.....	52

1. GİRİŞ

Endometriyal hiperplazi, endometriyumun düzensiz şekil ve büyüklüğe sahip bezlerinin oluşturduğu bir morfolojik patern ile sonuçlanan, fizyolojik ve invaziv olmayan proliferasyonunu ifade eder (1). Patolojik tanısı bir antite spekturumunu kapsar, günümüzde patologlar tarafından kullanılan klasifikasyon sistemleri endometriyal hiperplazi spektrumunun şiddetindeki değişiklikleri belirler (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 sınıflandırma sistemi hiperplazileri atipik ve atipik olmayan tipler olarak ayırmıştır. Glanduler kompleksite ikincil öneme sahiptir (1). Önceleri benign, kistik veya hafif hiperplazi olarak adlandırılan basit atipisiz hiperplaziye, çoğunlukla, yaklaşık olarak menopoz zamanında, sırayla östrojen ve progesteron ile düzenlenen normal döngünün tempo ve miktarının bozulduğu zaman rastlanır (3).

Atipik hiperplazi birçok endometriyoid karsinomun öncülüdür. Bu hiperplaziler ve onların bağlantılı olduğu karsinomlar östrojenik uyarı ile gelişirler ve Tip-1 karsinom adını alırlar (1). Bütün endometriyum kanserlerinin %80'i Tip-1 karsinomdur (endometriyoid tip). Öncü lezyonları endometriyal intraepitelyal neoplazidir (EIN). En sık görülen semptomu anormal uterus kanamalarıdır. Bu terim premenopozal kadınlarda artmış yoğunlukta ve sıklıkta uterin kanama, postmenopozal kadınlarda ise herhangi bir uterin kanama anlamına gelir.

Endometriyal karsinom için saptanmış risk faktörleri karsinoma ilerleme riski düşük olan atipisiz kompleks veya basit hiperplaziye göre öncül lezyon olarak kabul edilen atipik hiperplazi ile daha yakından ilişkilidir. Tip 1 endometriyum kanserli kadınların çoğu karşılanmamış östrojene maruz kalmışlardır. Yağdan zengin diyet ve aşırı kilo (BMI>25 kg/m²) endometriyum kanserli kadınların yaklaşık %50'sinde önemli risk faktörleridir. Obezite, dolaşımdaki östrojen konsantrasyonları normal olduğunda bile endometriyum kanseri için bir risk faktörüdür. Fiziksel inaktivite, yüksek enerji alımı, 140/90 mmHg üzerindeki kan basıncı ve yüksek serum glukoz konsantrasyonları BMI'dan bağımsız risk faktörleridir. Sigara içmek östrojen üretimini ve metabolizmasını etkilediği için endometriyum kanseri riskini düşürür. Alkol kullanımı artmış östrojen konsantrasyonları ile ilişkilidir (4).

Endometriyal karsinomun diğerk bir tipi, tipik olarak yüksek dereceli olan ve östrojenik bir geçmişin neden olmadığı Tip-2 karsinomdur. Tip-2 karsinomlar, endometriyal intraepitelyal karsinom (EIC) denilen farklı bir öncü lezyona sahiptir (1). Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar. Bu tümörlerin büyük bir çoğunluğu endometriyal atrofi ile ilişkilidir; nüks ve metastaz riski yüksektir ve cerrahi tedavi yanı sıra adjuvan tedavi gerektirir (4).

Klinikte endometriyal hiperplazili hastaların tedavisinde histerektomi, progestin temelli hormon tedavileri ve/veya tekrarlayan endometriyal örneklemelere başvurulur. Yaşlı veya postmenopozal dönemdeki kadınlarda histerektomi daha çok tercih edilirken genç hastalarda sıklıkla hormon tedavileri uygulanmaktadır. Tedavi protokolleri için henüz bir standart olmasa da uygulanacak tedavinin seçiminde lezyonun büyüklüğü, hastanın yaşı, tıbbi geçmişi ve hastanın tercihi göz önüne alınmaktadır. Endometriyal hiperplazinin doğru sınıflandırılması, klinik tedaviyi optimize etmek ve tedavi planlamasında hastaya kaygı verebilecek, maliyeti yükseltecek gereksiz uygulamalardan kaçınmak için önemlidir (2). Endometriyum karsinomu, gelişmiş ülkelerde belirgin bir artış eğilimi göstermektedir ve bu ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline gelmiştir (5,6). İnsidansı yansıtabacak güvenilir istatistiksel veriler olmamakla birlikte, Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006 verilerine göre endometrium kanseri yüzbinde 1.29 insidansla ülkemizde ikinci sıklıkla görülen kadın genital sistem karsinomudur.

Yüksek insidansına karşılık ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında, yaşamları boyunca kadınların %1-3'ünde endometriyum karsinomu gelişecektir (7-9).

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik kanserken, tüm malign hastalıklar içerisinde yedinci sıradadır, dünyada her yıl 142.000 kadında gelişmekte ve ortalama 42.000 kadın bu kanserden ölmektedir. Endometriyum kanserinin tipik yaş-insidans eğrisi çoğu vakanın menopoz sonrası tanı aldığını ve en yüksek insidansın yaşamın yedinci dekatında olduğunu göstermektedir. Bütün evreler birlikte değerlendirildiğinde beş yıllık sağkalım %80 civarındadır.

Endometriyum kanserinin artan sıklığı ve hızla jinekolojik kanserler arasındaki ilk sıraya doğru gidişi; bu hastalığın risk faktörleri, erken tanı için tarama

yöntemleri, prognoz üzerine etkili faktörleri ve survi üzerine en etkili tedavi yöntemlerinin bulunmasına yönelik ciddi araştırmalara sebep olmuştur.

Küretaj materyalinde ki hiperplazinin sınıflamasına göre verilecek tedavinin seçilmesi ve şekli değiştiğinden hiperplazinin tipi önemlidir. Atipili hiperplazi tanısı alan hastaların histerektomi materyalinden bakılan patoloji sonucu ile karşılaştırmasında endometrium ca çıkma riski olduğundan bu hastaların preoperatif iyi değerlendirilip frozen gönderilmesi gerekliliğinin planlanması ve operasyonun boyutunun belirlenmesi önemle değerlendirilmesi gereken bir durumdur.

Bu çalışmanın amacı 2006-2012 yılları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniği servisinde hiperplazi tanısı nedeniyle opere edilen olguların preoperatif ve postoperatif patoloji sonuçlarını değerlendirerek atipili hiperplazi tanısı olan hastaların ne kadarının endometrium ca tanısı aldığı ve dermografik özelliklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrial hiperplaziler (EH) jinekoloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan bir sorundur. Gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak anormal kanama şikayeti ile başvuran tüm kadınların yaklaşık %1.5'unda endometrial hiperplazi saptanmaktadır. Avrupa Birliği sınırları içerisinde yılda 120.000 kadın bu hastalıktan etkilenmektedir (10,11). Gerçek görülmesıklığı tam olarak bilinmese de, endometrial hiperplaziler klinik de oldukça önemlidir. Çünkü bu tanıyı alan hastaların %5-10'unda eşlik eden genital kanserler saptanabilmektedir (12-15).

Endometriyum karsinomu, 1950'li yıllarından itibaren gelişmiş ülkelerdebelirgin bir artma eğilimi göstermektedir. 1970'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerinyayınlarında, bu ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline geldiği bildirilmektedir (5,6). Ülkemizde insidansı yansıtabak güvenilir istatistiksel veriler olmamakla birlikte, Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006 yılı verilerine göre endometrium kanseri ikinci sıklıkla görülen kadın genital sistem karsinomudur. Endometriyum karsinomu, kadında akciğer, meme ve barsak kanserlerinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür (16). ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 40.000 yeni olguya tanı konmakta ve 7310'den fazla kadının endometriyum karsinomundan öldüğü bildirilmektedir (13). Yüksek insidansına karşılık, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin %1,3'ünden sorumludur (7,8,9). ABD'de kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir (13). Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %1-3'de endometriyum karsinomu gelişecektir (7,9).

2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER

Endometriyal hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar. Endometriyal hiperplazi progestagenlerle karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenik stimulasıona bağılı olarak endometriyal gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değışiklikler olarak tanımlanmaktadır. Hiperplazi

oluşmasında östrojen fazlalığına ek olarak ileri sürülen diğer bir faktör östrojenlere duyarlılığı artmış endometriyumun olmasıdır. Endometriyal hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi, histeroskopi, son zamanlarda doppler ve üç boyutlu ultrasonografi kullanılmakla beraber, endometriyal hiperplazinin kesin tanısı D&C ve endometriyumun patolojik incelenmesiyle yapılabilir.

Anormal uterin kanamaya neden olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu ortaya çıkabilmeleri ve endometriyum karsinomu ile birlikte veya öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan "proliferatif endometriyum" zemininde gelişirler.

Endometriyumdaki proliferatif değişikliklerin ilk basamağı endometriyal glandların sayılarının artmasıdır. Daha sonra glandlar dilate olurlar. Bir süre sonra endometriyum stromasında da aşırı proliferasyon olaya katılır. Proliferasyon daha da ilerlediği zaman dilate glandlar sırt sırta gelecek şekilde dizilmeye başlarlar. Stromal alanları sıkıştırıp daraltırlar. Olayın ileri dönemlerinde ise glandüler epitelyum hücrelerinde polarizasyon kaybolur ve tabakalaşma gözlenir. Normalde tek katlı olan epitel çok katlı hale gelir. Daha sonra hücrelerde atipik gelişmeler başlar. Atipik bazal membranı geçtiği zaman ise invazif endometriyum kanserinden bahsedilir (17).

Yapılan genetik çalışmaların neticesinde endometriyal kanserin öncül prekürsörleri, atipili kompleks endometriyal hiperplazi gibi, monoklonal olarak tanımlanmıştır ve genetik olarak da ilişkili olduğu saptanmıştır. Zeillinger ve ark. yaptıkları çalışmalar neticesinde 8. kromozomun kısa kolundaki delesyon sıklıkla endometriyal hiperplazi ve kanser örneklerinde görülmüştür ve bu delesyonlar endometriyal kanser gelişimi için erken belirteçler olarak önerilmişlerdir (18).

Tablo 2.1. Hiperplazi tipi ve kanser riskleri

<u>Hiperplazi Tipi</u>	<u>Kansere İlerleme</u>
Basit (kistik, atipisiz)	% 1
Kompleks(adenomatöz, atipisiz)	%3
Atipik Basit (kistik, atipili)	%8
Kompleks (adenomatöz, atipili)	%29

WHO ve ISGP'nin kabul ettiği hiperplazi sınıflaması ve (Kurman ve ark. 1985)
kansere dönüşüm oranları

Atipik hiperplazi sitolojik atipiyi yansıtmaktadır, eşlik eden glandüler yapıya bağlı olarak basit ya da kompleks olarak sınıflandırılır. Sitolojik atipi kriterleri içerisinde polaritesini kaybetmiş değişik şekil ve büyüklüklerde geniş nukleuslar, artmış çekirdek sitoplazma oranı, belirgin nukleolus ve parakromatin berraklaşmalı düzensiz kümeleşme gösteren kromatin bulunur (19,20). Endometriyal kavitenin küretajı sonucu alınan biyopside kompleks atipili hiperplazi saptanan olguların %17-43'ünde histerektomi sonrası yapılan biyopside iyi diferansiye adenokarsinom saptanmaktadır (21).

Endometriyal hiperplazi çoğu zaman hiçbir semptom vermez ve bu nedenle birçok hasta teşhis edilemez. Ancak en sık görülen semptom anormal premenopozal veya postmenopozal kanamadır (22). Özellikle perimenopozal dönemde semptomatik olanlarda mutlaka full küretajla endometriyum hakkında bilgi edinilmelidir. Ultrasonografide endometriyum kalınlaşmış ve psödopolipoid bir konfigürasyona bürünmüş olarak görülür. Premenopozal kadınlarda endometriyal biyopsi almak için kesme değeri 14mm olarak değerlendirilirken postmenopozal kadınlar için bu değer 5mm' dir.

Hiperplazi tedavi seçeneklerini değerlendirirken hiperplazinin tipi ve malignite potansiyeli, hastanın genel sağlık durumu, yaşı ve fertilité arzusu, hastanın takip için uygunluğu, birlikte over tümörü veya diğer tümörlerin var olup olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide en çok kullanılan ajanlar gestajenler olsa da tamoksifen, danazol, aromataz inhibitörleri ve gonadotropin releasing hormon analogları ile de başarılı tedaviler bildirilmiştir. Levonorgestrel intrauterin sistemi özellikle atipi göstermeyen premenopozal kadınlarda uygun bir tedavi seçeneğidir (23-28).

Sitolojik atipi mevcut ise fertilitenin devamı gerekli olmadıkça uygun tedavi histerektomidir (22). Ayrıca atipik endometriyal hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan olgularda operasyon esnasında frozen-section yapılmasını öneren çalışma da mevcuttur (29).

2.3. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE TANI

Kesin tanı için endometrial biyopsi gereklidir. Ancak endometrial biyopsi yapılan olguların %15'de yalancı negatif sonuç alınabilir ve her kanama şikayeti olan

kadınlardan endometrial biyopsi almak cost-effective değildir. Bu nedenle semptomatik bireylerde önce USG ile endometrium kalınlığı ölçülmeli ve kalınlık üreme çağındaki kadınlarda 14 mm veya üzerinde ise ve postmenopozal kadınlarda da 5 mm veya üzerinde ise mutlaka endometrial biyopsi alınmalıdır. Her ne kadar bazı yazarlar postmenopozal endometrium çift duvar kalınlığının sınırını 3 mm alsalar da endometrial çift duvar kalınlığının <5 mm olması endometrial kanser riskinin düşük olması ile ilişkilidir ve endometrial örneklemeye gerek yoktur.

2.4. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE SINIFLANDIRMA

1. Atipisiz Hiperplazi:

- Basit (kistik) hiperplazi
- Kompleks (adenomatöz) hiperplazi

2. Atipili Hiperplazi:

- Basit (kistik) hiperplazi
- Kompleks (adenomatöz) hiperplazi

Basit hiperplazinin histolojik bulguları; Genişletilmiş kistik bezler (yuvarlak veya hafif düzensiz) vardır. Glandüler kalabalıklaşma yoktur ancak bez/stroma oranı artmıştır. Sitolojik atipi eşlik edebilir veya yoktur.

Atipi; Polaritesini kaybetmiş geniş nukleuslar, nukleus/sitoplazma oranı artmış, belirgin nukleolus ve düzensiz kümeleşme gösteren kromatin yapısı mevcuttur.

2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE PROGNOZ

Hiperplazinin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve şiddetine bağlıdır;

Tablo 2.2. Endometrial Hiperplazilerin Prognozu

Hiperplazi Tipi	Regresyon	Kansere progresyon
Basit atipisiz (kistik) hiperplazi	%80	%1
Kompleks atipisiz (adenomatöz) hiperplazi	%70 - 75	%3
Basit atipili (kistik) hiperplazi	%70 - 75	%8
Kompleks atipili (adenomatöz) hiperplazi	%50	%29

Hiperplazilerin büyük çoğunluğu (%74) geriler veya sabit kalır (%18). Atipisiz hiperplazinin progresyon riski düşüktür ancak atipik hiperplazide yaklaşık %30'dur. Bir hiperplazinin malignleşme potansiyelini etkileyen faktörler;

Yaş

Altta yatan ovaryan patoloji

Obezite

Ekzojen östrojen kullanımı

Endokrinopati varlığı

Endometrial biyopsi sonucu atipik hiperplazi tanısı konan olguların %40-50'de histerektomi yapıldığında iyi diferansiye endometrium kanseri ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu gibi olgularda genellikle belirgin sitolojik atipi, yüksek mitoz oranı ve belirgin selüler stratifikasyon gözlenmektedir.

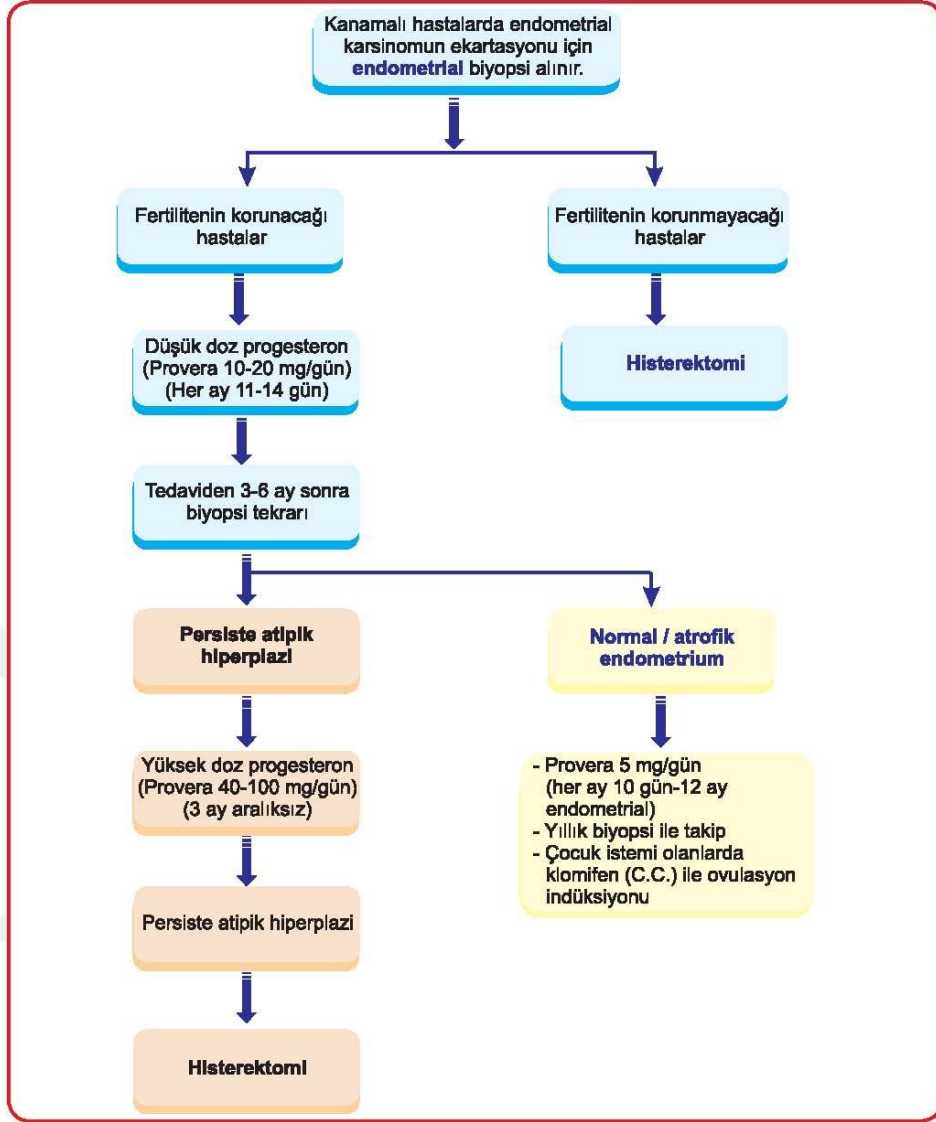
2.6. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE TEDAVİ

Progestinler (oral, parenteral veya intrauterin) atipisiz hiperplazilerde oldukça etkili iken atipililerde daha zayıf kalırlar. Atipili veya kompleks hiperplazide muhtemelen en güvenilir tedavi kesintisiz progesteron (40-160mg/gün megestrol asetat) kullanılmasıdır.

