

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Endometrium Kansesinde Myometrial İnvazyonun Preoperatif
Ultrasonografik, İntrooperatif Makroskopik, İntrooperatif
Frozen ve Postoperatif Patolojik Değerlendirilmesi**

Dr. Cem Yağmur ÖZDEMİR

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2018

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Endometrium Kanslerinde Myometrial İnvazyonun Preoperatif
Ultrasonografik, İnteroperatif Makroskopik, İnteroperatif
Frozen ve Postoperatif Patolojik Değerlendirilmesi**

Dr. Cem Yağmur ÖZDEMİR

**Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN**

**ESKİŞEHİR
2018**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Cem Yağmur Özdemir'e ait " Endometrium Kanserinde Myometrial İnvazyonun Preoperatif Ultrasonografik, İntraoperatif Makroskopik, İntraoperatif Frozen ve Postoperatif Patolojik Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Tufan ÖGE

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ali SEVEN

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....

Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ali SEVEN'e, tezimin patolojik incelemelerindeki yardımlarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Büşra EMİR'e teşekkür ederim.

ÖZET

Özdemir, C. Endometrium Kanseriinde Myometrial İnvazyonun Preoperatif Ultrasonografik, İntraoperatif Makroskopik, İntraoperatif Frozen ve Postoperatif Patolojik Değerlendirilmesi ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Endometrium kanseri kadınlarda meme, barsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen kanserdir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir. Bu çalışmada, endometrium kanserinde myometrial invazyonun preoperatif ultrasonografik, intraoperatif makroskopik, intraoperatif frozen ve postoperatif nihai patolojik sonucunun karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 2014 Temmuz-2017 Temmuz arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bilim dalında Endometrium kanseri tanısı ile cerrahi evreleme ve tedavi yapılan, Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanan endometrial biopsi sonucunda grade 1 ve grade 2 endometrioid tipte endometrium kanseri saptanan toplam 68 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Grade 3 endometrim kanseri, non endometrioid tip endometrium kanseri ve neo-adjuvan kemoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda grade 1 ve/veya grade 2 endometrial adenokanserlerin preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinin sensitivitesi %56, spesifitesi %86, PPV %68 NPV %79 olarak bulunmuştur. İntra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin ise sensitivitesi %34, spesifitesi %100, PPV %100 NPV %75 olarak bulunmuş olması intraoperatif makroskopik değerlendirilmenin cerrahi süreyi kısaltmada etkin bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde frozen değerlendirilmesinin sensitivitesi %52, spesifitesi %100, PPV %100, NPV %80 bulunmuş olması, makroskopik değerlendirmenin frozen değerlendirmenin yerini alabileceği kanısı yaratmıştır. Ancak bu konuda son sözü söyleyebilmek için, daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, myometrial invazyon, frozen

ABSTRACT

Özdemir, C. Preoperative Ultrasonographic, Intraoperative Macroscopic, Intraoperative Frozen and Postoperative Pathologic Evaluation of Myometrial Invasion in Endometrium Cancer ESOGÜ Medicine Faculty Obstetrics and Gynecology Department Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2018.

Endometrium cancer is the fourth most common cancer in women after breast, colon and lung cancer. In general, endometrium cancer will develop in 2-3% of women throughout their lives. In this study, we aimed to compare preoperative ultrasonographic, intraoperative macroscopic, intraoperative frozen and postoperative ultimate pathological results of myometrial invasion in endometrium cancer. A total of 68 cases with grade 1 and grade 2 endometrioid type endometrium cancers diagnosed as endometrial biopsy reported in Department of Pathology, Department of Gynecologic Oncology at ESOGU Medical Faculty Hospital between July 2014 and July 2014 were included in the study . Grade 3 endometrial cancer, patients with non-endometrioid type endometrium cancer and neo-adjuvant chemotherapy were not included in the study. In our study, the preoperative ultrasonographic evaluation of grade 1 and / or grade 2 endometrial adenocarcinoma revealed sensitivities 56%, specificity 86%, PPV 68% NPV 79%. The macroscopic evaluation of intraoperative myometrial invasion was 34%, specificity 100%, PPV 100% NPV 75%, and it was thought that intraoperative macroscopic evaluation could be an effective method in shortening the surgical period. Similarly, the presence of sensitivities of 52%, specificity of 100%, PPV of 100%, NPV of 80% resulted in the idea that the macroscopic evaluation may take place in the frozen evaluation. However, in order to be able to say the last word in this regard, there is a need for prospective studies to be made with more patients for more meaningful results.

Key Words: Endometrium cancer, myometrial invasion, frozen section

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Histopatoloji ve Patogenez	3
2.3. Risk Faktörleri	7
2.4. Klinik Özellikler ve Tanı	14
2.5. Evreleme ve Primer tedavi	23
2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
ACS	American chemical society
Ark	Arkadaşları
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BSO	Bilateral salpingooferektomi
BT	Bilgisayarlı tomografi
D&C	Dilatasyon ve küretaj
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EIC	Endometrial İntraepiteliyal Karsinom
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HER2	İnsan epidermal büyüme faktör reseptör
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal cancer
ISGP	Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliği
K-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
Max	Maksimum
Min	Minimum
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Sayı
NSABD	National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project
NPV	Negatif prediktif değer
OR	Odss Ratio
Ort	Ortalama

P	p değeri, probability, olasılık, istatistiksel anlamlılık
P53	Tümör Protein 53
PAP	Papanicolau
PI	Pulsatility Index
PPV	Pozitif Prediktif Değer
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RI	Resistance Index
SERM	Selektif östrojen reseptör modulatörü
TAH	Total Abdominal Histerektomi
TLH	Total Laparoskopik Histerektomi
TVS	Transvaginal Sonografi
US	United States
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER**Sayfa**

4.1. Hastaların menopoz durumuna göre dağılımı	31
4.2. Hastaların şikayetlerine göre dağılımı	32
4.3. Endometrial örnekleme ile endometrium kanseri tanısı alan hastaların preoperatif grade dağılımı	33
4.4. Nihai patoloji sonucuna göre cerrahi evre ve grade dağılımı	34



TABLolar

	Sayfa
2.1. Endometrial karsinomların histolojik alt tipleri	4
2.2. Hiperplazi tip ve kanser riskleri	13
2.3. Endometrium kanseri için 2010 FIGO evrelemesi	23
4.1. Yaş ile myometrial invazyon ilişkisi	35
4.2. Gravida ile myometrial invazyon ilişkisi	36
4.3. BMI ile myometrial invazyon ilişkisi	37
4.4. Menopoz durumu ile myometrial invazyon ilişkisi	38
4.5. Myometrial invazyonun preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması	39
4.6. Preoperatif ultrasonografik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar	40
4.7. Myometrial invazyonun intraoperatif makroskopik değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması	41
4.8. İntraoperatif makroskopik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar	42
4.9. Myometrial invazyonun frozen değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması	43
4.10. Frozen ve nihai patoloji sonuçları derin myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar	44

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri 1970'li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri olmuştur. Yüksek insidansına ve etkili bir tarama testinin olmamasına rağmen erken semptom vermesi nedeniyle ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında kadınların % 2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir [1].

Hem rastlanma sıklığı hem de prognozu belirleyen önemli etkenlerin histolojik grade ve myometriyal invazyon derinliği olması açısından endometrium karsinomunun erken tanısı büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda prognozu etkileyen çeşitli faktörlerin olup olmadığı da araştırma konuları arasındadır.

Bu çalışmada, endometrium kanserinde myometrial invazyonun preoperatif ultrasonografik, intraoperatif makroskopik, intraoperatif frozen incelemelerinin postoperatif kesin patolojik tanı ile karşılaştırılması incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2008 yılında tüm dünyada, 208.000 kadın uterin kanser tanısı almıştır. Uterin kanser gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik malignite olup insidansı 100.000 kadında yılda 12,5'tir. Mortalite oranı 100.000'de 2,4'tür [2]. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik maligniteler arasında 2. sıradadır (servikal kanserden sonra) ve insidansı 5,9/100.000/yıl; mortalite oranı ise 1,7/100.000/yıl'dır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) uterin kanser en sık görülen jinekolojik malignitedir ve görülme sıklığı diğer gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu durum ABD nüfusu arasında sıklığı giderek artan obezite ve diğer risk faktörlerine bağlanabilir. Her yıl 50.000'in üzerinde yeni vaka ve neredeyse 8600 ölüm bildirilmektedir [2]. US National Cancer Database Surveillance, Epidemiology and End Results 'tan alınan bilgilere göre 2004 – 2008 yılları arası uterin kanser insidansı 23,9/100.000 kadın idi. İnsidans oranları beyaz ırkta; (24,8/100.000) siyah ırkta (20,9/100.000), Latinlere (18,9/100.000) ve Asya/Pasifik ırkı mensuplarına (18,2/100.000) göre fazla olarak bulunmuş. Bununla birlikte mortalite oranları siyah ırkta beyaz ırk oranla, muhtemelen daha agresif histolojik tiplerin daha fazla olması ya da kaliteli sağlık hizmetine ulaşımındaki farklılıklara bağlı olarak neredeyse 2 kat fazlaydı (7,1'e 3,9/100.000) [3-5].

Literatürde insidans ve prevelans çalışmalarının çoğu genel olarak uterin kanser üzerine yapılmıştır. Endometriumun adenokarsinomu ise uterin kanserin en sık lokasyon ve histolojik tipini oluşturur.

2.2. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrial karsinomlar içinde insidans, östrojene yanıt ve prognoz açısından farklılıklar gösteren iki histolojik alt tip mevcuttur [6, 7].

Tip 1: Endometrioid histolojide grade 1 ya da 2 tümörleri içerir; tüm endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozludur, östrojene duyarlıdır ve endometrial bir neoplazi zemininde gelişmişlerdir (basit ya da kompleks atipili endometrial hiperplazi).