Medikal tedavi 3 ay sürdürülür, sonrasında 3-4 hafta beklenip endometrial biyopsi tekrarlanır. Özellikle atipili hiperplazi için tedavi edilen hastalarda %25 tanısı konulmamış endometrial kanser mevcudiyeti, %29 kansere progresyon ve tedaviden sonra nüks oranı yüksek (%50) olduğu için periyodik endometrial biyopsi veya transvajinal ultrasonografi yapılmalıdır.

Atipili kompleks hiperplazi olgularında, fertilité beklentisi yoksa HİSTEREKTOMİ önerilir. Postmenopozal atipili hiperplazilerde hsterektomi yapılmalıdır.

Tamoksifen kullanımı sonucunda gelişebilecek endometrial hiperplazilerin önlenmesi ve tedavisinde oral progesteronlar etkisizdir.



Şekil 2.1. Endometrial hiperplazilerin tedavi algoritması

2.7. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE VE ENDOMETRİUM KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Uzun süreli karşılanmamış östrojene maruz kalma;

Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometriyum kanser riskini artırır. Karşılanmamış östrojen eksojen olabileceği gibi endojen de olabilir.

Patogenetik olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (30,31). En sık rastlanan tipi endojen ya da eksojen karşılanmamış

östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir.

Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu "östrojen bağımlı" tümörler daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve hiperöstrojenizm ile birlikte olmayan tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptirler.

Diğer endometrium karsinomu tipi, endometriumu stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden oluşan bu kanserler patolojik olarak endometrial hiperplazi ile birlikte değildirler, fakat atrofik endometriyum zemininde gelişebilirler. Bunlar daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu "östrojen-bağımlı olmayan" tümörler daha yaşlı postmenopozal zayıf kadınlarda gözükmeye eğilimindedir ve orantısız olarak Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir (32).

Menopoza genç bir yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesiyle endometriyum daha uzun bir süre eksojen östrojen stimülasyonunu maruz kalır. Karşılıksız östrojenin iki yıldan fazla kullanılmasıyla endometriyum kanser gelişme riski 2-3 kat artmakta, tedaviye progestasyonel ajanların eklenmesi ile risk artışı olmamaktadır (33,34).

Progestasyonel ajanların koruyuculuğu; östrojenlerin proliferatif etkilerine karşıt olarak progesteronun inhibitör etkisi, progesteronun hem östrojenin hem de progesteron reseptörlerinin sentezini inhibe etmesi ve endometrial hücre içinde progesteron tarafından uyarılan 17-p dehidrogenaz enzimi ile estradiolün daha zayıf bir östrojen olan estrona dönüşümüyle sağlanır (31).

Nonsteroidal antiöstrojen olan tamoksifen'in gösterdiği zayıf bir östrojenik etki bile endometriumu stimüle edebilmektedir (35). Tamoksifen meme kanserli olgularda rekürrensi önlemek amacıyla verilir, reproduktif dönemdeki antiöstrojenik etkisi postmenopozal dönemde hafif östrojenik etkiye dönüşmektedir. Bu yüzden iki yıldan fazla tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur (33,34).

Endojen östrojen maruziyeti; obezite varlığında, kronik anovulasyonda (polikistik over sendromunda olduğu gibi) ve östrojen salgılayan granüloza-teka

hücreli neoplazilerde gelişebilir. "Korpus kanseri sendromu "; obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren bir triaddır ve endometriyum karsinomu ile ilişkilendirilmiştir.

Çok sayıda modern epidemiyolojik bilgilerin analizi göstermiştir ki; endometriyum karsinomu olmayan kadınlarda bu triadın varlığı, endometrium karsinomlu kadınlarla aynıdır ve "postmenopozal sendrom" olarak isimlendirilmesi daha uygundur. Böylece obezite, geç menopoza ve ekzojen östrojen kullanımı gibi majör risk faktörleri ve infertilite, anovulatuvar sikluslar ve polikistik over sendromu gibi minör risk faktörlerinin hepsi, teorik ve açık olmayan bir şekilde "endometrial kavitenin artmış östrojen uyarımı" şeklindeki ortak bir noktada birleşmektedir.

2.7.1. Obezite

Endometriyum karsinomu ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. Çeşitli analizler açıklamaktadır ki, tüm risk faktörleri arasında sadece obezite endometriyum karsinomu olgularında gerçek risk faktörü olarak gösterilebilir. Ekstraglandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometriyum karsinomu oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır (36-39).

Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Obezitenin derecesiyle paralel olarak östrojen biyoyararlanımında artış sözkonusudur.

Obezite sadece endometriyum karsinomuyla ilişkili olmayıp, aynı zamanda diabetes mellitus, hipertansiyon, arteriosklerotik hastalık gibi tedavi planını zorlaştıran diğer hastalıklarla da birliktedir. Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun %30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir (40).

Vücuttaki yağ dağılımı da endometriyum karsinomu riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (39).

2.7.2. Erken Menarş - Geç Menopoz

Ortalama menopoz yaşını belirlemek güçtür. Yapılan prospektif çalışmalarla ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir (40).

Kaplan ve Cole yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada; 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometriyum karsinomu riskinin 2,4 kat arttığını göstermişlerdir (41). Bu durum, endometrial kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. Olasılıkla daha çok anovulatuvar siklusa neden olmaktadır Ayrıca bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş olanlarda, endometriyum kanseri riskinin 1,6 kat arttığı bulunmuştur (17).

2.7.3. Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengelemesi ve endometriyum proliferatif etkiden uzak tutması sonucu gebelik sayısı arttıkça endometriyum kanseri sıklığının düşmesi beklenebilir. Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır.

Meme kanserinde olduğunun aksine endometrial kanser ilk doğumun yapıldığı yaşla bağlantılı değildir (42). Bununla birlikte son doğumdaki geç yaşın bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir (43). Parazzini ve arkadaşlarının 568 hastada yaptıkları çalışma ile de 35 yaş ve üzerinde son doğumunu yapan kadınlarda rölatif risk 0.5 olarak bulunmuştur (42).

2.7.4. Diyabet

Frick ve ark. hastaların %5-41'inde anormal glukoz toleransı saptamıştır. Kaplan ve Cole sosyo-ekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra diyabeti olanlar için endometriyum kanseri açısından rölatif risk oranını 2.8 olarak bildirmişlerdir (41) Endometrial kanserin insülin bağımlı veya insülin bağımlı olmayan diyabete göre farklılık arz ettiği bilinmemektedir. Risk diyabeti olan yaşlı kadınlarda artmaktadır (44). Lukas ve Yen'in yaptıkları bir araştırmada ise

endometriyum kanserlilerde daha yüksek oranda karbonhidrat tolerans testi bozukluğu olduğuna dair bulgu elde edilememiştir (45).

2.7.5. Polikistik Over Sendromu - Hormon Salgılayan Tümörler

Artmış endojen östrojen seviyelerine sahip kadınlar artmış endometriyal kanser riskine sahiptir. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (46,47). İlk olarak sendromun tanımlanmasından 14 yıl sonra endometriyum kanseri riski ile arasındaki ilişki ortaya konmuş, sonrasında yapılan birçok çalışma ise bu ilişkiyi destekler yönde olmuştur (48). Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistik over sendrom ile endometriyum kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır (30).

En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli tümörlerdir. Bu tümörler ile endometriyum karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans %3.5 - %27 arasında değişmektedir. Endometriyum karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Diddle, 1189 adet granüloza - teka hücreli tümör serisinde %35 oranında endometriyum hiperplazisi ve %6 oranında endometriyum kanseri tespit etmiştir. Larson ise postmenopozal dönemdeki granüloza-teka hücreli tümör tespit edilen bir grup hastada %10.3 oranında endometriyum kanseri bulunduğunu bildirmiştir (45).

2.7.6. Radyoterapi

Endometriyal kanser gelişiminde nadir predispozan faktörlerden birisi pelvik radyasyondur. Literatürdeki olguların çoğu serviks karsinomu nedeniyle tedavi yapılan kadınlardır (49). Önceleri radyoterapinin kanser riskini arttırdığı söylenirken, son zamanlarda bu düşünceden uzaklaşmıştır.

2.7.7. Eksojen Östrojen

Uzun süre karşılanmamış eksojen östrojen kullanımının endometriyum karsinomuna neden olabileceği, özellikle 1970'lerin ortalarında yoğunluk kazanan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Ancak östrojen replasman tedavisi alan

kadınlarda görülen endometriyal kanser olguları ilk olarak 1960'larda yayınlanmıştır (50).

Günümüze kadar yapılan olgu-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyal kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1.4 ila 10 kat oranında artış göstermektedir (51). Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometriyum kanseri riskinin 2.3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir (52).

Risk özellikle konjuge östrojen kullanımında artmaktadır fakat düşük doz östrojen preparatlarında da artmaktadır (53). Östrojenin karsinojenik etkisi mitotik aktiviteyi hızlandırmasının sonucudur. Endometriyum hücrelerindeki DNA çeşitli karsinojenik uyarılar ile bozulmaya adaydır. Ancak bu DNA bozulması genellikle süratle tamir edilir ve östrojen etkisi ile hücre bölünmesi yani DNA replikasyonu hızlanır. Bu bölünme DNA'nın tamir hızını aşarsa DNA'da meydana gelmiş bu mutasyonlar stabil bir hale gelir ve replikasyonla devamlı şekilde kopyalanır. Buna ilave olarak DNA'nın östrojenik impulsla replikasyonu kendi içinde de kopyalama hataları yani mutasyon potansiyeli taşımaktadır (54).

Progesteronlar, östrojen reseptörlerini azaltarak ve östradiolü daha az etkin bir metabolite dönüştüren enzimlerin aktivitesini arttırarak östrojenin etkisini antagonize ederler (55). Yapılan geniş olgu kontrollü çalışmalarda kombine HRT kullananlarda endometriyal kanser riskinin progesteron dozunun süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Progesteronun ayda 10 günden fazla uygulandığı ardışık ve kontinü tedavide artmış endometriyal kanser riski tespit edilmemiştir (56). Endometriyal kanser riskinin düşürülmesi için progestin en az 10, tercihen 14 gün verilmelidir (49).

Siklik progestin tedavisi alan kadınlarda geri çekilme kanamasının olması beklenir. Zamanla kanamanın miktarı ve süresi giderek azalacaktır. Bundan sonra diğer her bir kanama anormal kabul edilmeli ve buna göre araştırılmalıdır. Devamlı östrojen ve progestinleri alan kadınlarda birkaç aylık kullanımdan sonra amenore

olması beklenir. Bu bir kez sağlandıktan sonra ortaya çıkan her bir kanama ve lekelenme de olsa anormal olarak kabul edilmelidir.

Östrojen replasman tedavisi ile ilişkili endometriyum kanserleri genellikle düşük grade'li olup erken evrede yakalanırlar. Bu iki özelliğe bağlı olarak hormon replasman tedavisi sonucu çıkan bu kanserlerin prognozu replasman almayanlara kıyasla daha iyidir (57) (tablo 2.3).

Tablo 2.3. Karşılanmamış östrojen ve endometrial karsinom gelişim relatif riski (metaanaliz)

	Rölatif Risk	Güvenlik aralığı	Çalışma sayısı
Östrojen Kullananlar			
Eldeki tüm çalışmalar	2,3	2,1-2,5	29
Kohort çalışmaları	1,7	1,3-2,1	4
Vaka kontrol çalışmaları	2,4	2,2-2,6	25
Konjuge Östrojen Dozu			
0,03 mg	3,9	1,6-9,5	3
0,625 mg	3,4	2,0-5,6	4
>1,25mg	5,8	4,5-7,5	9
Kullanım Yılı			
<1	1,4	1,0-1,8	9
1-5	2,8	2,3-3,5	12
5-10	5,9	4,7-7,5	10
10	9,5	7,4-12,3	10
Kaç yıldır kullanmıyor			
<1	4,1	2,9-5,7	3
1-4	3,7	2,5-5,5	3
>5	2,3	1,8-3,1	5

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir.
(Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304)

2.7.8. Sigara

Daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometriyal kanser görülme riski azalmaktadır (58,59). Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın etkisi menstrüel durum veya eksojen östrojen alımından bağımsız izlenmiştir. Vücut ağırlığı ile oral kontraseptif kullanımı karşılaştırıldığında ise, en yüksek düşüş vücut ağırlığı en yüksek grupta görülmüştür (60).

2.7.9. Oral Kontraseptif Kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometriyum kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (61). Bir çok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometriyal kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir.

Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (62). Stanford ve arkadaşları, endometriyum karsinomu rölatif riskini 0,4 bulmuşlardır (63).

2.7.10. Heredite ve Aile Öyküsü

Endometriyum karsinomunda heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, endometriyal kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir (64,65). İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların %15'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir.

HNPCC genlerinde bir mutasyonu olan bir kadında genellikle 50 yaş öncesinde endometriyal kanser görülmektedir (66,67). Bu kişilerin hayatları boyunca endometriyal kanser geliştirme riski %22-50'dir. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCK) için riski olan ya da HNPCK'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometriyal biyopsi ile endometriyal kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometriyum karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (49).

2.7.11. Tamoksifen

1980'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde kullanıma giren tamoksifene bağlı olarak gelişen endometrial kanserler 1985'de rapor edildi (68). İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojen olarak nitelendirilse de, bazı dokularda zayıf östrojenik etki gösterir. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Bildirilen 15 çalışma içinde 12'si, tamoksifen kullanımı ile arasında hiç ilişki kuramazken, bir tanesinde hastalı insidansı azalmış ve 2 çalışmada ise artmış endometrial kanser insidansına rastlamışlardır.

Son olarak NSABD (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) randomize bir çalışma ile tamoksifen kullanımı ile endometrial karsinoma riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi differansiye ve survilerinin yüksek olduğu ortaya kondu (69).

Tamoksifen kullanan hastalarda yıllık rutin jinekolojik muayene yapıp, PAP smear alınması ve transvajinal USG yardımıyla taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

2.8. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TARAMASI

Endometrium karsinomu için mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir tarama testi yoktur. Pap smear, endometrium karsinomlu hastaların %50-60'ını saptayabilir. Endoservikal kanal aspirasyonu %70-85 etkilidir (14).

Progesteron çekilme testi, endometriumun östrojen ile uyarılıp uyanmadığını göstermekte, ancak endometrial patolojiyi belirlememektedir.

Endometrial biopsi ve seçilmiş durumlarda endometrium karsinomu değerlendirilmesinde yararlı bir teknik olan vaginal sonografi ise tarama için çok pahalı yöntemlerdir. Histeroskopinin taramadaki yararı henüz belirlenmemiştir.

2.9. ENDOMETRİUM KARSİNOMU SEMPTOMLAR

Yaklaşık %90 olguda tek yakınma anormal vaginal kanama ve kahverengi sulu bir akıntıdır (et yıkantı suyu). Ağrı ve ilerlemiş hastalık nedeniyle oluşan pelvik

bası duyusu nadirdir. Özellikle yaşlı kadınlarda var olan servikal stenoz nedeniyle, kanama olmamakta ve kanlı, pürülan bir akıntı meydana gelmektedir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birlikte (30). Hastaların %5-17'si asemptomatiktir.

Anormal perimenopozal ya da postmenopozal kanama, ne kadar az olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Neden genital, genital olmayan, uterusu ait, uterus dışı olabilmektedir (70).

Uterusa ait nedenler; endometrial atrofi, endometrial polipler, hiperplaziler, östrojen replasman tedavisi ve endometriumun karsinom veya sarkomlarıdır (71-74)

Endometrial atrofi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda en sık rastlanan endometrial bulgudur ve kanamaların %60-80'inden sorumludur. Uterus leiomyomaları kesinlikle bir postmenopoz kanama nedeni olarak kabul edilmemelidir.

Endometrial hiperplazi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda %5-10 oranında görülür ve bu hastalarda endometrium karsinomu oranı yaklaşık %10'dur.

2.10. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TANI

Endometrium karsinomu tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülür. Ancak hastaların %35' inde obesite ve hiperöstrojenizm belirtileri yoktur (75).

Fizik muayene dahil gerekli tüm tanı yöntemleri kullanılarak endometrium kanseri olmadığı ispatlanması gereken bazı klinik durumlar vardır:

Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar, pap smearlerinde endometrial hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar, giderek fazla miktarda adet gören veya intermenstrüel kanaması bulunan perimenopozal hastalar ve özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı hastalar.

İleri evrelerde asit, karaciğer ve omentum metastazı olmadıkça abdominal muayene genelde negatiftir. Bazen uterus hematometra nedeniyle pelvisten orta hatta yükselen yumuşak kitle şeklinde tesbit edilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vaginal kanama nedenlerini ekarte etmek için vulva/vagina ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Uterus global olarak büyük olabilir de genelde normal boyuttadır. Tuba uterinalar, overler ve cul-de-sac'ın

değerlendirilmesi için rektovaginal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bu bölgelere endometriyum kanseri metastazları olabilir. Bunun yanında granüloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri tesadüfen birlikte bulunabilirler. Metastazların sık rastlandığı bölgelere özellikle dikkat edilmelidir. Periferik lenf nodları ve meme özenle değerlendirilmelidir (76).

Endometriyal kanserin tanısında kullanılan teknikler aşağıda özetlenmiştir:

2.11. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE VE ENDOMETRİUM KANSERİNDE KESİN TEKNİKLER

- ☐ Dilatasyon ve Fraksiyone küretaj

SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME

- ☐ Servikovaginal papanicolaou smear
- ☐ Endometriyal fırça
- ☐ Endometriyal lavaj

DÖRT KADRAN BİYOPSİ

- ☐ Novak küret

HİSTOLOJİK ÖRNEKLEME CİHAZLARI

- ☐ Vabra aspiratör
- ☐ Pipelle

ENDOSKOPİK TEKNİKLER

- ☐ Histeroskopi

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- ☐ Ultrasonografi (vaginal yada abdominal)
- ☐ Salin infüzyon sonografi
- ☐ Bilgisayarlı tomografi
- ☐ Manyetik rezonans

2.11.1. Dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D&C)

20. yüzyılın başından beri D&C endometriyal örnekleme için en sık kullanılan ve tüm tanı yöntemleri arasında gold standart olmuş bir yöntemdir. İnvaziv bir metod olmasının yanı sıra uterus perforasyonu ve kanama gibi histerektomi gerektirebilen komplikasyonları olabilir (77).

Larson ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada endometriyal biyopsi ile D&C yi endometriyal kanseri saptama güçlerine göre karşılaştırmışlar ve D&C in anlamlı olarak kanseri tanımakta daha üstün olduğunu göstermişlerdir. D&C ile hastalığın son evre tahmini de daha iyi yapılmaktadır (78).

Dilatasyon ve küretajın daha başarılı, daha doğru olması ve kolay bir pelvik muayene yapılabilmesi için tercihen hasta anestezi altında olmalıdır. Hasta anestezi altında iken dikkatli bir rektovajinal muayene yaptıktan sonra vajene speculum tatbik edilir. Daha sonra serviks tenaculum pensi ile tutulur. Servikal dilatasyon öncesi endoservikal küretaj yapılarak materyel ayrı bir şişeye alınır. Daha sonra histerometri yapıp, dilatasyon sonrası endometriyal kavite sistematik olarak kürete edilir.

Alınan materyel ayrı bir kaptan toplanarak endometriyum ve endoservikal dokuların ayrı ayrı incelenmesi sağlanır.

Uterin kavitenin yarısından daha az bir bölümü örneklendiği için endometriyal karsinom atlanabilir. Küretajın yanlış negatiflik oranı %2-8 olarak bildirilmektedir (49). Dilatasyon ve fraksiyone küretaj kesin sonuçlar vermekle birlikte hastaların %50-60'ında uterin kaviteye girmekte problem yaşanmaktadır.

Servikal stenozun daha önce uygulanmış radyoterapiye bağlı olduğu durumlarda, sklerozan atrofide, ileri derecede yaşlı, daha önce pek çok defa manüplasyon yapılmış olanlarda real time ultrasonografi manüplasyon odasında uygulanarak yanlış kaviteye girilmesine engel olunup belki de perforasyon engellenebilir (79).

2.11.2. Sitolojik Değerlendirme

Endometriyum karsinomunun tanısında çok tercih edilen yöntemler olmamakla beraber uterin sitoloji için fırçalama, yıkama yada eksfoliatif servikal sitoloji uygulamaları yapılmaktadır. Koss ve ark. (80) yaptıkları bir çalışmada endometriyum kanserli hastalarda %50 oranında yanlış negatif smear saptanmıştır.

Endometriyum karsinomu bulunan kadınların sadece yaklaşık %30-50'nde Papanicolaou (pap) smearde malign hücre bulunur. Bununla birlikte normal servikal sitolojiye sahip hastalarla kıyaslandığında şüpheli ya da malign hücre bulunan hastalarda myometrial invazyon daha derindir, tumor grade yüksektir, peritoneal sitoloji pozitif olup hastalık daha ileri evrededir.

Menstruel siklusun ikinci yarısında ya da postmenopozal dönemde alınan servikal smearde anormal hücreler görüldüğünde olduğu kadar, normal endometriyal hücrelerin varlığı da klinisyeni endometriyal hastalık olasılığı için tedirgin etmelidir. Eğer morfolojik anormal endometriyal hücreler mevcutsa yaklaşık %25 kadında endometriyal karsinom bulunmaktadır. Endometriyum kanserinin bulunma olasılığı hastanın yaşı ile birlikte artmaktadır (81).

Ashfaq ve ark. ise servikal smearlerinde benign endometriyal hücreler bulunan 146 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, %28 olguda polip, leiomyom, atipisiz basit hiperplazi gibi benign endometriyal patolojiler bulurken, %12 olguda atipik hiperplazi, adenokarsinom, leiomyosarkom ve malign mikst müllerian tümör tespit etmişlerdir. Ayrıca postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin servikal smearde endometriyal hücre varlığı ile ilişkili olmadığını tespit ettiler (82).

2.11.3. Histolojik Örneklem

Muayenehane şartlarında yapılabilmesi ve ekonomik olması nedeniyle oldukça kolay uygulanır. Anesteziye gerek olmadan yapılabilirse de gerekli olduğunda paraservikal blok yeterlidir. Bugün aspirasyon küretine uygulanan negatif basınç ile yapılması popüler olduğu halde aspiratör tipte olmayan Kevorkien küret ile nazikçe yapılan küretaj da başarılı olur. Endometriyal biopsi endometriyal polipleri tanımada yetersiz olduğu gibi endometriyal hiperplazilerde atlanabilir. Bu nedenle tanı için yetersiz doku geldiğinde veya bu metodla doğru evreleme yapılamadığında fraksiyone küretaj gerçekleştirilmelidir. Farrell ve ark. endometriyal biyopsi ile yetersiz materyal elde edilen olguların, %20' sinde endometriyal kanseri de içeren patolojiler olduğunu tespit etmişlerdir (83).

Vabra aspiratör ve Tis-U-Trap gibi cihazlar genellikle 3-4mm çapında plastik ya da rijit metal kanüllü vakum kaynağına konnekte edilebilen aspirasyon cihazlarıdır.

Vabra aspiratörü ile endometriyal biyopsi alınırken yaklaşık 300-600 mmhg lık bir negatif basınç kullanılmaktadır. Etkinliği %95-98 kadar değişmektedir. Bu yöntemle alınan örneklerde %6-7 oranında bir yetersizlik görülmektedir. Pipelle ise daha yumuşak daha fleksible endometriyal suction küretidir. Pipelle cihazı hastalar tarafından iyi derecede tolere edilmesi yeterli tatminkar örnekler elde edilmesi nedeniyle bir çok klinisyen tarafından tercih edilen bir cihazdır. Stoval ve arkadaşları endometriyal kanserli oldukları bilinen hastalarda yaptıkları çalışmada pipelle'nin %97.5 sensitivitesi olduğunu göstermişlerdir (84).

Clark ve ark. 1000'in üzerinde endometriyal biyopsi olgusu içeren toplam 11 çalışmayı incelemiş ve endometriyal biyopsi için pozitif prediktif değeri %81 olarak bulmuştur. Negatif biyopsi sonuçlarının %1'den azında endometriyal kanser tespit etmişler, bu nedenle endometriyal biyopsinin uygun bir yöntem olduğuna karar vermişlerdir (85).

Yapılan başka bir çalışmada ise, pipelle ile elde edilen sonuçlar D&C sonuçları ile karşılaştırılmış ve pipelle ile ancak %79 oranında yeterli bir örneklem alınabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmacılara göre pipel sadece endometriyal kanser yönünden minimal risk taşıyan gruplarda kullanılmalıdır (86).

Sardo ve ark. klasik pipelle aletini geliştirerek vagina içine ek bir alet yerleştirmeden "no touch biopsy at no touch hysteroscopy" tanımı ile "H pipelle" adını verdikleri yeni bir cihaz tariflemişlerdir (87).

2.11.4. Histeroskopi

Bu işlemin kolay uygulanabilir olması, hastanın konforunda olumsuzluklara yol açmaması ve ofis şartlarında da uygulanabilirliği hekimler arasında bu yöntemin daha sık kullanımına olanak sağlamıştır. Kavitenin direk izlenip şüpheli görülen bölgeden biyopsi alınabilmesi yöntemin avantajını sağlamaktadır. Yapılan çalışmaların neticesinde endometriyal kanser teşhisinde endometriyal hiperplazi teşhisine oranla daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (85).

Körlemesine yapılan endometriyal örneklemede negatif histolojiye karşın, tekrarlayan postmenopozal kanama varlığında, anormal kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınamadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen olgularda histeroskopi ve D&C uygulanmalıdır. %3-5 olguda servikal stenoz problem yaratabilir (88).

Endometriyal kanserin histeroskopik görüntüsü belirgindir ve diğer lezyonlarla karışması zordur. Adenokarsinomun başlangıç safhasında görüntü irregüler polilobüle, nekrotik ve kanamaya eğilimlidir. Vaskülarizasyon irregüler ve biçimsizdir. Bazı olgularda normal endometriyum ile neoplazi arasında demarkasyon hattı belirgindir. Bazen de kornudaki fokal lezyonlar kör örnekleme teknikleri kullanıldığında atlanabilmekte iken histeroskopi ile rahatça tanısı konabilmektedir.

Son zamanlarda histeroskopi ile endometriyal kanserli hastalardaki malign tümör hücrelerinin distansiyon medyası ile fallopian tüplerden reflü yoluyla peritoneal kaviteye yayılabilecekleri ortaya atılmıştır. Obermair yaptığı çalışmada elde ettiği bulgularla histeroskopi sonrasında sıvı distansiyon medyası kullandığı zaman endometriyal karsinom hücrelerinin peritoneal yayılımının varlığını kuvvetle savunmuştur (89). Zerbe ve arkadaşları preoperatif histeroskopinin cerrahi tedavi esnasında pozitif sitoloji sıklığına etkisini araştırmak için endometriyal kanserli 222 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak histeroskopinin özellikle yüksek riskli hücre tipi olan hastalarda pozitif peritoneal sitoloji insidensini anlamlı olarak yükselttiği belirtilmiştir (90). Kudela ise yaptığı çalışmada histeroskopinin malign hücrelerin yayılımını arttırdığının söylenemeyeceği sonucuna varmıştır (91).

Lo ve ark. endometriyal karsinom ve hiperplazi için biopsi yapılmaksızın varılan histeroskopik tanı sonuçlarının düşük sensivite ve pozitif tanısal değer taşıdığını göstermişlerdir. Bu çalışmacılar histeroskopinin biopsi ile birlikteliğinin sonuçların doğruluk derecesini arttıracaklarını belirtmişlerdir (92). Histeroskopi ve endometriyal biopsi birlikte kullanımı erken tanıda %100 kesin sonuç verebilmektedir (93).

2.12. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.12.1. Ultrasonografi

Gerek non invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması gerekse hastalar için minimal rahatsızlık hissi oluşturmaması nedeniyle son 10 senedir endometriyal patoloji riski olan kadınların tespitinde transvajinal ultrasonografinin yeri, alternatif bir metod olarak araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Abdominal USG uterusun komşu organlarla olan ilişkisi ve adneksiyal kitlelerle bağlantısı açısından değerli bilgiler verir. Ancak retrovert veya retrofleksiyondaki bir uterusun fundusunun transabdominal sonografi ile değerlendirilmesinde güçlükler olmasına rağmen uterusun transvajinal sonografi ile değerlendirilmesi hem daha kolaydır, hemde uterin kavite hakkında bize daha doğru bilgi verir (94).

Ultrasonografik incelemede uterusun myometriumu düzgün, düşük seviyeli internal ekolar şeklinde görülür. Yüksek amplitüdlü lineer ekolar genellikle uterusun merkezinde görülmekte olup endometriyal kavitenin birbirine karşı gelen duvarlarını temsil etmektedir. Endometriyumun ultrasonografik görünümü, menstruel siklus boyunca değişkenlik göstermektedir. Menstruel fazda endometriyum ince, ekojenik bir çizgi halindedir. Erken proliferatif fazda fonksiyonel tabakaya karşılık gelen hipoekojenik alanın ince olarak izlenmesine rağmen zamanla kalınlığı artacak ve ödem yüzünden geç proliferatif evrede daha net olarak izlenecektir.

Ovulasyonu takiben endometriyumun fonksiyonel tabakası hipoekojenik durumdan hiperekojenik duruma geçer ve sekretuar fazda hiperekojenite giderek artar.

Postmenopozal kadında TVS'de endometriyal çizginin yokluğu veya "pencil line endometriyum" denilen ince bir çizgi halinde gözlenmesi atrofisinin gözlenmesidir. Postmenopozal endometriyum atrofik olup 5mm.veya daha kalın olması anormaldir (95).

Östrojen replasmanı yapılan kadınlarda endometriyum 10 mm'e kadar artabilir. Uterus ekseninin daha iyi görüntüsünü elde etmek için longitudinal ve transvers eksenlerdeki sonografiler prob açılarak alınır.

Endometriyum karsinomu açısından şüpheli ultrasonografik bulgular:

Premenopozal kadınlarda

- * Endometriyum kalınlığı >12-14 mm
- * Homojen olmayan endometriyum

- * Endometriyumda kistik, ekodan fakir alanlar
- * Endometriyum myometrium sınırında düzensizlik

Postmenopozdaki kadınlar

- * Endometriyum kalınlığı > 4 mm
- * Endometriyal kavitede sıvı

Osmers ve ark. endometriyum kalınlığının sagittal planda tek kat ölçülmesini savunmaktadırlar. Diğer araştırmacılar ise çoğunlukla endometriyum kalınlığını sagittal planda anteroposterior ölçmektedirler. Osmers son çalışmasında endometriyal kalınlığı sagittal planda anteroposterior ölçmenin dünyada geniş kabul gördüğünü belirtmiştir (96).

Fleischer ve ark. tarafından geliştirilen hem iki tabakayı hem de kavitede mevcut herhangi bir sıvı birikintisini de ölçüme dahil eden metod günümüzde tercih edilen yöntemdir. Transvajinal ultrasonografi ile endometriyal kalınlık ölçülürken, endometriyum uterusun longitudinal aksında gösterilir ve endometriyal kavitenin servikal kanaldan üstte fundal sınıra kadar izlenebildiği plan ortaya konulur. Bu planda maksimum endometriyal kalınlık ölçülür. Ölçüm işareti oldukça hiperekojenik görünen ve myometriyumun hipovasküler kompakt tabakasını temsil eden hipoekojenik bir kuşakla çevrelenen endometriyumun dış kenarına konuşlandırılır (77).

Endometriyumun transvajinal ultrasonografi ile ölçümündeki esas soru postmenopozal dönemde kanama şikayeti olan hastalarda endometriyal patoloji riskinin varlığını gösteren ve bu bulgu eşliğinde daha invaziv işlemlerin sayısını azaltacak bir sınır değerin (kesme değeri limit) olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda endometriyal kalınlık <5mm olduğunda endometriyal kanser insidansı %0-6.5 arasında bildirilmektedir (89).

Endometriyum patolojilerinin ultrasonografik görüntüsü çeşitli şekillerde olabilir. Postmenopozal kadınlarda endometriyal kavitede sıvı görülmesi endometriyum kanseri ve diğer genital kanserler açısından şüphe çekicidir. Bu olgular mutlaka endometriyal biopsi ile veya D&C gibi diğer yöntemlerle değerlendirilmelidir.

Carlson ve arkadaşları 120 postmenopozal kadında endometriyal kavitede sıvı saptamış ve yaptıkları incelemede bir tuba kanseri, bir serviks kanseri bir

endometriyum kanseri ve iki over kanseri bulmuşlardır (97). Özellikle bu sıvı 3mm altındaysa endometriyumun inaktif olduğu ancak 3mm üstündeyse inaktif olmayıp çeşitli endometriyal patolojilerle birlikte olduğu savunulmuştur (98).

Kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda ortalama endometriyal kalınlık 3,2mm olarak bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalarda postmenopozal kanamalı ve histopatolojik tanısı atrofik endometriyum olarak saptanan kadınlarda ortalama endometriyal kalınlık 2.6-4.6mm arasında bildirilmiştir (Tablo 2.4) (77).

Tablo 2.4. Postmenopozal kanamalı kadınlarda atrofik endometriyum histopatolojik tanısı ile ilişkili endometriyal kalınlık

TVS Ölçümü			
Yazar	Yıl	Endometrial kalınlık (mm+ SD)	Range (mm)
Granberg ve ark	1991	3.4±16.2	2-11
Botsis ve ark	1992	3.2±1.1	-
Auslender ve ark	1993	2.6±1.4	0-6.5
Dorum ve ark	1993	4.0	1-9
Bakos ve ark	1994	4.6	0-10
Karlsson ve ark	1995	3.9±2.5	1-22

Tablo 2.5. Endometriyum karsinomu histopatolojik tanısı ile ilişkili endometriyal kalınlık

TVUSG ölçümü			
	Yıl	Endometrium kalınlığı (ort mm.)	dağılım (mm)
Granberg ve ark	1991	18.2±6.2	9-35
Botsis ve ark	1992	16.6±5.4	-
Auslender ve ark	1993	18.1±9.2	7-40
Dorum ve ark	1993	20.0	2-30
Bakos ve ark	1994	13.9	6-31
Karlsson ve ark	1995	21.1±11.8	5-68

Postmenopozal kanaması olan hastalarda TVUSG ile ölçülen endometriyum kalınlığı ve endometriyal patolojiler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 35 yayın incelenmiş ve endometriyal kalınlık kesme değeri değeri 5 mm alındığında, postmenopozal kanamalı hastalardan normal endometriyal kalınlığı olanlarda endometriyal kanser gelişme olasılığını %1 olarak bulmuşlardır. kesme değeri değeri 5 mm alındığında transvajinal sonografinin endometriyal kanserlerin %96'sını, endometriyal patolojilerin ise %92'sini tespit ettiğini saptamışlardır (99).

Postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlık ölçümü fertil çağıdaki kadınlara göre daha zordur (100).Bu nedenle endometriyumun net olarak izlenemediği veya ölçülemediği olgularda daha ileri tanısal yöntemlere başvurulmalıdır.

Endometriyal kalınlığa ilaveten endometriyumun ultrasonografik görüntüsü (ekojenite, heterojenlik değerlendirmesi) ve endometriyal bileşkenin görünümü 23 (regüler, irregüler) üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Sheikh ve ark. standart kriter olan endometriyal kalınlığa ek olarak endometriyal morfolojinin katkısını saptamak amacıyla; 207 postmenopozal kanamalı hastaya TVS uygulamışlardır. Çalışmada endometriyal kalınlık sagittal planda uterusun longitudinal aksında ölçülmüştür.

Endometriyumun morfolojisi: homojen, fokal hiperekojenite, diffüz hiperekojenite ya da diffüz heterojenite olarak kategorize edilmiştir. Çalışmada endometriyal kalınlıkları 6 mm den küçük 3 kanser hastasında, endometriyal heterojenite saptanmıştır.

Diğer yandan endometriyal kalınlıkları 6 mmden küçük, homojen görünümü bulunan tüm olgularda (endometriyal atrofi nedeniyle) tanı için yetersiz doku örnekleri sonucu gelmiştir. Sonuç olarak bu çalışma endometriyal kanser için daha yüksek bir tahmin değeri sağlamak amacıyla günümüzde kullanılan standart endometriyal kalınlık ölçümü ile beraber endometriyum morfolojisinin ekojenitesini değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır (101). Transvajinal ultrasonografi ile ayrıca, endometrium karsinomunun serviks ve myometrium invazyonu hakkında %80-85 oranında bilgi verebilir (102).

2.12.2. Doppler Sonografi

Teknolojisindeki ilerlemeler ve tanı aşamasındaki inkâr edilemez yardımı nedeniyle ultrasonografi jinekolojik muayenenin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Yine bu teknolojideki ilerlemeler sayesinde ultrasonla kan akımının gösterilmesi ve akımın ölçülmesi yöntemiyle doppler ultrasonografik inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir (103).

Dalga akım şekillerinin ölçümünde birçok farklı indeks kullanılabilir. Günümüzde sıklıkla RI (Rezistans indeks), PI (Pulsatilite indeksi), sistol /diastol oranı (S/D) kullanılmaktadır. Malignitelerde artan neovaskülarizasyon sonucunda oluşan damarlarda kas tabakasının bulunmaması ya da tunica media tabakasının oluşumundaki defektlere bağlı olarak damar direncinin azaldığı ortaya konulmuştur. Sonuçta arteriyel diastolik kan akım hızı belirgin olarak artmakta ve Doppler indeks değerleri azalmaktadır (104,105).

Endometriyal karsinom tanısında doppler sonografinin kullanılması yeni bir yöntemdir. Bourne ve ark. (94) 138 postmenopozal vaginal kanamalı hastayla yaptıkları 24 çalışmada endometriyal karsinomlu kadınlarda arteriyel pulsatilite indeksi ortalamasını 0.91 (0.31-1.49) olmak üzere diğer sebeplerden vaginal kanaması olan kadınlarınkinden (ortalama 3.83 olmak üzere 1.95-6.40) daha düşük olarak tespit ettiler.

Endometriyal karsinomlu kadınlarda uterus arteriyel ve endometriyal kan akımlarında düşük empedans bulundu ki bu da endometriyal kanserde ayırteci bir özelliktir.

Progressif olarak büyüyen tümöral dokunun var olduğu bölgede kan akımı tespit edilebilir. Dalga formu üzerinden hesaplanan PI ve RI değerleri ile diastolik 'notch' bulunup bulunmadığı bakılarak malign-benign ayrımı yapılmaya çalışılır. Duvar tabakaları normal yapıdaki damarlarda diastolde gelişen minimal direnç doppler ultrasonografik incelemeye çentiklenme olarak yansımaktadır. Şu an için PI ve RI'nın malignite için cutt-off (kestirim) değerleri tespit edilememiş olmakla birlikte genel kanı $PI < 1.0$ ve $RI < 0.4$ sınırlarının kullanılması yönündedir (105).