Tip 2: Endometrial kanserlerin %10-20'sini oluşturur. Grade 3 endometrioid tümörleri ve ek olarak, endometrioid histolojide olmayan tümörleri içerir (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, tranzisyonel hücreli, mezonefrik ve andiferansiye). Bu tümörler genellikle yüksek grade'li, kötü prognozludur, östrojene yanıtı tam ortaya konamamış tümörlerdir ve prekürsör lezyon nadiren ortaya konur.

2.2.1. Histopatoloji

Endometrial kanserler histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliği (ISGP)'nin sınıflamalarına göre ayrılır [8].

Yüksek dereceli endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinom ayrımı genellikle sınırlı bir immünohistokimyasal çalışma üzerinden yapılır.

Tablo 2.1: Endometrial karsinomların histolojik alt tipleri

Endometrioid karsinom
➤ Skuamöz differansiyasyon gösteren varyant
➤ Sekretuar varyant
➤ Silyalı hücreli varyant
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli karsinom
Mikst adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Tranzisyonel hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom

Endometrioid Karsinom : Endometrial karsinomun bu en sık görülen tipinde endometrioid büyüme paterni mevcuttur (vakaların %70-80'i). Endometrioid karsinomların çoğu iyi diferansiye, gland formasyonu gösteren neoplazilerdir. Endometriumda invazyonu belirlemek güçtür ve araya giren stroma görülmeksizin peş peşe glandların izlenmesi ya da kribriform büyüme paterni çoğu kez invazyon lehine yorumlanan özelliklerdir.

Endometrioid karsinomlar gland formasyon yüzdesi ve nükleer grade kombinasyonu kullanılarak derecelendirilir. Grade 1 karsinomlar %5'ten fazla solid (nonglandüler) büyüme içermezler. Grade 2 karsinomlar %6-50 arası solid büyüme içerirler. Grade 3 karsinomlarda ise solid büyüme %50'den fazladır. Skuamöz metaplazi solid büyüme gibi görünebilir ancak tipik olarak gland yapısı içine sınırlıdır ve solid büyüme yüzdesini belirlerken göz önüne alınmaz. Neoplastik hücrelerin tuhaf nükleer atipisi grade'ı 1 derece arttırır.

Endometrioid karsinomun varyantlarının yüksek dereceli endometrioid tipten ve seröz karsinomdan ayrımı zor olabilir. Skuamöz differansiyasyonlu endometrioid karsinom skuamöz metaplazinin yanlışlıkla solid büyüme olarak değerlendirilmesine bağlı olarak olduğundan yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. Villoglandüler büyüme, seröz karsinomu düşündüren papiller büyüme paterni gösterebilir; ancak villoglandüler varyantta seröz karsinomda görülen tuhaf nükleer yapı, kısıtlı sitoplazma ve nükleer stratifikasyon gibi

histolojik özellikler görülmez. Bu varyantlar endometrioid karsinomla aynı prognostik özelliklere sahiptir [6].

Seröz ve Berrak Hücreli Karsinom : Seröz ve berrak hücreli karsinomlar genellikle endometrioid karsinomlardan daha ileri evrede kendilerini gösteren ileri derece agresif tümörlerdir. Myometrial ve vasküler invazyon daha sıktır ve metastaz bunların yokluğunda da görülebilir. Bu alt tipler endometrial kanserlerin sırasıyla %1-5 ve %5-10'unu oluşturur. İkisi de yüksek dereceli kabul edilir ve endometrioid karsinomlardan daha kötü prognozludur [7].

Seröz karsinomlar overin seröz karsinomuna benzer, kompleks papiller yapıya sahiptir ve her zaman dikkat çeken nükleer atipi görülür; Psammoma cisimleri izlenebilir.

Berrak hücreli karsinomlar tubulokistik, papiller ya da solid paternlerle karakterizedir. Seröz karsinomlardan farklı olarak Psammoma cisimleri çok daha az görülür. Glikojen varlığına bağlı olarak sitoplazmaları berraktır. Bazı patoloğlar neoplaziyi berrak hücreli olarak sınıflamak için %50' lik berrak hücre görünümü gerektiğini belirtirken, bazıları için bu oran en az %25' tir [9] [10, 11]

Mikst Karsinomlar : Hem endometrioid hem seröz pattern gösteren mikst karsinomlar da görülebilir. Eğer karsinomun %50 ya da fazlasında seröz komponent varsa seröz olarak, %10-50 arası seröz komponent varsa mikst karsinom olarak sınıflandırılır. Mikst karsinomların prognozu hasta sayısının azlığından dolayı tartışmalı olup, tedavi yaklaşımı seçiminde dikkatli olunmalıdır [12] [13] [14].

2.2.2. Patogenez

Endometrial karsinomun moleküler patogenezini her histolojik alt tip için farklıdır.