Nispeten daha yeni bir teknik olan ve renkli doppler ultrasonografiye göre üstün yanları olan power doppler ultrasonografi kan akım hızından daha çok yoğunluğunu gösteren bir yöntemdir. Power doppler inceleme düşük akımlara hassastır. Bu nedenle intratümöral damarların tespitinde daha uygun bir tekniktir. Sağladığı avantajlara rağmen kullanımında bir fikirbirliği sağlanamamıştır. Amit ve ark. inceledikleri 60 postmenopozal vaginal kanama şikayeti olan hastada power doppler sonografinin yeni başlangıçlı tümörlerde neovaskülarizasyonun göstergesi olan ufak kan damarlarını tespit etmede yeterince hassas olmadığı, bu nedenle invaziv prosedürlerin yerini alamayacağı sonucuna varmışlardır (106).

2.12.3. BT-MRI

Endometriyum kanserinin tanı aşamasında sık kullanılmamakla beraber pahalı yöntemler olması nedeniyle daha çok yakın ve uzak metastazların değerlendirilmesi ve evreleme aşamasında kullanılan yöntemlerdir.

Bazı merkezlerde myometrial invazyonu tespit etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) ile tedavi öncesi evreleme yapılarak preoperatif intrakaviter radyasyon tedavisi ile tek başına cerrahi tedavi arasında tercih yapılmaktadır. BT myometrial invazyonun derinliğini saptamada kesin bir yöntem değildir ve literatürdeki çalışmalar MR'ın bu tip değerlendirme için daha tercih edilen yöntem olduğunu desteklemektedir. BT ayrıca nükslerde ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadır. BT'nin endometriyum karsinomundaki doğruluk oranı %67-70'dir. BT ile endometriyum kanserini yakalama oranı %90'dır.

Endometriyal tümörler kontrastlı BT incelemelerde endometriyal kavite veya myometrium içerisinde hipodens bir kitle olarak görülür. Eğer tümör servikal kanala yakın yerleşimli ve endoservikal kanal obstrüksiyonu mevcut ise uterus sıvı dolu olarak izlenir. Bazı nadir durumlarda myometrium içinde kontrast tutan lezyon olarak izlenebilir.

Tümör kavite içinde bulunabilir ve daha da hipodens endometriyal dokuyla çevrelenmiş hipodens polipoid kitle olarak izlenebilir. Endometriyal kanserlerde BT:

- 1-) Cerrahi evrelemenin kontrendike olduğu hastaları doğru evrelemek,

2-) Az diferansiye karsinomlu hastalarda lenfatik veya peritoneal metastazları araştırmak,

3-) Evre 3 ve evre 4 kanserleri doğrulamak amaçları ile kullanılır.

Bunun yanında BT'nin yararlarının kısıtlı olduğu alanlar vardır: Myomu endometriyum karsinomundan ayırt etmede güçlük, atrofik myometriumu bulunan veya endometriyal kavitede polipoid tümörü olan yaşlı hastalarda myometrial invazyonu belirlemede güvenilir olmaması, parametrial yayılım değerlendirilmesinde yalancı pozitif ve negatif değerlerin yüksek olması (94).

Endometriyal karsinomun MR ile değerlendirilmesinde ise lezyon değişik intensitelerde izlenebilir. Yapılan incelemelerin %15-19 unda lezyonların superfisyal olması nedeniyle normal görüntü izlenmektedir (93). Bazı olgularda T2 ağırlıklı imajlarda tümör izo-hipointens yoğunlukta, birkaç milimetreden birkaç santimetreye dek değişen bir nodul olarak izlenebilir. Bazı hastalarda da nodul olmaksızın uterusun santral kavitesindeki yüksek intansiteli bölgenin genişlediği izlenir.

Hem T1, hem de T2 ağırlıklı görüntülerde intansitelerin benzer olması yüzünden kansız uterus sekresyonları ve endometriyumu ayırt etmek henüz mümkün değildir

MR myometrial invazyon derinliğinin ölçülmesinde yararlı bir tekniktir. T2 ağırlıklı sagittal imajlarda intrauterin invazyon derinliği, transvers imajlarda ise adneksiyal veya intrapelvik yayılım en iyi şekilde izlenebilir. Evre 1 tümörlerde doğruluk oranı %74 olarak bulunurken tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde bu oranın daha düşük olduğu saptanmıştır (94). MR'ın serviks tümör yayılımını ve lenf nodu metastazlarını tespit edebilen bir yöntem olmasına rağmen adneksler ve peritona metastazları saptamada daha etkisiz bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Servikal invazyonu saptamada MR'ın doğruluk oranı %85-90 olarak bildirilmiştir. Evre 3 ve 4 lezyonları saptamada MR'ın duyarlılığı %17 olarak bildirilmiştir.

Endometriyal karsinom evrelendirilmesinde total olarak MR'ın doğruluk oranı %85 olarak saptanmıştır (94).

2.13. ENDOMETRİUM KARSİNOMU PATOLOJİ

Modifiye WHO ve ISGP klasifikasyonu:

Endometrioid adenokarsinom (En sık: %86.4)

- ☐ Endometrioid (klasik) tip - Grade 1, 2, 3 (%70)
- ☐ Villoglandüler karsinom (%2)
- ☐ Silyalı karsinom (%1)
- ☐ Skuamöz diferansiasyonlu endometrioid adenokarsinom (%15-25):
Adenoakantom, Adenoskuamöz karsinom şeklinde olabilir.
- * Seröz karsinom (high grade papiller uterin karsinom) (%3-4)
- * Berrak hücreli karsinom (< %5)
- * Müsinöz karsinom (%5)
- * Skuamöz karsinom
- * Mikst tipte karsinom (Nadir)
- * İndiferansiye karsinom (Nadir)
- * Diğer nadir tipler:
 - ☐ " Glassy cell" karsinom
 - ☐ " Giant cell" karsinom
 - ☐ " Argirofilik hücreli " karsinom
 - ☐ Koriokarsinom
 - ☐ Yolk sac tümörü

Endometrium karsinomu sıklıkla fundustan köken alır. Endometrial kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriumu kaplayacak şekilde difüz olarak gelişebilir. Bazen polipoid yapı gösterir. Nadiren polip zemininde gelişir.

2.14. ENDOMETRİUM KARSİNOMU YAYILIM

Endometrium karsinomlarının yaklaşık %50'si endometriumda sınırlıdır. %26'sı yüzeysel ve %12'si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise %12 olarak bildirilmiştir (107).

Lokal yayılım: Tümörün komşu organlara yayılımıdır. Bu yolla myometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriumu

invaze etme eğilimindedir. Hatta serozal invazyon yoluyla uterus perforasyonuna neden olabilirler.

Serviks tutulumu olanlarda nüks %16 oranında görülür. Ancak bu tümörün grade'i, myometrial invazyonu ve tümör büyüklüğü ile de ilgilidir (108,109).

Lenfatik Yayılım: Bu yolla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir. Lenfatik tutulum tümörün histolojik farklılaşma derecesi (grade), myometrial invazyon gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir.

Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriyumun lenfatik kanalları ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovarian pleksuslara gittiği için, buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların %60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (109). Endometrial lenfatiklerin parametriumu aşması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun, serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (110).

Paraaortik lenf nodlarından pelvik ganglionlara retrograd lenfojen yayılım da olanaklıdır, ancak çok nadirdir. Oldukça nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Endometrium karsinomunda lenfatik yayılım, hematojen yayılımdan çok daha önemlidir. Otopsi üzerinde yapılan çalışmalarda, %73 oranında retroperitoneal lenf nodu tutulumu bulunmuştur.

Hematojen Yayılım: Yaygın değildir ve hastalığın ancak ileri dönemlerinde görülebilir. Hematojen yayılım en sık akciğerlere olmaktadır (%8.4). Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

Peritoneal yayılım: Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımda önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

2.15. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

- Anamnez ve Tam Fizik Muayene:

Aksiller, supraklaviküler ve inguinal nodlan da içeren dikkatli değerlendirme

- Pelvik Muayene:

Vagina kubbesinin dikkatli inspeksiyonu

Papanicolaou smear

Endoservikal küretaj (klinik evreleme için)

Endometrial kavite sonografisi (klinik evreleme için)

Fundus büyüklüğü ve adnekslerin palpasyonu

Rektovajinal muayene (parametrium, rektum, cul-de sac'ı değerlendirmek için)

- Kan Testleri:

Tam hematolojik profil

Biyokimyasal inceleme (karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler)

CA-125

Gereğinde: tiroid fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri

- İdrar analizi ve idrar kültürü

- Görüntüleme Çalışmaları:

Göğüs radyografisi (gerekirse bilgisayarlı tomografisi), Pelvik ve abdominal bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans görüntüleme (gereğinde), Pelvik ultrasonografi,

Baryum enema (gereğinde), intravenöz pyelografi (gereğinde)

- Akciğer Fonksiyon Testleri (ciddi obez hastalar veya solunum problemi olanlar için) ve Arteryal Kan Gazı Analizi

Proktosigmoidoskopi (gereğinde kolonoskopi)

Sistoskopi (klinik evre 2, 3 veya 4 kuşkusu varlığında)

Kuşkulu Nodlardan Veya Kitlelerden iğne Aspirasyonu

Gerekli Medikal Konsültasyonlar

2.16. ENDOMETRİUM KARSİNOMU EVRELEME

Önceleri uterin korpus tümörleri; uterusun ultrasonografik incelemesi, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi. 1988’de FIGO histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterusa sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır (36,111).

Tablo 2.6. Endometrium korpus Tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1988

Evre IA	Tümör endometriumda sınırlıdır
Evre IB	Tümör miyometriumun yarısından azını invaze etmiştir.
Evre IC	Tümör miyometriumun yarısından fazlasını invaze etmiştir.
Evre IIA	Tümör endoservikal glandları tutmuştur
Evre IIB	Tümör serviks stromasını tutmuştur.
Evre IIIA	Tümör serozayı, adneksleri tutmuştur ya da periton sitolojisi pozitifdir.
Evre IIIB	Vajinal metastaz vardır
Evre IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz vardır.
Evre IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulmuştur.
Evre IVB	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu yada uzak metastaz vardır

20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FIGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir

Tablo 2.7. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 2009

Evre I:	Tümör korpus uteri içine sınırlı
IA:	Miyometriyal invazyon yok ya da %50'den az
IB:	%50 ya da daha fazla myometriyal invazyon
Evre II:	Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamıştır.
Evre III:	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
IIIA:	Seroza ve /veya adneks invazyonu .
IIIB:	Vajinal ve / veya parametriyal tutulum.
IIIC:	Pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı
	IIIC1: Pelvik lenf nodu metastazı
	IIIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı
EvreIV:	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz
IVA:	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
IVB:	Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil.

2.17. ENDOMETRİUM KARSİNOMU PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Evre: Tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli bir prognostik faktördür (37). Miyometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (36,111). Miyometrial invazyon düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir.

Histolojik Grade: Önemli bir prognostik göstergedir. Grade arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranı azalmaktadır (36). Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları grade1'de %94, grade 2'de %84, grade 3'de %72 bulunmuştur (111). Histolojik grade yas, evre, myometrial invazyon derinliği gibi diğer prognostik faktörlerle büyük bir uyum gösterir

Histolojik Tip: Biyolojik davranışın ve olası sağ kalım süresinin önemli bir göstergesidir (37). Seröz ve seffaf hücreli tip daha agresiftir (38,112). Seröz karsinomlarda uterus dışına yayılım, derin myometrial invazyon ve vasküler invazyon siktir.

Seffaf hücreli karsinomlar da oldukça agresif davranış sergiler (37). Prognoz açısından bakıldığında 5 yıllık survey oranları Tip 1 tümörler için %80-90 iken tip 2 tümörler için %10-30 oranındadır (113). Grade 1 endometrioid karsinomda, adenoakantomda ve sekretuar karsinomda ise prognoz mükemmeldir.

Miyometrial İnvazyon: Myometrial invazyon derinliği düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir (37). İnvazyon derinliği arttıkça sağ kalım oranları azalmaktadır (37). Operasyon sırasında lenf nodu diseksiyonu kararı alınmasında myometrial invazyon derinliği belirleyici faktörlerden biridir.

Lenfovasküler invazyon: Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade, bağımsız olarak rekürrensin ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir.

Periton Sitolojisi: Periton sıvısı pozitifliğinin sıklıkla, yüksek derece, derin myometrial invazyon ve ektrauterin yayılım gibi yüksek risk faktörleri ile birlikte görüldüğü, bağımsız prognostik faktör olmadığı ancak diğer yüksek risk faktörleri ile birlikte saptandığı zaman prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüşü ağırlıktadır. Uterus içine sınırlı evre 1 ya da 2 tümörlerde tek basına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle revize edilen FIGO evrelemesinde periton sıvısı pozitifliği Evre 3 kategorisinden çıkarılmış ve ayrıca belirtilmesi önerilmiştir (114).

Ploidi: Endometrial adenokarsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşurlar. Diploid tümörler daha az agresif hücre tipleri, yüzeysel invazyon, düşük histolojik grade diferansiasyon ile birlikte olma eğilimindedirler. Sağ kalım süreleri daha uzundur (37,115).

Steroid Reseptörler: Endometrial karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Tümördeki steroid reseptör miktarı histolojik grade, FIGO evresi ve sağ kalım süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens olasılığı ve

uzun sag kalım süresinin göstergesidir (37). Ancak steroid hücre reseptörlerinin bagımsız prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Son dönem yapılan çalışmalarda steroid reseptörleri ile survey arasında iliski saptanmamıştır (116). Genel olarak bakıldığında steroid reseptörlerinin bagımsız bir prognostik parametre olmadığı ancak özellikle östrojen reseptör varlığı ile myometrial invazyon derinligi ve diferansiyasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görölmektedir. Kronik östrojen stimölasyonu ile birlikte olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir (113).

Proliferasyon Markerları: Ki-67 seröz ve seffaf hücreli karsinomda daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir. PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) azalmıs sag kalım oranının göstergesidir (117).

Bcl-2 ve Apoptoz Markerları: Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekligi ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile iliskilidir (37).

p53 Overekspresyonu: Tümör tipi, derecesi ve evresi ile iliskilidir (118). Normal hücrelerde p53 proteini yüksek oranda bulunmaz, çünkü fizyolojik koşullarda ubiquitin aracılı proteoliz nedeniyle 20-30 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Ultraviyole ısınları, radyasyon, kimyasal mutasyonlar veya viruslar nedeniyle mutasyona uğrayan p53 geni anormal p53 proteini üretmeye baslar. Yarılanma ömrü daha uzun olan bu anormal p53 proteini hücre çekirdeğinde birikir (118).

Endometrial karsinomların daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak hücreli histolojik tiplerinde p53 mutasyonu endometrioid tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur (36,113,118,119).

HER2/neu Ekspresyonu: Bu onkogenin aşırı ekspresyonu kötü sag kalım oranlarıyla birliktelik gösterir (118).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü: Bu markerın ekspresyonu mikroskopik grade ve kısa sag kalım oranları ile korelasyon gösterir (113).

Mikrosatellit instabilite (MSI): Mikrosatellitler tekrarlayan DNA sekanslarıdır. Tekrarın sık olması nedeniyle replikasyon sırasında hasara daha açık

bölgelerdir. DNA mismatch tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar mikrosatellit hasarlarının giderilememesi ile sonuçlanır. MSI sporadik endometrioid endometriyal karsinomlarda %30 oranında saptanmaktadır ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (120,121).

MSI saptanan endometriyal karsinomlarda PTEN mutasyonu olasılığı daha fazla, aksine p53 mutasyonu daha azdır.

Anjiogenezis ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü: Tümörün büyümesi ve yayılımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Yeni damar oluşumu, tümör hücrelerinden, ekstraselüler matriksten ve konak hücrelerden salınan anjiogenik faktörlerle sağlanır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağ kalım göstergesidir (37).

Yaş, Irk ve Sosyoekonomik Düzey: Genç kadınlarda tümör daha az invaziv ve daha düşük derecede olma eğilimindedir. Beyaz kadınlarda prognoz daha iyidir (100).

2.18. ENDOMETRİUM KARSİNOMU TEDAVİ

Evre I: Endometriyum kanserli hastalara uygulanacak primer cerrahi işlem total abdominal histerektomi ile beraber bilateral salpingooferektomidir. Yapılacak bilateral salpingooferektomide muhtemel mikroskopik metastaz veya var olan ya da sonradan gelişebilecek over kanseri riskini ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Endometriyum kanser cerrahisinde genelde göbek altı median insizyon tercih edilmektedir. Kullanılan insizyon lüzumu halinde lenfadenektomiye izin verebilecek şekilde olmalıdır.

Maylard ya da Cherney insizyonlar, eğer alt batin transvers insizyon kullanılacaksa önerilen insizyon tipleridir. Batına girildikten sonra batin ve pelvis eksplorasyonu yapılırken özellikle diafragma, karaciğer, omentum, ince-kalın barsak serozası ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarına, periton yüzeylerine bakılmalıdır.

Uterus serozal yüzeyi tümör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli ile bakılan her lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca her iki parakolik alan, subdiafragmatik alan ve posterior cul de sacdan 50-150 ml serum fizyolojik kullanılarak sitolojik inceleme maksadıyla batin yıkantı sıvısı alınmalıdır.

Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Uterus ameliyathanede açılarak ve frozen section ile tümör büyüklüğü, servikal yayılım ve myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. Zira bu bilgiler bize lenf nodu diseksiyonu kararı vermekte yardımcı olacaktır. Evre 1 grade 2 ve grade 3 hastalarda, cerrahi tedaviye selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir.

Vajinal kubbenin çıkarılması gerekli değildir. Parsiyel omentektomi ve apendektomide yapılabilir. Laparoskopik yaklaşımla yapılan asiste vajinal histerektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonunda yapılabilinmektedir. Tedavide geçerli yöntem olduğu kabul edilmiştir. Laparoskopik ya da laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiksel fark yoktur. Hastanede kalma sürelerini azaltmakla birlikte komplikasyon sıklığında artışa neden olmaktadır (122).

Radikal histerektomi klinik Evre I hastalarda endike değildir. Postoperatif morbiditede artışa neden olduğu için uygulanmamalıdır (123).

Evre II: Bu evre endometriyum kanserlerinde prognoz uterus korpusunda sınırlı hastalığa nazaran daha kötü seyretmektedir (124). Yapılacak cerrahi müdahalede radikal histerektominin, basit histerektomi ve radyoterapiye sürvi açısından üstünlüğü gösterilemediğinden günümüzde evre II endometriyum kanseri tedavisinde görüş; total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + postoperatif radyoterapi uygulanmasıdır.

Evre III: Tüm makroskopik hastalığı ortadan kaldırmak amaçlanmalı ve daha bireysel planlanmış bir tedavi öngörülmelidir. Cerrahi tedavide total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi ile beraber periton sitolojisi, lenfadenektomi, periton örnekleme ve kısmi omentektomi yapılmalı ve hastalığın cerrahi olarak yayılımı ortaya konmalıdır. Postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi ile sonuçlar sadece radyoterapi yapılan hastalara göre daha iyidir (125).

Evre IV: Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (125). Evre IV hastalıkta tedavi hastaya göre planlanmakla beraber, genel yaklaşım cerrahi tedaviyi takiben radyoterapi, sistemik hormon tedavisi ya da kemoterapi kombine

olarak kullanılmaktadır. Hastalığın sadece mesane ve rektumla sınırlı olduğu az sayıda hastada pelvik egzenterasyon yapılabilir.

Endometriyum kanserinde progestinler metastatik endometriyum kanserinde uygulanmaktadırlar. Adjuvan progestin tedavisinin sürveye belirgin etkisi tespit edilememiştir. Pozitif periton sitolojisinde tedavi edici olarak kullanılabilirler (126).



3. MATERYAL METOD

Bu çalışma preoperatif alınan endometrial biopsi sonuçlarında endometrial hiperplazi saptanan ve histerektomi yapılan hastalarda postoperatif endometrium kanser sıklığının saptanması amacıyla yapıldı. Çalışmamız Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2006 - Eylül 2012 tarihleri arasında başvuran preoperatif endometrial hiperplazi tanısı olan ve histerektomi planlanan hastaların postoperatif biyopsi sonuçları ile preoperatif endometrial biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastaların hepsinde endometriyal örnekleme yöntemi olarak pipelle biyopsi, karmen veya keskin küretaj yöntemlerinden bir veya ikisi kullanılmıştır. Patolojik spesmenlerin hepsi Hemotoksilen & Eozin ile patoloji bölümü tarafından değerlendirmiş olup tek bir merkeze ait sonuçlardır. 158 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş olup tüm veriler patoloji kayıtlarından ve hasta dosyalarından toplandı.

Tüm hastaların dosyalarından demografik özelliklerine ulaşıldı. Anamnezleri detaylı olarak incelendi. Hastaların operasyon sırasındaki yaş, parite, BMI, transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlık, eşlik eden sistemik hastalık diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, sigara kullanımı, tamoksifen kullanımı, hormon replasman tedavisi kullanımı ve postmenapozal dönemde olup olmadığı sorgulandı.

Tüm hastaların endometrial biopsi öncesi transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlıkları not edildi. Preoperatif olarak alınmış olan endometrial biopsi sonuçları histopatolojik olarak basit – kompleks –atipili – atipisiz şeklinde sınıflara ayrıldı. Takiben hastaların postoperatif patoloji sonuçlarına ulaşıldı ve değerlendirme yapıldı. Postoperatif patoloji sonuçlarına göre sınıflara ayrıldıktan sonra içlerinden endometrium kanseri sonucu gelenler tekrar değerlendirildi.

Postoperatif endometrium kanseri tanısı almış olan 15 hasta kendi arasında yaş, parite, BMI, transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlık, eşlik eden sistemik hastalık diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, sigara kullanımı, tamoksifen kullanımı, hormon replasman tedavisi kullanımı ve postmenapozal dönemde olup

olmadığı şeklinde tekrar sınıflandırıldı. Endometrium kanseri tanısı alan bu hastalara cerrahi evreleme yapılarak, hastaların evresi FIGO 2009 sınıflandırmasına göre belirtildi. Endometrium kanseri tanısı alan bu hastalar kanserin evresine ve gradeine göre gruplandırıldı.

Bu hastalarda lenf nodu tutulumu, sitoloji pozitifliği, omentum metastazı incelendi. Hastaların histopatolojik tanıları değerlendirildi. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların preoperatif ca 125 değerleri bakılıp raporlandı.

Bu çalışmada istatistiki olarak SPSS 16.0 for windows programı kullanıldı. İstatistiki verilerin dağılımının değerlendirilmesinde One-Sample Kolmogorov-Smirnov ve grupların karşılaştırılmasında Independent samples T testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan 158 hastanın postoperatif patoloji sonuçları değerlendirildi. Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan 19 hastanın postoperatif patoloji sonucunda hiperplazi izlenmedi. Bu 19 hastanın 17 tanesinde preoperatif basit atipisiz hiperplazi, 1 tanesinde kompleks atipisiz hiperplazi ve 1 tanesinde ise kompleks atipili hiperplazi sonucu bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan ancak postoperatif patoloji sonucunda hiperplazi izlenmeyen hastaların dağılımı

	HASTA SAYISI	%
Basit atipisiz hiperplazi	17	%89.4
Basit atipili hiperplazi	0	%0
Kompleks atipisiz hiperplazi	1	%5.3
Kompleks atipili hiperplazi	1	%5.3

Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan 139 hastanın 15 tanesinde postoperatif endometrium kanseri tanısı konuldu. 124 hastanın ise postoperatif tanısı hiperplazi olarak değerlendirildi. Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan hastalarda postoperatif endometrium kanseri oranı %10.79 olarak bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri ve hiperplazi gelen hastaların dağılımı

	Hasta sayısı	%
Postoperatif Hiperplazi	124	%89.2
Postoperatif Endometrium kanseri	15	%10.8

Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan 139 hastanın 15 tanesinde postoperatif endometrium kanseri tanısı konulmuş olup bu hastaların 2 tanesinde preoperatif kompleks atipisiz hiperplazi tanısı konulmuşken 13 tanesinde preoperatif kompleks atipili hiperplazi tanısı mevcuttu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri gelen hastaların preoperatif endometrial biopsi sonuçları dağılımı

	Hasta sayısı	%
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	2	%13.3
Kompleks Atipili Hiperplazi	13	%86.6

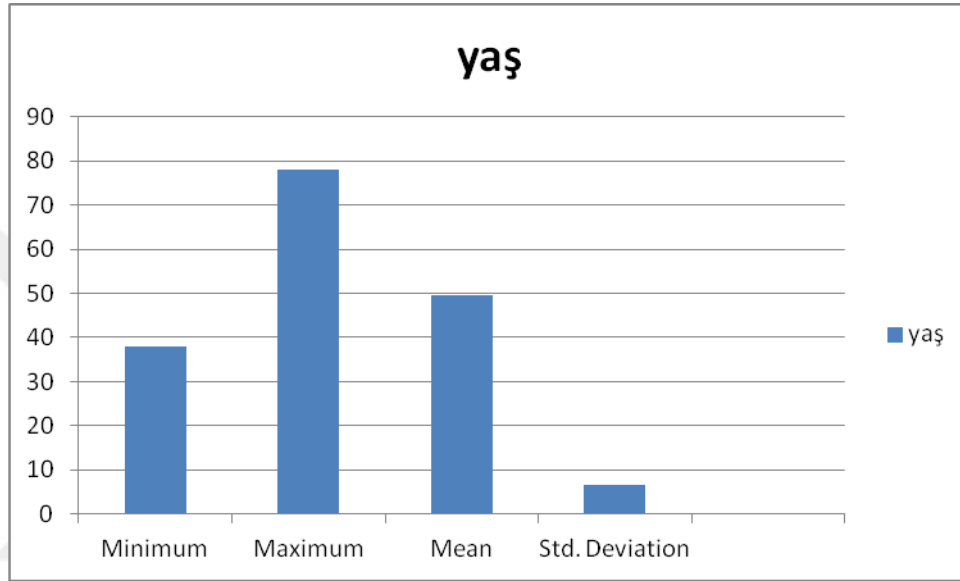
Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olan 139 hastanın 124 tanesinde postoperatif hiperplazi tanısı konuldu. Preoperatif basit atipisiz hiperplazi tanısı olan 90 hasta, basit atipili hiperplazi tanısı olan 8 hasta, kompleks atipisiz hiperplazi tanısı olan 6 hasta ve kompleks atipili hiperplazi tanısı olan 18 hasta postoperatif aynı tanıyı almışken; preoperatif basit atipisiz hiperplazi tanısı almış olan 1 hastanın postoperatif basit atipili hiperplazi ve 1 hastada kompleks atipili hiperplazi tanısı almıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Postoperatif patoloji sonucu endometrial hiperplazi gelen hastaların dağılımı

Hasta Sayısı	Preoperatif Tanı	Postoperatif Tanı
90	Basit atipisiz hiperplazi	Basit atipisiz hiperplazi
1	Basit atipisiz hiperplazi	Basit atipili hiperplazi
1	Basit atipisiz hiperplazi	Kompleks atipili hiperplazi
8	Basit atipili hiperplazi	Basit atipili hiperplazi
6	Kompleks atipisiz hiperplazi	Kompleks atipisiz hiperplazi
18	Kompleks atipili hiperplazi	Kompleks atipili hiperplazi

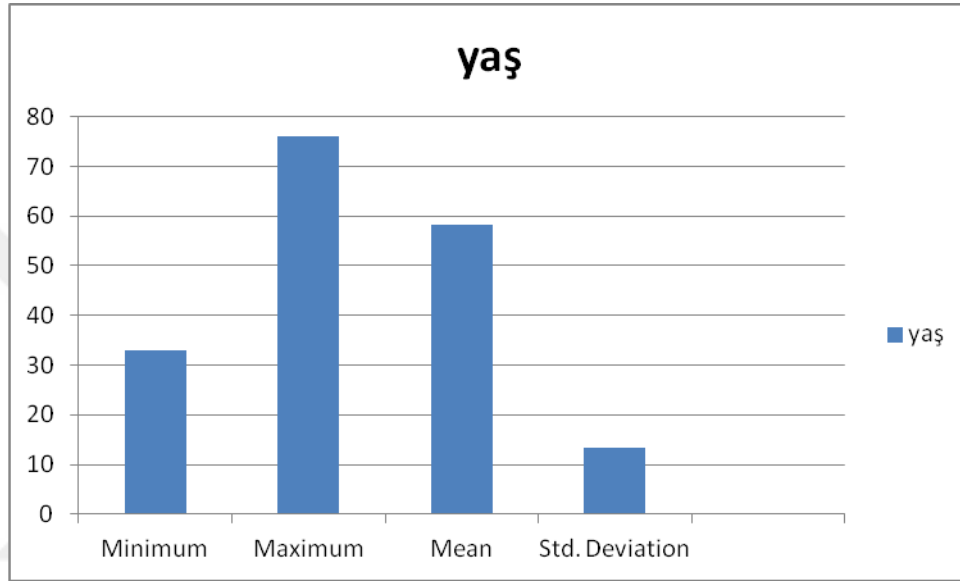
Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hastanın yaş dağılımı değerlendirildi. Minimum hasta yaşı 38, maksimum hasta yaşı 78 olarak bulundu. Ortalama yaş 49.58 ± 6.64 olarak hesap edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Postoperatif patoloji tanısı hiperplazi olan hastaların yaş dağılımı



Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanıları olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın yaş dağılımı değerlendirildi. Minimum hasta yaşı 33, maksimum hasta yaşı 76 olarak bulundu. Ortalama yaş 58.27 ± 13.42 olarak hesap edildi (Tablo 4.6).

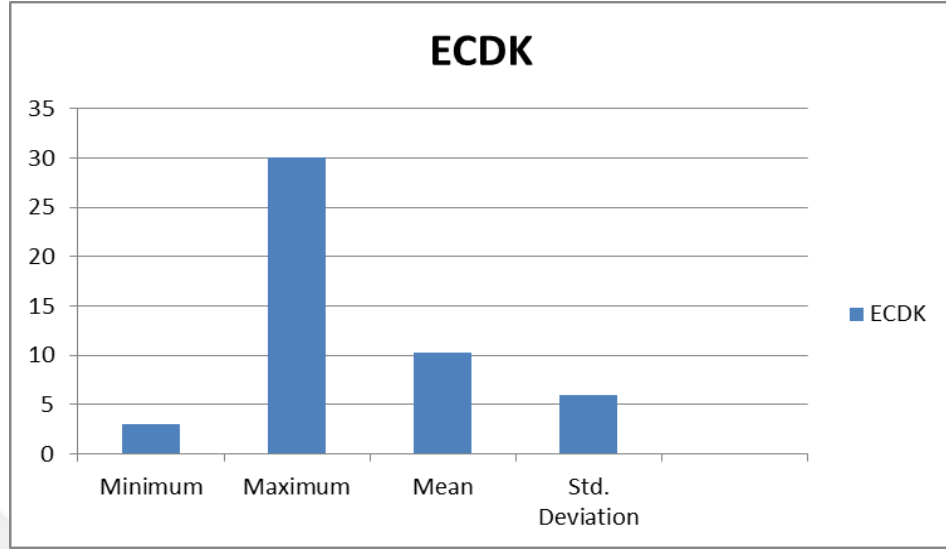
Tablo 4.6. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların yaş dağılımı



Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanıları olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hasta ve endometrium kanseri tanısı olan 15 hasta yaş açısından karşılaştırıldı. Endometrium kanseri tanısı olan hastaların yaş dağılımı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ine göre homojen ($p = 0.0809$) olup iki grup arasındaki yaş dağılımı independent samples T testi ile karşılaştırıldı. Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanıları olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı konulan hastaların ortalama yaşı daha yüksek olup istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$).

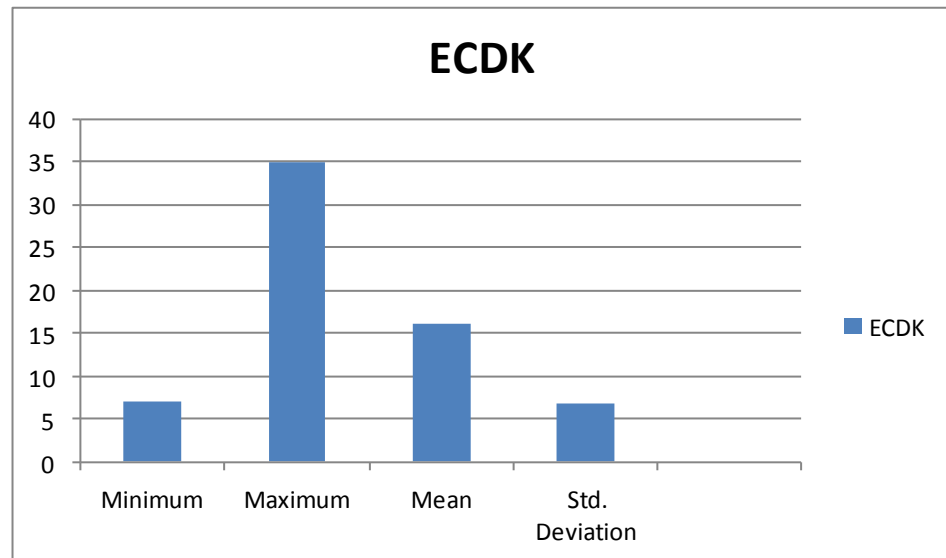
Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanıları olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hastanın endometrial kalınlıkları mm olarak değerlendirildi. Minimum endometrial kalınlık 3 mm, maksimum endometrial kalınlık 30 mm olarak bulundu. Ortalama endometrial kalınlık $10,3 \pm 5,9$ mm olarak hesap edildi (Tablo.7).

Tablo 4.7. Postoperatif patoloji tanısı hiperplazi olan hastaların endometrium kalınlıkları (mm) dağılımı



Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı alan 15 hastanın endometrial kalınlıkları mm olarak değerlendirildi. Minimum endometrial kalınlık 7 mm, maksimum endometrial kalınlık 35 mm olarak bulundu. Ortalama endometrial kalınlık $16,1 \pm 6,75$ mm olarak hesap edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların endometrium kalınlıkları (mm) dağılımı



Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan olgularda endometrial kalınlık dağılımı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ine göre homojen ($p = 0.0903$) olup iki grup arasındaki endometrial kalınlık dağılımı independent samples T testi ile karşılaştırıldı. Postoperatif endometium kanseri tanısı olan olgularda ortalama endometrial kalınlık daha yüksek bulunmuştur ve istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$).

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hastanın parite sayıları değerlendirildi. Ortalama parite $3,11 \pm 1,62$ olarak hesap edildi. Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı alan 15 hastanın parite sayıları değerlendirildi. Ortalama parite $1,93 \pm 1,79$ olarak hesap edildi.

Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan olgularda parite dağılımı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ine göre homojen ($p = 0.0873$) olup iki grup arasındaki endometrial kalınlık dağılımı independent samples T testi ile karşılaştırıldı. Postoperatif endometium kanseri tanısı olan olgularda parite daha düşük olup istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0.05$).

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hastanın operasyon öncesindeki BMI değerlendirildi. Ortalama BMI 30.2 ± 2.2 olarak hesap edildi.

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı alan 15 hastanın operasyon öncesindeki BMI değerlendirildi. Ortalama BMI 31.7 ± 2.5 olarak hesap edildi.

Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan olgularda BMI dağılımı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test $p > 0.05$ ($0,720$) olup dağılımı normaldir. İki grup arasındaki BMI dağılımı independent samples T testi ile karşılaştırıldı., postoperatif

endometrium kanseri tanısı olan ve olmayan olgularda ortalama BMI de istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın 11 tanesi postmenapozal dönemde olarak saptandı. (%73.3). 4 tane hasta ise premenapozal dönemde idi (%26.6) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların menapoz durumu

	Postoperatif Endometrium Kanseri Hasta sayısı	%
Postmenapozal	11	%73.4
Premenapozal	4	%26.6

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın yapılan değerlendirmede 5 tanesinde eşlik eden diabet, 7 tanesinde hipertansiyon, 3 tanesinde hipotiroidi mevcuttu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların sistemik hastalık dağılımı

	Postoperatif Endometrium Kanseri Hasta sayısı	%
Diabet	5	%33.4
Hipertansiyon	7	%46.6
Hipotiroidi	3	%20

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15

hastanın yapılan değerlendirmede hiçbirisinde tamoksifen kullanımı ve hormon replasman tedavisi kullanımı mevcut değildi. Postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 12 hastada aktif sigara kullanımı mevcuttu.

Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olup opere edilen hastaların postoperatif endometrium kanseri tanısı konulmuş olanları sınıflandırıldı. Toplamda 15 tanesinde postoperatif endometrium kanseri tanısı konulmuş olup bu olguların 14 tanesi endometrioid adenokarsinom iken preoperatif kompleks atipisiz hiperplazi olan bir vakada postoperatif seröz papiller karsinom tanısı konulmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Postoperatif patoloji sonucu endometrium kanseri gelen hastaların histolojik tiplerinin dağılımı

	Postoperatif Endometrium Kanseri Hasta sayısı	%
Endometrioid adenokarsinom	14	%93,4
seröz papiller karsinom	1	%6,6

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hasta kendi arasında kanser evresi ve grade için sınıflandırıldı. Postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların 14 tanesi evre 1, bunlardan 11 tanesi evre 1A, 3 tanesi evre 1B olarak bulundu. 1 tanesi de evre 3 olarak bulundu (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların evresi

	HASTA SAYISI	%
Evre 1A	11	%73,4
Evre 1B	3	%20
Evre 2	0	%0
Evre 3	1	%6,6

Postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların 8 tanesi grade 1, 6 tanesi grade 2, 1 tanesi grade 3 olarak bulundu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Postoperatif patoloji tanısı endometrium kanseri olan hastaların grade

	HASTA SAYISI	%
GRADE 1	8	%53.4
GRADE 2	6	%40
GRADE 3	1	%6.6

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın sadece 1 tanesinde lenf nodu tutulumu, sitoloji pozitifliği ve omentum metastazı izlenmiş olup bu hastanın postoperatif patoloji sonucu seröz papiller endometrium kanseri ve grade 3 olarak raporlandı. Postoperatif endometrium kanseri tanısı olan olguların preoperatif ca 125 değerlerine bakıldı. Sadece 1 hastada >35 olarak saptandı ve bu hasta seröz papiller karsinom olarak raporlandı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı alan 15 hastanın, preoperatif endometrial biopsi sonucu kompleks atipili endometrial hiperplazi olan ve BMI >30 olan 6 tanesinde intraoperatif frozen inceleme gönderildi. Bu 6 hastanın 4 tanesinde frozen sonucu malign olarak belirtilirken, 2 hastada yanlış negatif sonuç belirtilmiştir. Frozen sonucu pozitif olan 4 hastanın 3 tanesinde myometrial invazyon yarıdan fazla olup evre 1B adenokanser olarak değerlendirilirken, frozen sonucu pozitif olan 1 hasta ise Evre 3 seröz papiller karsinom olarak kesin tanı almıştır. Frozen sonucu yanlış negatif olan 2 hasta ise Evre 1A adenokanser olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. İntaroperatif frozen inceleme yapılan hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı

	Frozen Sonucu	Kesin Patolojik Kesit	Evre	Grade
Hasta 1	Malignite negatif	Endometrioid adenokarsinom	1A	1
Hasta 2	Malignite negatif	Endometrioid adenokarsinom	1A	1
Hasta 3	Malign	Endometrioid adenokarsinom	1B	1
Hasta 4	Malign	Endometrioid adenokarsinom	1B	1
Hasta 5	Malign	Endometrioid adenokarsinom	1B	2
Hasta 6	Malign	Seröz papiller karsinom	3C	3

5. TARTIŞMA

Endometrial hiperplaziler, sık görülen jinekolojik tanılardan biri olup bilinen en sık jinekolojik malignite olan endometrium kanseri için öncül lezyonlardır (127). Endometrial hiperplaziler, reproduktif çağda kronik anovulasyon, polikistik over sendromu gibi koşulların varlığında daha sık izlenmekte iken; postmenopozal dönemde obezite ve östrojen replasman tedavisi sonucu daha sık izlenmektedir. Endometrial hiperplazi tanısı olan kadınlar menapozda ve sonrasında endometrium kanseri için risk altındadırlar (127).