Endometrioid Karsinom : Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi (intraepitelyal neoplazi) ve daha genç hasta yaşıyla ilişkilidir. Bu karsinomların hormonal faktörler ve mutajenik olayların kombinasyonları sonucu oluştuğu düşünülür. Endometrial epiteldeki gen ekspresyonu hormonal faz ile değişiklik gösterir [15]. Sekretuar endometriumda en fazla eksprese edilen gen grupları endometrial karsinomda düşük düzeylerde. Genetik ekspresyon profilinden yola çıkılırsa bu neoplaziler sekretuardan çok proliferatif epitele benzemektedirler. Bu durum progesteronların anti-neoplastik etkilerini kısmen açıklayabilir [16].

Endometrioid neoplazilerde (intraepitelyal neoplazi/hiperplazi ve endometrioid karsinom) tanımlanan ve sık görülen genetik anormallikler K-ras ve PTEN mutasyonları, mikrosatellit instabilitesi ve DNA mismatch tamir defektlerini içerir [17] [18] [19]. p53 mutasyonları nadirdir; tip 1 karsinomlarda geç dönemde, tip 2 karsinomlarda ise erken dönemde ortaya çıkar ve bu iki endometrial karsinom tipinin progresyon özelliklerinin ortaya çıkmasında kısmi rol oynuyor olabilir [18].

Nonendometrioid Histoloji : Endometrioid histolojiden farklı olarak, nonendometrioid karsinomlar genellikle p53 mutasyonlarıyla birliktelik gösterirler ki bu durum anormal p53 proteini birikimine ve yüksek Ki-67 etiketlemesine neden olur [20] [21, 22] [23]. Bu karsinomların diğer çelişen özellikleri nondiploid karyotip ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu (c-erbB-2) overekspresyonudur [24].

Seröz karsinomların endometrial atrofi zemininde, yüzey epitelinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen bir lezyon olan “Endometrial İntraepitelyal Karsinom” (EIC) geliştiğine inanılmaktadır [16].

Berrak hücreli karsinomlar için ise tanımlanmış herhangi bir prekürsör lezyon ya da epidemiyolojik risk faktörü yoktur. Varsayılan bir prekürsör lezyon mevcuttur ancak konfirmasyon için daha çalışmaya ihtiyaç var görünmektedir [25]. Bu karsinomlar gen ekspresyon profili bakımından belirgin bir patern gösterirler. Genellikle östrojen ya da progesteron reseptörü eksprese etmezler ve seröz karsinoma tezat olarak p53 mutasyonu içermezler [26].

2.3. Risk Faktörleri

Endometrium kanseri gelişimine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Genel olarak, risk faktörleri doğrudan ya da dolaylı olarak aşırı östrojenik çevre oluşumuyla ilişkilidir.

2.3.1. Uzun süreli karşılanmamış östrojene maruz kalma

Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometrium kanser riskini artırır. Karşılanmamış östrojen eksojen olabileceği gibi endojen de olabilir. Patogenetik olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir [27] [28]. En sık rastlanan tipi endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öyküsü olan daha genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Bu olgularda 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 endometrium zemininde gelişebilirler. Bunlar daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu "östrojen-bağımlı olmayan" tümörler daha yaşlı postmenopozal zayıf kadınlarda görülme eğilimindedir ve orantısız olarak Afrikalı-Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir[29]. Menopoza genç bir yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesiyle endometrium daha uzun bir süre eksojen östrojen stimülasyonunu maruz kalır. Karşılıksız östrojenin

iki yıldan fazla kullanılmasıyla endometrium kanser gelişme riski 2-3 kat artmakta, tedaviye progestasyonel ajanların eklenmesi ile risk artışı olmamaktadır [30] [31].

2.3.2. Obezite

Endometrium karsinomu ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. Çeşitli analizler açıklamaktadır ki, tüm risk faktörleri arasında sadece obezite endometrium karsinomu olgularında gerçek risk faktörü olarak gösterilebilir. Ekstraglandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometrium 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 [32] [33] [34] [35]. Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir. Obezitenin derecesiyle paralel olarak östrojen biyoyararlanımında artış söz konusudur. Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir [36]. Vücuttaki yağ dağılımı da endometrium karsinomu riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür [35].

2.3.3. Erken Menarş - Geç Menopoz

Ortalama menopoz yaşını belirlemek güçtür. Yapılan prospektif çalışmalarla ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir [36]. Kaplan ve Cole yaptıkları bir çalışmada; 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometrium karsinomu riskinin 2,4 kat arttığını göstermişlerdir [37]. Bu durum, endometriyal kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. Olasılıkla daha çok anovulatuvar sıklusa neden olmaktadır . Ayrıca bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş olanlarda, endometrium kanseri riskinin 1,6 kat arttığı bulunmuştur [38].

2.3.4. Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengelemesi ve endometriumu proliferatif etkiden uzak tutması sonucu gebelik sayısı arttıkça endometrium kanseri sıklığının düşmesi beklenebilir. Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer nullipar kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Meme kanserinde olduğunun aksine endometriyal kanser ilk doğumun yapıldığı yaşla bağlantılı değildir [39]. Bununla birlikte son doğumdaki geç yaşın bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir [40].

2.3.5. 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 endometrium kanseri açısından rölatif risk oranını 2,8 olarak bildirmişlerdir [37].

2.3.6. 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 [41] [42]. Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistikover sendromu ile endometriyum kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır [27]. En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli tümörlerdir. Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir. Endometrium karsinomu riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Diddle, 1189 adet granüloza - teka hücreli tümör serisinde %35 oranında endometrium hiperplazisi ve %6 oranında endometrium kanseri bulmuştur. Larson ise postmenopozal dönemdeki granüloza-teka hücreli tümör tespit edilen

bir grup olguda %10,3 oranında endometrium kanseri bulunduğunu bildirmiştir [43].

2.3.7. Eksojen Östrojen

Uzun süre karşılanmamış eksojen östrojen kullanımının endometrium 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 [44]. 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 [45]. Grady ve ark. 1970-94 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometrium kanseri riskinin 2,3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir [43].

2.3.8. Sigara

Daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometrial kanser görülme riski azalmaktadır [46] [47]. Bu azalmış riskin olası nedeni, nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırmasıdır. Sigaranın etkisi menstrüel durum veya eksojen östrojen alımından bağımsız olarak izlenmiştir. Vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında ise, en yüksek düşüş vücut ağırlığı en yüksek grupta görülmüştür [48].

2.3.9. Oral kontraseptif kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometrium kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir [49]. Birçok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometrial 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 [50]. Stanford ve arkadaşları, endometrium karsinomu rölatif riskini 0,4 bulmuşlardır [51].

2.3.10. Herediter ve aile öyküsü

Endometrium karsinomunda herediter ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, endometrial kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir [52] [53]. %10 kadarı genetik orjinlidir. İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların % 15'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. HNPCC genlerinde bir mutasyonu olan bir kadında genellikle 50 yaş öncesinde endometrial kanser görülmektedir [54] [55]. Bu kişilerin hayatları boyunca endometrial kanser geliştirme riski %22-50'dir. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) için riski olan ya da HNPCC'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometrial biyopsi ile endometrial kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familial Adenokarsinoma Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometrium karsinomu açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir [38]. Moleküler genetik çalışmalarda endometrium karsinomu Tip 1 VE TİP 2'nin oluşumunda farklı patojenik yollar izlenmiştir. Tip I tümörde; PTEN tümör supresör gende mutasyon, K-ras onkojeni ve mikrosatellit instabilitesi en sık izlenen genetik bozukluklar iken, tip II tümör sıklıkla p53 mutasyonu ile ilişkilidir.

2.3.11. Tamoxifen

1980'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde kullanıma giren tamoxifene bağlı olarak gelişen endometriyal kanserler 1985'de rapor edildi [56]. İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojen olarak nitelendirilse de, bazı dokularda zayıf östrojenik etki gösterir. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometrium üzerinde stimülatör etkiye sahiptir. Bildirilen 15 çalışma içinde 12'si, tamoksifen kullanımı ile arasında hiç ilişki kuramazken, bir tanesinde hastalık 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 tamoxifen kullanımı ile endometrial karsinoma riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi differansiye ve survilerinin yüksek olduğu ortaya kondu [57]. Tamoxifen kullanan hastalarda yıllık rutin jinekolojik muayene yapılıp, PAP smear alınması ve transvajinal USG

yardımla taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biyopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

2.3.12. Endometrial hiperplaziler

Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10'undan sorumludurlar. Endometrial hiperplazi progestagenlerle karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojenik uyarıya bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Hiperplazi oluşmasında östrojen fazlalığına ek olarak ileri sürülen diğer bir risk faktörü östrojenlere duyarlılığı artmış endometriyumun olmasıdır. Endometrial hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi, histeroskopi, son zamanlarda doppler ve üç boyutlu ultrasonografi kullanılmakla beraber, endometrial hiperplazinin kesin tanısı D&C ve endometriumun patolojik incelenmesiyle yapılabilir. Anormal uterin kanamaya neden olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu ortaya çıkabilmeleri ve endometrium karsinomu ile birlikte veya öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan "proliferatif endometrium" zemininde gelişirler.

Yapılan genetik çalışmaların neticesinde endometrial kanserin öncül prekürsörleri, atipili kompleks endometrial hiperplazi gibi, monoklonal olarak tanımlanmıştır ve genetik olarak da ilişkili olduğu saptanmıştır. Zeillinger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar neticesinde 8. kromozomun kısa kolundaki delesyon sıklıkla endometrial hiperplazi ve kanser örneklerinde görülmüştür ve bu delesyonlar endometrial kanser gelişimi için erken belirteçler olarak önerilmişlerdir [58].