Endometrial karsinomların çoğu öncesinde hiperplazi evresini takip ederler. Endometrial karsinomlar histolojik olarak ayırt edilebilen, hiperplastik lezyonların ilerlemesinden sonra ortaya çıkar. Gerçekte endometrial hiperplazi invaziv hastalığın bilinen tek doğrudan öncülüdür. Bu durum özellikle genç kadınlarda ve –veya iyi diferansiye endometriod karsinomlar için geçerlidir. Endometrial hiperplazilerin iyi diferansiye karsinomlarda prekanseröz lezyonlar olduğu düşünülmektedir.

Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve ark. Tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilmiş olan 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır (128). Bu çalışmanın bulgularına göre karsinoma ilerleme oranı basit hiperplazili hastalarda %1, kompleks hiperplazili hastalarda %3, atipik basit hiperplazili hastalarda %8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda %29 olarak tespit edilmiştir. Hiperplazinin çoğunun değişmeden kaldığı (%18) ya da düzeldiği (%74) gözlenmiştir. Hiperplazinin kansere dönüşme potansiyeli yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormona maruz kalma ile etkilenmektedir (129).

Literatürde yapılan çalışmalar gösteriyor ki endometrial biopsi sonuçları preoperatif endometrial hiperplazi özelliklede kompleks atipili hiperplazi olan olgularda histerektomi materyalinde endometrium kanseri eşlik etme olasılığı %17 – 52 arasında değişmektedir (130,131,132). Jinekolojik Onkoloji Grubunun geniş serilerde yapılan prospektif büyük çalışmasında bu oran %42 bulunmuş olup, preoperatif atipili endometrial hiperplazi sonucu olan 289 tane hastanın sekonder

patolojilerinde 123 tanesinde endometrium kanseri tanısı gelmiştir (128). Benzer şekilde daha büyük ve geniş kapsamlı retrospektif çalışmalar da mevcuttur (132,133,134).

Bizim çalışmamızda preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi olup postoperatif kesin patolojik tanısı endometrium kanseri gelen hastaların oranı literatürden daha düşük olarak bulundu (%10.79). Bu durum kesitin histolojik özelliklerinin yorumlanması ve örnek yeterliliği ile ilgili olabilir.

Daha genç yaşta tanı alan endometrial hiperplaziler genellikle hafif formlar olup büyük çoğunluğu medikal tedaviyle veya kendiliğinden düzelmektedir. Perimenapozal veya postmenapozal dönemde tanı alan hiperplazilerin çoğu ağır formlar olup anlamlı derecede yüksek malign potansiyele sahiptirler. Endometrial kökenli anormal uterin kanaması olan hastalarda endometrial patoloji saptanma olasılığı da yaşla birlikte (özellikle 40 yaş üstü) artmaktadır (135). Karadeniz ve ark. yaptığı çalışmada 137 endometrial hiperplazi olgusunun değerlendirmesinde atipili endometrial hiperplazi olgularının 50 yaş üzerinde daha çok görüldüğünü bildirmişlerdir (136). Morotti ve ark. yaptığı çalışmada da postmenapozal atipik endometrial hiperplazi tanısı olan olgularda postoperatif endometrial kanser tanısının daha sık izlendiği belirtilmiştir (137). Benzer şekilde Antansen ve ark. yaptığı çalışmada da hasta yaşı endometrium kanseri ile önemli ölçüde ilgili bulundu. (138).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanısı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olmayan 124 hasta mevcuttu ve bu hastaların ortalama yaşı 49.58 olarak hesaplandı. Çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın yaş ortalaması ise 58.27 olarak hesap edildi. Birinci grup olarak kabul ettiğimiz bu 124 hastanın yaş dağılımı çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hasta ile karşılaştırıldığında postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın 11 tanesi postmenapozal dönemde olarak saptandı (%73.3). İleri ve postmenopozal yaş grubunda özellikle atipili kompleks hiperplazi

olgularında eşlik eden endometrium kanseri riski daha fazla görülmekte olup çalışmamızda bunu desteklemektedir.

Transvajinal ultrason postmenapozal olguların rutin değerlendirmesinde kullanılan bir tarama yöntemidir. Ancak asemptomatik olgularda normal endometriumu patolojik olandan ayırt eden net bir eşik değeri konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır (139,140). Minagawa ve ark. yaptıkları çalışmada >5 mm eşik değer kabul ederek, asemptomatik olgularda transvajinal ultrason ile ölçülen endometrial kalınlığın söz konusu değer üzerinde olduğu olgularda endometrial örnekleme ve gereğinde histereskopi ile kombine edilmesi durumunda endometrium kanseri için %100 sensivite ve %99.1 spesifite, ve endometrial hiperplazi için %100 sensivite ve %89.6 spesifite ile doğru tanıya ulaşıldığını bildirmişlerdir (141).

Granberg ve ark. yaptıkları çalışmada atrofik endometriumu olan postmenapozal kadınlarda kalınlık ölçümlerini 3.4 ± 1.2 mm, endometrial hiperplazide 9.7 ± 2.5 mm ve endometrium kanserinde 18.2 ± 6.2 mm olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak araştırmalar, postmenapozal kadınlarda endometrial kalınlık ile hiperplazi ve kanser riskinde artışı göstermektedir (142). Endometrium kanserinin dışlanması <4 mm ölçümün, %95-97 duyarlılığı vardır. Merz ve ark. premenapozal kadınlarda normal endometrial kalınlığın menstruel siklusun 4.gününde 4 mm yi 8.gününde 8.mm yi geçmediğini bulmuşlardır (143). Farquhar ve ark. siklus gününden bağımsız olarak endometrial kalınlığı >12 mm olan özellikle endometrium kanseri için risk taşıyan kadınlarda ileri değerlendirme gerektiğini öne sürmüşlerdir (144). Endometrial hiperplazilerde endometrial kalınlık arttıkça endometrium kanseri oranı artmaktadır. Özellikle uzamış anormal kanama, kronik anovulasyon, nulliparite, diabetes, obezite, hipertansiyon ve tamoksifen kullanımı olan hastalar yüksek risk taşımaktadırlar.

Bizim çalışmamızda postoperatif endometrium kanseri tanısı olan ve olmayan grup endometrial kalınlık açısından karşılaştırıldığında, postoperatif endometrium kanseri tanısı olan olgularda ortalama endometrial kalınlık $16,1 \pm 6,75$ mm olup anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Epplein ve ark. yaptıkları çalışmada 52 yaşın altında ki kadınlarda kompleks hiperplazi ve atipili hiperplazi tanılarının her ikisi içinde riskin doğum sayısı ile orantılı olarak azaldığını göstermişlerdir. Çalışmalarında 3 ve daha fazla çocuk sahibi

olan kadınlarda kompleks hiperplazi ve atipili hiperplazi için sırasıyla %70 ile %90 arasında riskin azaldığını gösterdiler (145). Lambe ve ark.nın yaptıkları endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri tanısı olmayan kadınlarda ki çalışmada azalan parite ile postmenapozal dönemde seks hormon bağlayıcı globulin ve serbest östradiolun azaldığını gösterdiler (146). Azalan seks hormon bağlayıcı globulin ve serbest östradiolin oluşturduğu bu hormonal durumun endometrial hücre büyümesini uyarmaması beklenir. Böyle bir çalışma premenapozal kadınlarda artan parite ile endometrium kanseri riskinin azalması durumunu göstermektedir (147).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan ve olmayan grup parite sayıları açısından değerlendirildiğinde, kanser eşlik eden hastalarda ortalama parite $1,93 \pm 1,79$ olup anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Epplein ve ark. yaptıkları çalışmada artan BMI ile kompleks hiperplazi ve atipili hiperplazi arasında güçlü bir bağ olduğu saptandı (145,148). Obezite dolaşımında östrojen miktarını artırmakta ve böylece endometriumun büyümesini uyarmakta sonuçta bir çeşit endometrial hiperplazi gelişmesine yol açabilmektedir. (149,150). Premenapozal obez kadınlarda anovulasyon dönemleri daha sık olmakta, yetersiz endometrial dökülme ve endometrial proliferasyonla düşük progesteron seviyeleri de ek risk getirmektedir (151,152).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan hastaların ortalama BMI değeri > 30 olup beraberinde kanser eşlik eden olgularda da ortalama BMI değeri > 30 olarak izlenmiştir.

Friedenreich ve ark. yaptıkları çalışmada metabolik sendromun endometrium kanseri risk faktörleri arasındaki yerini incelediler. Metabolik sendrom çalışma grubunda (%62) kontrol grubundan (%38) daha sık olarak izlendi. Endometrium kanseri için istatistiki olarak metabolik sendrom olanlarda anlamlı bir risk artışı izlendi. Metabolik sendromun bileşenleri olan bel çevresi >88 cm, hipertansiyon ve açlık kan şekeri >100 mg/dl kullanıldı (153). Metabolik sendromun endometrium kanseri için açıkça artmış risk taşıdığı gösterildi.

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastalarda metabolik sendromun komponentleri olan diyabet ve hipertansiyon tanıları değerlendirildi. Preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın 5 tanesinde diyabet, 7 tanesinde hipertansiyon saptandı. Bu hastalıkların mevcut olması artmış endometrium kanseri risk faktörleri kapsamında anlamlı olarak bulundu.

Epplein ve ark. yaptıkları çalışmada aktif sigara kullananlarda atipili endometrial hiperplazi riskinde azalma olduğunu gösterdiler. Sigara aromataz enzimini bloke ederek androjenlerin östrojenlere dönüşüm oranını azaltabilir (148,154). Sigara içmek aynı zamanda erken menapoz ve düşük kilolu olmayı da ekleyerek endometrial hiperplazi riskini azaltıyor olabilir. Sigara içmek birçok çalışmada postmenapozal kadınlarda endometrium kanseri riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (155).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların 10 tanesi sigara kullanmaktaydı. 5 tane hasta ise sigara kullanmıyordu. Bu oran literatürün aksi yönde çıkmış olup endometrium kanseri tanısı almış hastalarda diğer risk faktörlerinin üstünlüğünden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Tamoksifenin özellikle postmenapozal kadınlarda endometrium kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (156). Asemptomatik postmenapozal tamoksifen kullanan olgularda kesinleşmiş bir ultrasonografik endometrium kalınlık eşik değeri yoktur. Markowitch ve ark. ın bir eşik değeri belirlemek amacıyla yaptıkları lojistik regresyon analizine göre, cut-off değeri düştükçe sensitivite azalır. Ancak endometrial patoloji yakalama olasılığı artar (157). Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların hiçbirisinde tamoksifen kullanımına rastlanmamıştır.

Postmenopozal dönemde tek başına östrojen kullanımı endometrial hiperplazi ve kanser riskini arttırmaktadır. Furness ve ark. yaptıkları çalışmada karşılıksız östrojenin 1 ve 3 yıl arasında değişen tedavi sürelerinde tüm dozlarda endometrial hiperplazi riski ile ilişkili olduğunu gösterdiler (158). Minimum 1 mg noretisteron asetat veya 1.5 mg medroksiprogesteron asetat ile birlikte düşük doz östrojen içeren preperatların 2 yıllık kullanımında ise plaseboya göre endometrial hiperplazi riski için fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların hiçbirisinde hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü bulunmamaktaydı.

Eddib ve ark. yaptıkları çalışmada atipik endometrial hiperplazi için histerektomi geçiren hastalarda endometrium kanser görülme sıklığını saptamak ve ekstrauterin olan ve endometrium kanseri ile ilişkili olabilecek hastalıkları göstermeyi amaçladılar. 80 hastanın demografik ve klinik özellikleri toplandı, istisnalar sonrası 66 tane preoperatif atipik endometrial hiperplazi tanısı olan hasta belirlendi, 11 tanesinde endometrium kanseri saptandı (%17). Bu hastaların hiçbirinde grade 2 veya evre 1B den daha ileri olacak sonuç saptanmadı. Myometrial invazyon %63 (7/11) bulundu ancak tüm myometriumun %50'den azında invazyon mevcuttu. Sonuçta atipik endometrial hiperplazi tanısı için histerektomi olan hastalarda saptanan endometrium kanserlerinin evresi ve grade'i daha düşük saptanmış olup daha az ilerlemiş kanser ile ilişkili bulundu (159). Rakha ve ark. yaptıkları benzer çalışmada geniş seriler incelendi ve atipik endometrial hiperplazi tanısından sonra histerektomi sonucu endometrium kanseri saptanan vakalarda tümörlerin daha çok endometrioid morfolojide, düşük grade'li ve erken evrede olduğu, iyi prognoz özellikleri gösteren tipler oldukları bulundu (160).

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör evre olup ilk olarak 1971 yılında klinik ağırlıklı tanımlanan FIGO evreleme sistemi 1988 yılında patolojik parametrelerin eklenmesi ile klinikopatolojik evreleme şeklini almıştır. 20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FIGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir. 1988 FIGO sınıflamasında Evre 1 olgular myometrium invazyon derinliğine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır: 1A: Endometrium içine sınırlı, 1B: %50'den az miyometrial invazyon, 1C: %50 ya da daha fazla

invazyon olarak sınıflanmıştır. Endomyometrial bileşkenin düzensiz olusunun özellikle yüzeysel myometrial invazyonu değerlendirmede zorluk yaratması ve hatalara yol açması ve en son FIGO verilerinin 5 yıllık survival açısından Evre 1A ve Evre 1B olguları arasında fark olmadığını göstermesi (%92, %91) yeni evrelemede 1A ve 1B alt gruplarının birleştirilmesi ile sonuçlanmıştır (161,162).

Literatüre bakıldığı zaman Merisio ve ark. yaptıkları çalışmada endometrium kanseri ve atipili endometrial hiperplazi birlikteliğini %43 olarak buldular. 70 atipili endometrial hiperplazi tanısı olan hastanın 30 tanesinde endometrium kanseri saptadılar. Bu 30 tane endometrium kanseri tanısı alan hastanın %10'da tümör sadece endometrial mukozada, %90'da ise myometriumda saptandı. Myometrial invazyonu olan hastaların %92'de myometriumun yarısından azında, %8'de ise yarısından fazlasında invazyon saptandı. Endometrial hiperplaziye eşlik eden kanserlerin çoğu erken evre tümörler olsa da myometrial invazyon gösteren tümörlerde eşlik edebilmektedir (163). Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların 11 tanesinde (%73,4) myometrial invazyon myometriumun yarısından azında (evre 1A), ve 3 tanesinde (%20) myometrial invazyon myometriumun yarısından fazlasında (evre 1B) saptanmakla birlikte hastaların %93,4 'ü evre 1 olarak tespit edildi. Çalışmamızda sadece 1 hasta (%6,6) evre 3 olarak bulunmuş olup histolojik olarak seröz papiller karsinom tanısı almıştır. Endometrial hiperplazilere eşlik eden kanserler genellikle erken evre olsalarda myometrial invazyonun eşlik ettiği tümörlerde eşlik edebilmektedir. Bu nedenle özellikle obez, postmenopozal ve kistik atipili hiperplaziler operasyon öncesi TVUSG ve MR ile detaylı değerlendirilmelidir.

Endometrioid adenokarsinomlarda tümör derecesinin prognoz ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. En yaygın olarak kullanılan derecelendirme yapısal özellikler ve nükleer atipinin değerlendirildiği WHO/FIGO kriterlerine göre yapılan derecelendirmedir.

FIGO ya göre grade'in değerlendirilmesi için kullanılan histopatolojik kriterlerde; nonskuamöz yada nonmorular solid büyüme paterni ≤ 5 ise grade 1, %6-50 ise grade 2, ≥ 50 ise grade 3 olarak sınıflandırıldı. Grade 1 lezyonlar tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir ve genellikle hiperplazi zemininde gelişen kanserler grade 1

olarak izlenmektedir. Grade 2 lezyonlar orta derecede bir prognoza sahiptir, grade 3 kanserler ise sıklıkla kötü bir prognoza sahiptir ve myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

Rakha ve ark. yaptıkları çalışmada preoperatif atipik endometrial hiperplazi tanısı olan hastalarda eşlik eden endometrium kanseri oranını gözden geçirmeyi amaçladılar. Toplamda 31 tane çalışmada yayınlanmış 2571 hasta taradılar. Pozitif prediktif değer %6'dan %63'e kadar geniş bir varyasyon gösterdi. Atipik endometrial hiperplazi tanısından sonra malign gelenlerde tümörler endometrioid morfolojili, düşük derecede ve erken evre ile iyi prognoz özellikleri ile ilişkili bulundu. (160).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan hastaların 8 tanesinde grade 1, 6 tanesinde grade 2 ve 1 tanesinde grade 3 saptandı. Grade 3 gelen hastada evre 3 seröz papiller karsinom saptandı.

Lenfovasküler saha invazyonu nüks ve ölüm açısından endometrium kanserlerinin tüm çeşitleri için bağımsız bir risk faktörüdür. (164,165,166). Erken evre endometrium kanserlerinde lenfovasküler saha invazyonu'nun genel sıklığı %15'tir. Ancak bu tümörlerin grade'i ve myometrial invazyon derinliği artışıyla artmaktadır. Atipik endometrial hiperplazi sonrası gelişen karsinomların büyük kısmı erken evrede ve düşük grade de olup lenfovasküler saha invazyonu ile birlikteliği azdır.

Lenfovasküler invazyonun rekürrens, sağkalım ve lenf nodu metastazı açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Briet ve arkadaşları, çalışmalarında cerrahi evreleme yapılan ve lenf nodu negatif bulunan olgularda lenfovasküler invazyonun relaps açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. (168). Lenfovasküler invazyon patoloji raporlarında sıklıkla yer alan bir parametre olmakla birlikte tekrarlanabilirliği ve gözlemciler arası uyumun düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (169,170)

Çalışmamızda değerlendirilen postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın sadece 1 tanesinde lenfovasküler saha invazyonu mevcuttu. Lenfovasküler saha invazyonu pozitif olan bu hasta seröz papiller endometrium kanseri ve grade 3 olarak raporlandı. Erken evre saptanan hastalarda ise

lenfovasküler saha invazyonu negatif olarak bulundu. Bu durumda literatür tarafından doğrulanır şekilde erken evre karsinomlarda lenfovasküler saha invazyonunun sık eşlik etmediği, atipik endometrial hiperplazilerde gelişen kanserlerin de büyük kısmının erken evre olmasından dolayı, birlikteliğin az olduğunu göstermektedir.