Tablo2.2.Endometrial hiperplazilerin klasifikasyonu

Hiperplazi Tipleri	Kansere dönüşme oranları
Basit atipisiz hiperplazi	%1
Kompleks atipisiz hiperplazi	%3
Basit atipili hiperplazi	%8
Kompleks atipili hiperplazi	%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 [59] [60]. Endometrial kavitenin küretajı sonucu alınan biyopside kompleks atipili hiperplazi saptanan olguların %17-43'ünde histerektomi sonrası yapılan biyopside iyi diferansiye adenokarsinom saptanmaktadır [61]. Sitolojik atipi mevcut ise fertilitenin devamı gerekli olmadıkça uygun tedavi histerektomidir [62]. Ayrıca atipik endometrial hiperplazi nedeniyle histerektomi yapılan olgularda operasyon esnasında frozen section yapılmasını öneren çalışma da mevcuttur [63].

2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

2.4.1. Klinik Özellikler

Endometrium kanseri tipik olarak postmenopozal kadınlarda ve premenopozal dönemin ileri evrelerindeki kadınlarda anormal uterin kanama olarak kendini gösterir. Zaman zaman anormal uterin kanama şikayeti olmayan kadınlarda da anormal servikal sitoloji bulgusu sonucu tanı konur. Endometrial neoplazi (hiperplazi ya da karsinom) şüphesi semptomlar, yaş ve risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak oluşur. Anormal uterin kanama endometrium kanseri olan hastaların %75-90'ında mevcuttur [64] [65]. Kanama miktarı kanser riski ile korelasyon göstermez. Farklı hasta popülasyonları için aşağıdaki kanama paternleri endometrial değerlendirmeyi gerektirir.

Postmenopozal kadınlarda damlama ya da lekelenme şeklinde dahi olsa her türlü kanamada endometrial inceleme gereklidir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken; %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir [66] [67] [68].

45 yaşından büyük premenopozal kadınlarda, ovulatuar kadınlardaki intermenstrüel kanama, 21 günden daha sık aralıklarla olan düzenli kanama, total hacmi 80 ml'yi aşan kanama ve 7 günden uzun süren kanamalar incelemeyi gerektirir. Ek olarak 6 aydan daha uzun süren amenore dönemleri tarifleyen anovulatuar kadınlarda da endometrial neoplaziden şüphelenilmelidir. Endometrial kanser vakaları içinde %19'u 45-54 yaş arası kadınlarda görülürken, 35-44 yaş arasında bu oran %6'dır.

45 yaşından küçük kadınlarda, persiste eden, karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü sonrasında ortaya çıkan (obezite ya da kronik anovulasyon), medikal tedaviyle önüne geçilememiş ya da Lynch sendromu gibi endometrial kanser riskinin yüksek olduğu bir durumu mevcut olan hastalarda endometrial inceleme gereklidir.

45 yaşın, endometrial neoplazi araştırması planlanırken eşik olarak kullanılması endometrial hiperplazi ya da kanserin bu yaştan önce anlamlı olarak düşük görüldüğüünü bildiren literatür ile desteklenmektedir [69].

Bu yaş eşiğı ayrıca ACOG tarafından yayınlanan kılavuzlarla da tutarlılık göstermektedir.

Genel olarak bakıldığında anormal uterin kanamalar çoğunlukla benign nedenlere bağılı görülmektedir. Bununla birlikte endometrial neoplazi riski göz önüne alındığında her anormal uterin kanama, özellikle postmenopozal kanama ileri tetkik gerektirir.

Bazı servikal sitoloji bulguları da endometrial neoplazi ile ilişkilidir. Servikal sitolojilerinde adenokarsinom, atipik glanduler hücreler ya da endometrial hücrelerin varlığı raporlanan hastalar endometrial neoplazi açısından değerlendirilmelidir.

Bazen başka endikasyonlarla yapılan ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntülemede (MRI) tesadüfen endometrial kalınlaşma görülebilir. Bu gibi durumlarda endometriumun ileri incelemesi gerekebilir.

Benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerde de bazen endometrial hiperplazi ya da kanser tespit edilebilir. Histerektomi öncesi anormal uterin kanama semptomu görülen tüm kadınlara bu nedenle endometrial örnekleme yapılmalıdır. Endometrial neoplazinin preoperatif dönemde tespit edilmesi cerrahi planlamaya önemli katkıda bulunur.

2.4.2. Tanı

Endometrium kanseri tanısı klinik muayene ile nadir olarak konabilir. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülür. Ancak hastaların %35'inde obesite ve hiperöstrojenizm belirtileri yoktur [70]. Fizik muayene dahil gerekli tüm tanı yöntemleri kullanılarak endometrium kanseri olmadığının kanıtlanması gereken bazı klinik durumlar vardır:

- 1.Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar,
- 2.Pap smearlerinde endometrial hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar,
- 3.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. Uterus bazen hematometra nedeniyle pelvisten orta hatta yükselen yumuşak bir kitle şeklinde saptanabilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vaginal kanama nedenlerini dışlamak için vulva/vagina ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Uterus global olarak büyük olabilirse de genelde normal boyuttadır. Tuba uterinalar, overler ve cul-de-sac'ın değerlendirilmesi için mutlaka rektovaginal muayene yapılmalıdır. Bu bölgelere endometrium kanseri metastazları olabilir. Bunun yanında granüloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri rastlantısal olarak birlikte bulunabilirler. Metastazların sık rastlandığı bölgelere dikkat edilmelidir. Periferik lenf nodları ve meme özenle değerlendirilmelidir [71].