Endometrial kanserlerde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır (171). Literatürde birçok yayında artmış nüks oranı ve azalmış sağkalım oranlarıyla birlikte bulunmuş ve buna dayanarak pozitif periton sitolojisinin tedavi edilmesi önerilmiştir. Pozitif periton sitolojisi derin myometrial invazyonu servikal tutulum, adneksial yayılım, lenf nodu metastazı ve intraabdominal hastalık nüksü ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Jinekolojik onkoloji grubunun yaptığı bir çalışmada uygun cerrahi ve patolojik evreleme yapıldıktan sonra edinilen sonuçlarda evre 1 ve 2 endometrium kanserli hastalar dikkatlice incelenmiştir (172). Pozitif periton sitolojisi olan hastalarda %29 nüks gelişirken, negatif sitolojili hastalarda %10.5 nüks gelişmiştir. Bu durum pozitif periton sitolojisinin diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte olduğunda nüks riskini artırdığını ve sağkalımı etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak tek başına ciddi olumsuz etkisi olmadığıda gösterilmiştir. Atipik endometrial hiperplazi sonucunda endometrium kanseri tanısı almış olan hastaların sıklıkla erken evrede olması ve eşlik eden uterus dışı hastalık bulgusu da taşımamaları, pozitif periton sitolojisinin de az raslandığını göstermektedir. Atipik endometrial hiperplaziye bağlı gelişen endometrium kanserlerinde pozitif periton sitolojisi düşük oranda görülmektedir.

Garg ve ark. yaptıkları çalışmada erken evre endometrium kanserinde pozitif peritoneal sitolojiyi risk faktörü olarak incelediler. Bu çalışmanın amacı FIGO evreleme sistemi ışığında erken evre endometrium kanserli hastalarda pozitif peritoneal sitolojinin prognostik önemini saptamaktır. 1988 ve 2005 yılları arasında ki veriler incelendi. 14704 hasta tespit edildi, 14219 negatif peritoneal sitoloji ve 485 pozitif peritoneal sitoloji saptandı. Pozitif peritoneal sitoloji gelen hastalarda negatif peritoneal sitoloji gelenlere göre daha fazla grade 3 hastalık, berrak hücreli / seröz papiller karsinom gibi kötü tip endometrium kanseri tespit edildi. Yine pozitif peritoneal sitoloji gelen hastalarda negatif peritoneal sitoloji gelenlere göre yaşam süresi daha kötü bulundu. 5 yıllık sağkalım negatif peritoneal sitoloji gelenlerde

%95.1, ve endometrioid adenokarsinom da %80.8 gibiyken, berrak hücreli / seröz papiller karsinom ise %78.0 ve %50.4 olarak belirtildi (173).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın sadece 1 tanesinde sitoloji pozitifliği ve omental tutulum saptandı. Sitoloji pozitifliği saptanan bu hastanın hastanın postoperatif kesin patoloji sonucu seröz papiller endometrium karsinomu grade 3 gelmiş olup bizim vakamız da pozitif peritoneal sitoloji ve omentum metastazı birlikteliği ve kötü histolojik tip endometrium kanseri ve ileri grade eşlik ettiğini göstermektedir. Literatür verileri ışığında sitoloji pozitifliği olan hastaların histopatolojik tiplerinin daha kötü olduğu ve gradenin artmış olarak görüldüğü bilinmekte olup, bizim çalışmamızda 1 hastanın sitolojisi pozitif geldi ve bu hasta literatüre eşdeğer izlendi.

Tümör histolojisi ve myometrial invazyon derinliği lenf nodu metastaz riskini belirleyen en önemli iki faktör olarak gözükmektedir (174,175). Klinik olarak evre 1 endometrium kanseri için lenf nodu metastaz sıklığı yaklaşık olarak grade 1 tümörlerde %3, grade 2 tümörlerde %9 ve grade 3 tümörlerde %18'dir. Myometrial invazyon olmayan veya yüzeysel ($<1/2$) myometrial invazyonlu hastalarda lenf nodu metastaz %5'in altındayken, derin myometrial invazyon ($>1/2$) lu hastalarda bu oran %20 kadardır (175). Atipik endometrial hiperplazi'den gelişen endometrium karsinomlarının büyük kısmı evre 1 olarak saptanması ve grade olarak da daha düşük bulunması göz önüne alınırsa, lenf nodu metastaz sıklığı az beklenen bir durumdur.

Adneksial veya servikal tutulum, büyük tümör (>2 cm), derin myometrial invazyon ($>1/2$) veya kötü diferansiye endometrioid, papiller seröz veya berrakhücreli tümör varlığında yüksek common iliak/para-aortik lenf nodu metastaz pozitifliği saptanmaktadır. Bu risk faktörlerini taşıyan hastaların sıklığı atipik endometrial hiperplazi sonrası gelişen karsinomlarda daha az olarak rastlanmaktadır. Bu durum atipik endometrial hiperplazi sonrası gelişen endometrium kanseri ile lenf nodu pozitifliğinin birlikteliğinin az olduğunu göstermektedir.

Zhang ve ark. yaptıkları erken evre endometrioid endometrial adenokarsinom vakalarında lenfadenektomi için pelvik lenf nodu metastazı ve klinikopatolojik risk faktörlerini belirlemek amaçlı çalışmada lenf nodu tutulumları ele alındı. Fudan

Üniversitesi'nde 1989 – 2006 yılları arasında histerektomi, bilateral salpingooferektomi, lenf nodu diseksiyonu uygulanan erken evre 621 hasta ele alındı. Pelvik lenf nodu metastazı için risk faktörleri analiz edildi. Pozitif pelvik lenf nodu metastazı oranı %3.9 idi. Pozitif pelvik lenf nodu metastazı oranları yüksek dereceli tümörlerde, derin myometrial invazyon, servikal stromal tutulum ve lenfovasküler alan tutulumu olan hastalarda daha yüksek bulundu. Erken evre endometrium kanseri olmasına rağmen pelvik lenf nodu metastazı pozitif olan hastalar kötü prognoz gösterdi (176).

Bizim çalışmamızda çalışma kapsamında değerlendirilen preoperatif endometrial biopsi sonucu endometrial hiperplazi tanılı olan ve postoperatif endometrium kanseri tanısı olan 15 hastanın sadece 1 tanesinde lenf nodu tutulumu pozitifliği saptandı. Lenf nodu tutulumu pozitifliği saptanan bu hastanın postoperatif patoloji kesin sonucu seröz papiller endometrium kanseri ve grade 3 olarak raporlandı. Literatür verileri doğrultusunda lenf nodu tutulumu pozitifliği kötü prognozu göstermekte olup, daha yüksek dereceli tümörlerde, derin myometrial invazyon, servikal stromal tutulum ve lenfovasküler alan tutulumu olan hastalarda, grade 3 olan tümörlerde pozitif izlenmektedir. Bizim çalışmamızda da lenf nodu tutulumu pozitifliği olan tek hasta olup bu hastada kötü histolojik tip endometrium kanseri ve grade 3 olarak saptandı.

Atipik endometrial hiperplazi ve iyi diferansiye yüzeyel endometrium kanseri ile derin myometrial invazyonlu kötü diferansiye endometrium kanseri ayırımında frozen kullanılabilir. Morotti ve ark. yaptıkları çalışmada endometrial hiperplazilerde frozeni intraoperatif yardımcı araç olması için kullandılar. Frozen ile postoperatif değerlendirilen kesin kesitler arası uyum tespit edildi. Duyarlılık mükemmel değildi ancak %90'ın üzerinde özgüllük mevcuttu. Diğer bir deyişle intraoperatif karsinom tanısı alanlar kesin tanı ile doğrulandı. Bu da gereksiz operasyonları en aza indirmek için bir dayanak oldu (137). Diğer taraftan frozen da yanlış negatif sonucu olan hastaların büyük bir kısmı kesin kesitte düşük riskli endometrium kanseri olarak raporlanmaktadır (163). Oysa derin myometrial invazyon içeren endometrium kanseri olgularında %90 frozen da doğruluk payı mevcuttur. Ayrıca intraoperatif frozen sonucu endometrium kanseri saptanan hastalarda, kötü diferansiyasyon, myometrial derin invazyon ve kötü histoloji saptandı. Frozen sonucu endometrium

kanseri olanların 17 tane hastanın 16 tanesinde lenf nodu metastazı pozitifliği bulundu (137).

Buna karşılık Shim ve ark. yaptıkları çalışmada frozen da myometrial invazyon içermeyen olguların %45’de kesin tanıda myometrial invazyonu gösterdi. Bu nedenle frozen sonucun negatif olması özellikle myometrial invazyonu olmayan ya da minimal invazyonu olan olgularda kesin endometrium kanseri tanısını ekarte ettirmez (163,177,178).

İntraoperatif yüksek risk özelliği gösteren hastalarda cerrahi evreleme planlanabilir. Bu şekilde yapılan serilerde yüksek ve düşük riskli karsinomlar arasında frozen ve kesin tanıda iyi bir uyum sağlanmaktadır (179). Yüksek riskli hastalarda yüksek oranda kesin tanıda endometrium kanseri tanısı gelmesi bunun göstergesidir. Morotti ve ark. yaptıkları çalışmada ki hasta serilerinde hastaların %94’ de frozena bağlı sonuca dayalı olarak lenfadenektomi yapıldı. Eğer bu hastalarda frozen gönderilmemiş olsaydı ikinci kez cerrahi uygulanacak yada gereksiz pelvik radyoterapilere maruz kalacaklardı. Bu hastaların 4 tanesinde (%23.5) lenf nodu metastazı vardı ve bu data Jinekolojik Onkoloji Grubu çalışmasıyla uyumluydu (137,180). Bu sonuçlar göz önüne alındığında atipik endometrial hiperplazi tanısı preoperatif iyi incelenmelidir. Özellikle kompleks atipili hiperplazi tanısı olanlarda altta yatan endometrium kanseri olma riski anlamlı olarak daha yüksektir. Buradan yola çıkarak frozenın bu alt grupta daha yararlı olduğu söylenebilir.

Bilgin ve ark. yaptıkları çalışmada frozen ile sadece 2 hastanın tanısında yanlışdılar (181). İndermaur ve ark. yaptıkları çalışmada sırasıyla %27 ve %100 sensitivite ve spesifite bildirmiş olup preoperatif atipili endometrial hiperplazi tanısı olan 23 hastayı frozen ile değerlendirdiler (182). Salman ve ark. yaptıkları çalışmada ise %65 doğrulukla hastaların %75 sonucunu değerlendirdiler (183). Montalto ve ark. yaptıkları çalışmada ise 37 hastanın 26 tanesinde endometrium kanseri saptamış olup 23 tanesininin intraoperatif gönderdikleri frozen da tespit ettiler (%88). (184). Morotti ve ark. yaptıkları çalışmada preoperatif endometrial biopsi tanısı ile histerektomi materyalinin patoloji raporu arasındaki süreyi kısa tuttular. Böylece atipik endometrial hiperplazi tanılı hastaların endometrium kanserine ilerleme riski

azaldı. Çalışmanın diğer kuvvetli tarafı da patolojilerin jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmiş olmasıdır (137).

Bizim çalışmamızda endometrium kanseri için yüksek risk faktörü olan ve preoperatif endometrial biopsi sonucu atipili kistik endometrial hiperplazi tanılı olan 6 hastadan intraoperatif olarak frozen gönderildi. Frozen gönderilen bu hastaların frozen sonucu ile kesin patolojileri karşılaştırıldı. Bu 6 hastanın 4 tanesinde frozen sonucu malign olarak belirtilirken, 2 hastada yanlış negatif sonuç belirtilmiştir. Frozen sonucu pozitif olan 4 hastanın 3 tanesinde myometrial invazyon yarıdan fazla olup evre 1B adenokanser olarak değerlendirilirken, frozen sonucu pozitif olan 1 hasta ise Evre 3 seröz papiller karsinom olarak kesin tanı almıştır. Frozen sonucu yanlış negatif olan 2 hasta ise Evre 1A adenokanser olarak değerlendirilmiş olup bu veriler literatürle uyumluluk göstermektedir.

Endometrial hiperplazilere özellikle de kistik atipili hiperplazilere endometrial kanser eşlik etme riski olup bu hastalar da myometrial invazyon ihtimali de bulunmaktadır. Bu nedenle eşlik eden endometrial kanserin tespitine yönelik olarak atipik endometrial hiperplazi tanılı hastalarda operasyon öncesi TVUSG ve MR ile risk faktörleri belirlenmelidir. Yüksek riskli hastalarda eşlik eden kanserin tespitine yönelik olarak intraoperatif frozen gönderilmesi de yardımcı olabilir. Bu teknik lenf nodu metastaz riski yüksek olanlar için özellikle faydalı olabilir. Literatür verileri ışığında ki sonuçlara dayanarak ve bizim çalışmamızdan da yola çıkarak atipik endometrial hiperplazi tanılı hastalarda preoperatif iyi değerlendirme yapmak ve risk faktörlerini belirlemekte fayda var. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi preoperatif yüksek risk faktörleri içeren atipik endometrial hiperplazi hastaları için frozen planlanarak operasyon kararı alınması gerektiğine inanıyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preoperatif endometrial biopsi sonucu atipili endometrial hiperplazi olup postoperatif kesin patolojik tanısı endometrium kanseri olan ve olmayan hastaların dağılımları incelendi. Postoperatif kesin patolojik tanısı endometrium kanseri gelen hastaların oranı %10.79 olarak bulundu. Bu hastaların yaş, endometrium kalınlığı, parite sayıları, kiloları, diabet, hipertansiyon, hipotiroidi gibi sistemik hastalıkları, menapoz durumları, sigara, tamoksifen, hrt kullanımları değerlendirildi. Postoperatif kesin patolojik tanısı endometrium kanseri gelen hastalardan yola çıkarak risk faktörleri belirlendi.

Preoperatif atipik endometrial hiperplazi tanısı mevcut olan ve yüksek risk faktörlerine sahip olan hastalarda ikinci kez cerrahi uygulanması yada gereksiz pelvik radyoterapilere maruz kalmalarının önüne geçmek için intraoperatif frozen gönderilmesi anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi preoperatif yüksek risk faktörleri içeren atipik endometrial hiperplazi hastaları için frozen planlanarak operasyon kararı alınması gerektiğine inanıyoruz.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Endometrial hiperplaziler, jinekoloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan bir sorundur ve anormal uterin kanama ile başvuran kadınların yaklaşık %1.5'unda endometrial hiperplazi saptanmaktadır. Endometrial hiperplazi tanısı almış hastaların %5-10'unda eşlik eden genital kanserler saptanabilmekte olup özellikle atipik kompleks hiperplazisi olan hastalarda eşlik eden endometrium kanser riski %15-50 arasında değişmektedir. Bu çalışmamızda preoperatif endometrial hiperplazi tanısı almış ve histerektomi yapılmış olan hastalarda postoperatif biyopsi sonuçları değerlendirilmiş ve eşlik eden endometrium kanser oranı araştırılmıştır. Postoperatif kesin patolojik tanısı endometrium kanseri olan hastaların demografik özellikleri ortaya koyularak yüksek risk faktörleri belirlendi. İntaroperatif frozen'ın yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda kullanımı değerlendirildi.

Materyal ve Metod

Ocak 2006 – Eylül 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, çeşitli nedenlerle endometrial biyopsi alınan ve endometrial biyopsi sonuçları endometrial hiperplazi gelen 158 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hepsinde endometriyal örnekleme yöntemi olarak pipelle biyopsi, karmen veya keskin küretaj yöntemlerinden bir veya ikisi kullanılmıştır. Patolojik spesmenlerin hepsi Hemotoksilen & Eozin ile patoloji bölümü tarafından değerlendirmiş olup tek bir merkeze ait sonuçlardır. Tüm olguların yaş, parite, kilo, tvusg ile ölçülen endometrial kalınlık, eşlik eden sistemik hastalık dm, ht, hipotiroidi, sigara kullanımı, tamoksifen kullanımı, hrt kullanımı ve reproduktif çağda mı menapozda mı olduğu sorgulandı. Endometrium kanseri gelenlerde myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, lenf nodu tutulumu, sitoloji pozitifliği, omentum metastazı incelendi. Hastalar evresine ve grade ne göre sınıflandırıldı. İntraoperatif frozen gönderilenler tekrar özellikleri bakımından değerlendirildi.

Bulgular

Preoperatif endometrial hiperplazi sonucu olan toplam 158 hastanın postoperatif biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir. Preoperatif endometrial hiperplazisi olan 19 hastada postoperatif endometrial hiperplazi izlenmemiştir. Preoperatif hiperplazi tanısı olan 15 hastada ise postoperatif endometrium kanseri tanısı konulmuş olup, 2 tanesinde preoperatif kompleks atipisiz, 13 tanesinde kompleks atipili hiperplazi tanısı mevcuttu. Preoperatif hiperplazi tanısı olan hastalarda postoperatif endometrium kanserinin eşlik etme oranı %10,79 olarak bulunmuş olup postoperatif kanser tanısı almış 15 hastanın 11 tanesi (%73,3) postmenopozal kadınlardan oluşmaktadır. Endometrial kanser tanısı konulmuş olan olguların histolojik tipi ise 14 vakada endometrioid adenokarsinom iken preoperatif kompleks atipisiz hiperplazi olan bir vakada ise postoperatif seröz papiller karsinom tanısı konulmuştur. Kanser tanısı konulmuş olan olguların evreleri değerlendirildiğinde 11 olgu evre IA, 3 olgu evre IB ve seröz papiller karsinom olgusunda ise evre 3C olarak saptanmıştır.

Sonuç

Endometrial hiperplazi olgularında özellikle kompleks atipili hiperplazilerde eşlik eden endometrial kanser riski (%15-50). ve eşlik eden bu kanserlerde %7.9-51.0'inde myometrial invazyon saptanabilmektedir. Bu nedenle kompleks atipili hiperplazi olgularında preoperatif ultrasonografi ve MR görüntüleme yapılmalıdır. Hatta intraoperatif frozen inceleme seçilmiş olgularda faydalı bilgiler verebilmektedir. Preoperatif atipik endometrial hiperplazi tanısı mevcut olan ve yüksek risk faktörlerine sahip olan hastalarda ikinci kez cerrahi uygulanması ya da gereksiz pelvik radyoterapilere maruz kalmalarının önüne geçmek için intraoperatif frozen gönderilmesi anlamlıdır.

ABSTRACT

Introduction

Endometrial hyperplasia is a commonly seen disorder in the daily gynecology practice and about 1.5% of patients consulted with abnormal uterine bleeding have endometrial hyperplasia. 5-10% of these patients have the underlying risk of carrying a concomitant genital cancer during the follow up, especially complex hyperplasia with atypia may lead to endometrium cancer with a risk of 15-50%. In this study, postoperative biopsy results of patients with a preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia and who underwent hysterectomy were evaluated and concomitant endometrial cancer rate was considered. Demographic characteristics of patients having an absolute pathologic diagnosis of endometrial cancer postoperatively were revealed and risk factors were determined. Accuracy of intraoperative frozen section during the operation was assessed for high risk patients.

Material and Methods

Pathological examination results were evaluated retrospectively for 158 patients, which has been approached to Ankara Numune Education and Research Hospital between January 2006 and September 2012, underwent endometrial biopsy for several reasons and diagnosed endometrial hyperplasia. One or both of the following techniques have been used for all endometrial illustrations; biopsy using pipelle, karmen or sharp curettage. All of these pathological specimens were stained with hematoxylin-eosin and examined by the same center. Age, parity, weight, endometrial thickness measured by TVS, comorbidities such as diabetes, hypertension, hypothyroidism, smoking, tamoxifen or HRT usage, menopause age were questioned. Myometrial invasion, cervical stromal and lymph node spreading, cytology positiveness and omentum metastasis examined in patients diagnosed as endometrial carcinoma. Patients also classified to stages and grades. Intraoperative frozen section specimen characteristics re-evaluated.