Endometrial kanserin tanısında kullanılan teknikler aşağıda özetlenmiştir.

Kesin Teknikler

- Dilatasyon ve Fraksiyone küretaj

Sitolojik Değerlendirme

- Servikovaginal papanicolaou smear
- Endometrial fırça
- Endometrial lavaj

Dört Kadran Biyopsi

- Novak küret

Histolojik Örneklem Cihazları

- Vabra aspiratör
- Pipelle

Endoskopik Teknikler

- Histeroskopi

Görüntüleme Yöntemleri

- Ultrasonografi (vaginal ya da abdominal)
- Bilgisayarlı tomografi
- Manyetik rezonans

Dilatasyon ve Küretaj (D&C) : D&C' yi ilk kez 1843 yılında Recaimer kullanıma sokmuştur [72]. Günümüzde halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. D&C, endometrial örneklem için en sık kullanılan yöntem olmuştur [72] Larson ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial biyopsi ile D&C' yi endometrial kanseri saptama güçlerine göre karşılaştırmışlar ve D&C' nin kanseri tanımakta daha üstün olduğunu göstermişlerdir. D&C ile hastalığın son evre öngörüsü de daha iyi yapılmaktadır [73]. Fakat endometrial kanser tanısı için D&C' nin yalancı negatiflik oranı %2-6 kadar yüksek olabilmektedir [74] [75]. Negatif histolojiye rağmen kanaması devam eden postmenopozal kadınlarda yineleyen

değerlendirmeler ve kuşkunun devam etmesi gerekmektedir. Birçok kadına ofis koşullarında D&C uygulanmaktadır. Servikal stenozlu kadınlarda, çok yaşlılarda ve yüksek riskli kardiyovasküler sistem ve pulmoner hastalığı olanlarda bu işlemin ameliyathane koşullarında yapılması gerekebilmektedir. D&C kesin sonuçlar vermekle birlikte, hastaların %50-60'ında uterin kaviteye girilmesinde sorun 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 USG, işlem odasında uygulanarak yanlış yere girilmesine engel olunup belki de perforasyon engellenebilir [76].

Sitolojik Değerlendirme: Endometrium kanserinin tanısında çok yeğlenen yöntemler olmamakla birlikte uterin sitoloji için fırçalama, yıkama ya da eksfoliatif servikal sitoloji uygulamaları yapılmaktadır. Koss ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada endometrium kanserli hastalarda %50 oranında yanlış negatif smear saptamışlardır. Endometrium kanseri bulunan kadınların yalnızca yaklaşık %30-50'nde Papanicolaou (pap) smearde malign hücre bulunur. Bununla birlikte normal servikal sitolojiye sahip hastalarla kıyaslandığında kuşkulu ya da malign hücre bulunan hastalarda myometrial invazyon daha derindir, tumor grade'i yüksektir, peritoneal sitoloji pozitif olup hastalık daha ileri evrededir [77].

Menstruel siklusun ikinci yarısında ya da postmenopozal dönemde alınan servikal smearde anormal hücreler görüldüğünde olduğu kadar, normal endometrial hücrelerin varlığı da klinisyeni endometrial hastalık olasılığı için tedirgin etmelidir. Eğer morfolojik anormal endometrial hücreler mevcutsa yaklaşık %25 kadında endometrial kanser bulunmaktadır [78]. Endometrium kanserinin bulunma olasılığı hastanın yaşı ile birlikte artmaktadır [79]. Ashfaq ve ark. ise servikal smearlerinde benign endometrial hücreler bulunan 146 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, %28 olguda polip, leiomyom, atipisiz basit hiperplazi gibi benign endometrial patolojiler bulurken, %12 olguda atipik hiperplazi, adenokanser, leiomyosarkom ve malign mikst müllerian tümör tespit etmişlerdir. Ayrıca postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin servikal smearde endometrial hücre varlığı ile ilişkili olmadığını tespit ettiler [80].

Histolojik Örnekleme: Ofis koşullarında 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 nazıkçe yapılan küretaj da başarılı olur. Endometrial biopsi, endometrial polipleri tanımda yetersiz olduğu gibi endometrial hiperplaziler de atlanabilir. Bu nedenle tanı için yetersiz doku geldiğinde veya bu yöntemle doğru evreleme yapılamadığında fraksiyone küretaj yapılmalıdır. Farrell ve arkadaşları, endometrial biyopsi ile yetersiz materyal elde edilen olguların, %20'sinde endometrial kanseri de içeren patolojiler olduğunu saptamışlardır [81].

Vabra aspiratör gibi cihazlar genellikle 3-4 mm çapında plastik ya da rijit metal kanüllü, vakum kaynağına bağlanabilen aspirasyon cihazlarıdır. Vabra aspiratörü ile endometrial 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 ve daha fleksible endometrial suction küretidir. Pipelle cihazı, hastalar tarafından iyi derecede tolere edilmesi ve yeterli örnekler elde edilmesi nedeniyle birçok klinisyen tarafından yeğlenen bir cihazdır. Stoval ve arkadaşları, endometrial kanserli oldukları bilinen hastalarda yaptıkları çalışmada pipelle'nin sensitivitesinin %97,5 olduğunu göstermişlerdir [82].