Results

The postoperative biopsy results of 158 patients who diagnosed as endometrial hyperplasia in preoperative period were assessed. In postoperative period there has not any evidence of endometrial hyperplasia in 19 patients who have perioperatively endometrial hyperplasia diagnosis. 15 patients' endometrial hyperplasia diagnosis have confirmed with postoperative pathological examinations. 2 of them were hyperplasia without complex atypia and 13 were complex atypical. The rate of concomitance between preoperative endometrial hyperplasia diagnosis with postoperative endometrial cancer has been calculated as %10,79. 11 of 15 patients are postmenopausal. Histological type of 14 patients with endometrial cancer is endometrioid carcinoma and 1 patient with preoperative hyperplasia without complex atypia is serous papillary carcinoma. By the way stage of 11 cases is stage IA, 3 cases is stage evre IB and stage of patients with serous papillary carcinoma is stage IIIC.

Conclusion

Endometrial hyperplasia especially hyperplasia with complex atypia is related with endometrial cancer risk (%15-30), and myometrial invasion can be detected in %7,9-51 of these patients. In the light of such information, transvaginal ultrasonography or magnetic resonance imaging should be established in patient with hyperplasia with atypia, even if found in frozen section. Intraoperative frozen section is so meaningful to prevent unnecessary second surgery or pelvic area radiotherapy in patients who have preoperative endometrial hyperplasia.

8. KAYNAKLAR

- 1) Mazur MT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005; 9: 174-181
- 2) Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009; 63: 39-44
- 3) Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, et al. Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraeithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology* 2007; 26: 103-114
- 4) Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505
- 5) Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics 1990. *CA* 1990;90:40.
- 6) Gusberg SB: Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. in: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, eds. *Female genital cancer*. New York: Churchill 337, 1988.
- 7) Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-28
- 8) Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64:417.
- 9) Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carcinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986; 151:25.
- 10) Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 May;59 (5):368-78.
- 11) Soslow RA. Problems with the current diagnostic approach to complex atypical endometrial hyperplasia. *Cancer.* 2006 Feb 15;106 (4):729-31.
- 12) Gücer F, Reich O, Tamussino K, Bader AA, Pieber D, Schöll W, Haas J, Petru E. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998 Apr;69 (1):64-8.

- 13) Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30. (Level II-3)
- 14) John A. Rock, John D. Thompson: Malignant Tumors of the Uterine Corpus, incidence. *Textbook of Operative Gynecology* 1997; 50:1503.
- 15) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006 Feb 15;106 (4):812-9.
- 16) Sood A, Buller R, Burger R. Value of preoperative Ca-125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441
- 17) Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul*, 2001,299-322.
- 18) Fajani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czenvenka K, Sliutz G, Leodolter S, Reiner A, Zeillinger R. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. *Cancer Letters* 175:205-211,
- 19) Silverberg SG. Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Diagn Pathol* 5:135-53,1998.78
- 20) Clement PB, Scully RE. Endometrial hyperplasia and carcinoma. in: Clement PB, Young RH (ed). *Tumors and Tumor like Lesions of the Uterine Corpus and Cervix*. New York: Churchill Livingstone, p.181-264,1993.
- 21) Janicek MF, Rosenhein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynec Oncol* 52:373-8,1994
- 22) Hammond R, Johnson J: Endometrial hyperplasia. *Curr Obstet Gynaecol*, 14: 99- 103,2004.
- 23) Wentz WB: Progestin therapy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2:362-367,1974.

- 24) Kirkland JL, Murty L, Stancel GM: Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 130:3223,1992.
- 25) Apgar BS, greenberg G: Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physidan.* 62:1839-46,2000
- 26) Eren F.T, Endometrium kanserlerinde prognostik.faktörler ve raporlama. 19. Ulusal Patoloji Kongresi 7-11 Ekim Kıbrıs 2009:113-118.
- 27) Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrisak K, et al: Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: A prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*,31:98-106,2005
- 28) Marians et aL. *Int j Gynecol Obstet*, 1992
- 29) Karamürsel BS, Güven S, Tulunay G, et al: Which surgical procedure for patients with atypicalendometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer*, 15:127-131,2005.
- 30) Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endomretrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1985;22:
- 31) Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigal RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carsinoma and kardiovasküler metabolic problems. *Am J Obstet and Gynecol.* 1988;158:1120.
- 32) MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129.
- 33) Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. *Obstetrical and Gynecological Pathology.* 4th Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995:421-511.
- 34) Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. in. Bleistein's *Pathology of the Female Genital Tract.* 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439-486.

- 35) Ozasa H, Noda Y, Mori T: A dynamic test of hormonal sensitivity of gynecologic malignancy by use an antiestrogen tamoxifen. *Am J Obstet and Gynecol* 1988;158:1120
- 36) Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Germany: IARCPress,: 217-257, 2003
- 37) Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
- 38) Hendrickson MR, Longacie TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills, Carter, Greenson, Oberman, Reuter, Stoler. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Volume 3. 4th ed, India: Lippincott Williams&Wilkins, 2435-2441,2004.
- 39) John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. *TeLinde's Operative Gynecol* 1997;50:1503-1504.
- 40) Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976;4:222.
- 41) Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, 1980.
- 42) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1991;164:522-527
- 43) Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) *Cancer Causes and Control* 1999;10:43-49
- 44) Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Diabetes ad endometrial cancer: an italian case-control study. *Internationel Journal of Cancer* 1999;81:539-542

- 45) Yavuz H: Endometrium Kanseri, in: Yıldırım M, (ed) Klinik Jinekoloji, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992,196-210
- 46) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403.
- 47) Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:19.
- 48) Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*, 361:1810-1812,2003 76
- 49) Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) *TeLinde's Operative Gynecology*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003,1445-
- 50) Gusberg SB & Hail RE. Precursors of corpus cancer. IH. The apperiance of cancer of the endometrium in estrogencally conditioned patients. *Obstetrics and Gynecology* 1961; 17:397-412
- 51) Persson I, Adami HO, Berkvist L et aL. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunection with progestogens: results of prospective study. *British Medical Journal* 1989; 298:147-151
- 52) Sturdee D W: HT'nin ilkeleri. *The Facts of Hormone Therapy for Menopausal Women*, first edition, Parthenon Publishing, London, 2004,23-38
- 53) Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF et al. Risk of endometrial cancer in relation case of low- dose, unopposed estrogens. *Obstetric and Gynecology* 1998; 91:35-39
- 54) Erkün E: Hormon Replasman Tedavisi ve Endometrium Kanseri, in: Ertüngealp E, Seyisoğlu H,
- 55) Tseng L & Gursipide E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975;41:402-404
- 56) Samsioe G, Dören M, Lobo RA: *HRT and cancer risk. Menopause*, first edition, Elsevier Limited, London, 2003,78-88.

- 57) Erkün E: Hormon Replasman Tedavisi ve Endometrium Kanseri, in: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, (eds.) Menopoz ve Osteoporoz, birinci baskı, Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000,283-286.
- 58) Weiss NS, Farewall VT, Szekely DR et aL. Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the assosiation. *Maturitas* 1980;2: 185-190
- 59) Stockwell HG & Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;157:35-40 77
- 60) Disaia C. Adenocarsinama of the uterus, in: *Clinical gynecologic oncology* p: 156-188, fourth edition, Mosby (1993)
- 61) Weiderpass E, Adami HO, Baron JE et aL. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1999;10:277-284
- 62) Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynecol Obstet Fertil*, 31: 1047-1051,2003.
- 63) Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243.
- 64) Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR etal. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am jEpidem*. 116:333-342,1982
- 65) Egeland GM, Matthews KA, Küller Lh & Kelsey Sf. Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Preventive Medicine* 17:403-411,1988.
- 66) Gruber Sb & Thompson WD. A population-based study of endometria cancer and famillal risk in younger vvomen. *Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 5:411-417,1996.
- 67) Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG et aL. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obs Gyne Reprod Bio*. 82:139-141,1999

- 68) Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients in receiving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep.* 1985;69:237
- 69) Philip JD. Adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1997. Mosby Year Book.
- 70) Choo YC, Mak KC, Hsu C, Wong TS, Ma HK: Postmenopausal uterin bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:225-8.
- 71) Pacheco JC, Kempers RD: Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1968;32:40-.
- 72) Hawwa ZM, Nahhas WA, Copenhaver EH: Postmenopausal bleeding. *Lahey Clin Faun Bull* 1970; 19:61-70.
- 73) Lidor A, Ismajovich B, Confino E, Davld MP: Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterin bleeding. *Açta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:41-3.79
- 74) Fortier KJ: Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:44-67
- 75) Barbone F, Austin H, Partridge EE: Diet and endometrial cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 393.
- 76) Logan WPD. Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus. *Lancet* 1953; ii: 1199-1202
- 77) Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B: Uterus ve Endometriyum Hastalıklarının Transvajinal Sonografisi. in: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, (eds.) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*, beşinci baskı, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000, 851-868
- 78) Laroon DM, Johnson KK, Broste SK, et AL. Comparison of D&C and Office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38.
- 79) Hunter RE, Reuter K, Kopin E. Use of ultrasonography in the difficult postmenopausal dilatation and curettage. *Obstet Gynecol* 1989 May;73 (5Pt 1):813-6.

- 80) Koss L.G.,Schreiber K., Oberlander S.G.,Moukhtar M.,Levine H.S., Moussouris H.F. Screeningvwomen for endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 57:681,1981
- 81) Cherkis RC, Patten SF, Andrews TJ, et al: Significance of normal endometrial cells detected bycervical cytology. *Obstet Gynecol* 71:242,1988
- 82) Ashfaq R, Sharma S, Dulley T, et al: Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal vvomen. *Diagn Cytopathol*, 25: 235-238,2001.
- 83) Farrell T, Jones N, Owen P, et al: The significance of an 'insuffident' Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. *Açta Obstet Gynecol Scand*, 78: 810-812,1999
- 84) Stovall TG., Phpttpulos GJ, Poston WM,etal. Pipelle endometrial sampling in patients with knownendometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:954.
- 85) Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al: Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis ofendometrial cancer: a systematic quantitative review. *Br J Obstet Gynaecol*, 109: 313-321,2002. 80
- 86) Tannverdi HA, Barut a, Gun BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometriyal disease? *Med Sd Monit.* 2004 Jun;10 (6):CR271-4.Epub 2004 Jun
- 87) Sardo AD, Sharma M, Taylor A. A new device for 'no touch' biopsi at 'no touch' hysteroscopy: theH pipelle. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul; 191 (1): 157-8.
- 88) Christopherson WM&LA. Gray premalignant lesions of the endometrium. Endometrial hyperplasia and adenocardnoma in situ. *İN gynecology.* M. Coppleson Ed 531, Churchill LMngstone New York, 1981.
- 89) Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH.: Does hysteroscopy fadlitae tumor celidissemiation? Inddence a peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma folhving dilatation and curettage versus hysteroscopy and D&C. *Cancer.* 2000 Jan l;88 (l):139-43.

- 90) Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ; Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Oct;79 (1):55-8.
- 91) Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22 (5):342-4.
- 92) Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000 Aug;7 (3):381-5.
- 93) Hamou J.E. Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy. Text and Atlas P.99-113 1991
- 94) Numan F. Jinekolojik onkolojide görüntüleme yöntemleri, Jinekolojik Onkoloji Atasü-Aydınlı, s: 199-130,1. baskı. Logos (1996)
- 95) Archer D, Seltman K: Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women, *Am J Obstet Gynecol*, 165:367, (1991)
- 96) Osmer, Kuhn W: Endometrial cancer screening, *Current Obstet Gynecol*, 6:75-79 (1994) 81
- 97) Carlson J, Arger P: Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal women, *Obstet Gynecol* 77:119, (1991)
- 98) Goldstein S., MD: Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: Look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 83:738-740, 1994.
- 99) Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al: Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*, 280:1510-1517, 1998
- 100) Epstein E, Skoog L, Valentin L: Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Açta Obstet Gynecol Scand*, 80: 959-964,

- 101)** Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of the endometrium in post-menopausal bleeding. A guide to further management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Nov; 79 (II):1006-10
- 102)** Klug PW; Leitner G: Gegenüberstellung vaginal-sonographischer und histologischer Befunde am Endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989;49:797.
- 103)** DiSaia Bourne TH, Campbell S, Steer CV: Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991;40:253
- 104)** Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993; 160:1225-8
- 105)** Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993; 306:1025-9
- 106)** Amit A, Weiner Z, Ganem N, et al: The diagnostic value of Power Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol*, 77: 243-247, 2000.82
- 107)** Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4:239.
- 108)** Morrow CP, Bundy BN, Kumar RJ: Relationship between surgical-pathological riskfactors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium. AGynecolOncolGroup study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55.
- 109)** Reagan JW; Fu YS: Pathology of endometrial carcinoma. in Coppleson M. (ed): *GynecolOncol*. Churchill Livingstone, Edinburg 1981.
- 110)** Pickel H: Endometrial cancer. in Burghardt E: *Surgical Gynaecol Oncol* Georg Thieme Verlag Stuttgart Newyork 334, 1993.

- 111) Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma in: Kurman RJ, Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5th. ed. USA: Springer, 501-559, 2002.
- 112) Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H. Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. Hum Pathol 2001;32: 230-232.
- 113) Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological correlation. Am J Surg Pathol 2000; 24 (6): 797-806.
- 114) Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. Gynecol Oncol 2001;82 (3):470-473.
- 115) Larson DM, Berg R, Shaw G et al. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1999;74: 356-360.
- 116) Jeon YT, Park I, Kim YB et al. Steroid receptor expression in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. Cancer Lett. 2006;239:198-204.
- 117) Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. Histopathology 2004;44:472-479.
- 118) Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. Gynecol Oncol 2002;86 (1):38-44.
- 120) Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Hum Pathol 2004; 35 (6): 649-662.
- 121) Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, et al: Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. Obstet Gynecol 2001;97:417-422.

- 122) Boike G, Lurain J, Burke J. A comparison of laparoscopic management of endometrial cancer with traditional laparotomy. *Gynecol Oncol* 1994; 52:105 (abstract).
- 123) Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adeno-carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 331-47
- 124) Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Nori D, Mychalczak B, Chapman D, et al. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 294-
- 125) Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage IH and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 210-5
- 126) Vergote I, Jorstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64:1011-90.
- 127) Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Sep;19 (5):562-71. Epub 2012 Aug 3.
- 128) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *cancer* 1985;56:403-412
- 129) Hunter JE, Tritz DE, Howel MG, et al. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;55:56-71
- 130) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-9.
- 131) Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H, Atakan T. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:205-9.

- 132) Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:632–3
- 133) Merisio C, Berretta R, De Ioris A, Pultrone DC, Rolla M, Giordano G, et al. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;112:107–11.
- 134) Shutter J, Wright Jr TC. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:313–8.
- 135) Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-9.
- 136) Karadeniz RS, Altay MM, Ünlübilgin E, Kahraman BG, Örnek T, Haberal A.137 Endometrial Hiperplazi Olgusunun Değerlendirilmesi. *Türk Fertilite Dergisi* 2004;12:144-149.
- 137) Matteo Morotti, Mario Valenzano Menada, Melita Moioli, Paolo Sala, Ilaria Maffeo, Luca Abete,Ezio Fulcheri, Stefania Menoni, Pierluigi Venturini, Andrea Papadia, Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 125 (2012) 536–540
- 138) Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C, et al. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol* 2011 [e-pub ahead of print] PMID: 22198048.
- 139) Fuat Akercan, Teksin Çırpan, İsmail Mete İtil, Solmaz Yıldız Endometrial Hyperplasia in Asymptomatic Postmenopausal Tamoxifen-Treated Patients 2005; Cilt: 2 Sayı: 3 Sayfa: 210-213
- 140) Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24 (5):558-565.

- 141) Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59 (3):149-54. Epub 2005 Jan 3.
- 142) Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *m J Obstet Gynecol.* 1991
- 143) Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Wellek S. Sonographic size of uterus and ovaries in pre- and postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996
- 144) Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane database syst rev* 1999
- 145) Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:257–60.
- 146) Lambe M, Wu J, Weiderpass E, et al. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999;10:43–9.
- 147) Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, et al. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1296–301.
- 148) Meira Epplein^{1,2,5}, Susan D. Reed^{1,3,4}, Lynda F. Voigt^{1,2}, Katherine M. Newton^{2,4}, Victoria L. Holt^{1,2}, and Noel S. Weiss^{1,2} Risk of Complex and Atypical Endometrial Hyperplasia in Relation to Anthropometric Measures and Reproductive History *American Journal of Epidemiology* Vol. 168, No. 6 DOI: 10.1093/aje/kwn168 Advance Access publication August 5, 2008
- 149) Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, et al. Association of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1991;20:151–6.
- 150) MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:448–55.

- 151) Sherman BM, Korenman SG. Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: the inadequate luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:145–9.
- 152) Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, et al. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg* 2006;16:1457–63.
- 153) Friedenreich CM. Biel RK. Lau DC. Csizmadi I. Courneya KS. Magliocco AM. Yasui Y. Cook LS. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Nov;20 (11):2384-95. Epub 2011 Sep 15
- 154) Tanko' LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11:104–9.
- 155) Cook LS, Weiss NS, Doherty JA, et al. Endometrial cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2006:1027–43.
- 156) Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Iveson T, Gregory RK, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 1998 Mar;48 (1):81-85.
- 157) Markovitch O, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Aviram R, Cohen I. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95 (3):456-462.
- 158) Furness S. Roberts H. Marjoribanks J. Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD000402
- 159) Eddib A, Allaf B, Lee J, Yeh J. Risk for advanced-stage endometrial cancer in surgical specimens from patients with complex endometrial hyperplasia with atypia. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73 (1):38-42. Epub 2011 Nov 2.
- 160) Rakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, Chan S, Abu J, Nunns D, Williamson K, McGregor A, Hammond R, Brown L. Clinical

outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov;36 (11):1683-90. doi: 10.1097/PAS.

- 161)** Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:115–123.
- 162)** Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol and Obs*. 2007; 23:114-117.
- 163)** Carla Merisio, Roberto Berretta, Andrea De Ioris, D. Caterina Pultrone, Martino Rolla, Giovanna Giordano, Saverio Tateo, Mauro Melpignano. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 122 (2005) 107–111
- 164)** Aalders J, Abaler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage 1 endometrial carcinoma. *Obstetric gynecol*. 1980;56:419-426
- 165)** Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in norway: a histpatological and prognostic survey of a total population. *Int Gynecol Cancer*1992;2:9-32
- 166)** Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage 1 uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vaskuler invasion. *Gynecol Oncol* 1992;45:235-239
- 167)** Hatasaka H. The evaluation of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2005
- 168)** Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM. A binary architectural grading system for uterine endoemetrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201–1208.

- 169)** Briet JM, Hollema H, Roesink N: Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96:799-802.
- 170)** Ambros R, Kurman R. Identification of patients with stage 1 uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992;45: 235-239.
- 171)** Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992 Aug;46 (2):143-4.
- 172)** Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40 (1):55-65
- 173)** Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Sep 29. pii: S0090 8258 (12)00783-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.09.026.
- 174)** Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984 Jun;63 (6):825-32.
- 175)** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987 Oct 15;60 (8 Suppl):2035-41.
- 176)** Zhang C, Wang C, Feng W. Clinicopathological risk factors for pelvic lymph node metastasis in clinical early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Oct;22 (8):1373-7.
- 177)** Altintas A, Cosar E, Valdar ME, et al. Intraoperative assessment of depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:329–31.

- 178)** Shim JU, Rose PG, Reale FR, et al. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1335–8.
- 179)** Papadia A, Azioni G, Brusacà B, Fulcheri E, Nishida K, Menoni S, et al. Frozen section underestimates the need for surgical staging in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1570–3.
- 180)** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1987;60:2035–41.
- 181)** Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H, Atakan T. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;3:205–9.
- 182)** Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e40–2.
- 183)** Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, Yuce K. The accuracy of frozen section at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36:31–4.
- 184)** Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis in pre-malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:435–40.