Clark ve arkadaşları, 1000'in üzerinde endometrial biyopsi olgusu içeren toplam 11 çalışmayı incelemiş ve endometrial biyopsi için pozitif prediktif değeri %81 olarak bulmuştur. Negatif biyopsi sonuçlarının %1'den azında endometrial kanser saptamışlar, bu nedenle endometrial biyopsinin uygun bir yöntem olduğuna karar vermişlerdir [82].

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, yalnızca endometrial kanser yönünden minimal risk taşıyan gruplarda kullanılmalıdır [83].

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 tanımlamışlardır [84].

Histeroskopi : Bu işlemin kolay uygulanabilir olması, hastanın konforunda olumsuzluklara yol açmaması ve ofis koşullarında da uygulanabilirliği hekimler arasında bu yöntemin daha sık kullanımına olanak sağlamıştır. Kavitenin doğrudan izlenip kuşkulu görülen bölgeden biyopsi alınabilmesi yöntemin avantajını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmaların sonucunda endometrial kanser tanısında endometrial hiperplazi tanısına oranla daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir [82].

Körlemesine yapılan endometrial örneklemede negatif histolojiye karşın, yineleyen postmenopozal kanama varlığında, anormal kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınamadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında histeroskopi ve D&C uygulanmalıdır. %3-5 olguda servikal stenoz sorun yaratabilir [85].

Endometrial kanserin histeroskopik görüntüsü belirgindir ve diğer lezyonlarla karışması zordur. Adenokanserin başlangıç evresinde görüntü irregüler polilobüle, nekrotik ve kanamaya eğilimlidir. Damarlanma düzensiz ve biçimsizdir. Bazı olgularda normal endometrium ile neoplazi arasında demarkasyon hattı belirgindir. Bazen de korndaki fokal lezyonlar kör örnekleme teknikleri kullanıldığında atlanabilmekteyken, histeroskopi ile rahatça tanısı konabilmektedir. Son zamanlarda histeroskopi ile endometrial kanserli hastalardaki malign tümör hücrelerinin distansiyon mediumuyla Fallop tüplerinden reflü yoluyla periton boşluğuna yayılabilecekleri ortaya atılmıştır. Obermair yaptığı çalışmada elde ettiği bulgularla histeroskopi sonrasında sıvı distansiyon mediumu kullanıldığı zaman, endometrial kanser hücrelerinin peritoneal yayılımının varlığını kuvvetle savunmuştur [85]. Zerbe ve arkadaşları, preoperatif histeroskopinin cerrahi tedavi sırasında pozitif sitoloji sıklığına etkisini araştırmak için endometrial 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 [86]. Lo ve ark., endometrial kanser ve hiperplazi için biyopsi yapılmaksızın varılan histeroskopik tanı sonuçlarının düşük duyarlılık ve pozitif tanısal değer taşıdığını göstermişlerdir. Bu

çalışmacılar histeroskopinin biopsi ile birlikteliğinin sonuçların doğruluk derecesini arttıracığını belirtmişlerdir [87]. Histeroskopi ve endometrial biopsinin birlikte kullanımı, erken tanıda %100 kesin sonuç verebilmektedir [88].

Uterusun Görüntüleme Yöntemleri :

Ultrasonografi: Ultrasonografi, jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının anatomik yapılardan yansmasıyla görüntü elde edilmesidir. Transvajinal, transabdominal, transperineal ve transrektal olarak uygulanır. Uterusun myometrium dahil tüm tabakaları, dış konturu, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Pelvik kitlelerin kaynağının ve özelliklerinin, endometrial ve myometrial lezyonların değerlendirilmesi, pelvik inflamatuvar hastalık, folikülometri, rahim içi araç lokalizasyonunu belirleme ultrasonografinin temel endikasyonlarıdır. TVS obezite, gaz, uterusun pozisyon anomolileri gibi pelvisin transabdominal olarak incelemede kısıtlılığa neden olan etkenleri ortadan kaldırıp, genital organların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar. TVS, endometrium kanserinde myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [89].

Normal myometriumun üniform, homojen ve düşükten orta dereceye kadar değişen eko yapısı vardır. Uterus venleri periferde küçük fokal anekoik alanlar olarak izlenebilir. Normal endometrium boşluğu, karşılıklı endometrium yüzeyleri arası ara yüzey ayna yansması sonucu ince ekojen bir çizgi olarak izlenir. Endometriumun sonografik görünümü menstruel siklus sırasında histolojisi ile uyumlu olarak değişir. Endometrium menstruel fazda ince, kırık ekojenik bir çizgi bulundururken proliferatif fazda 24 mm kalınlıkta izlenir [90]. Doppler sonografi de jinekolojik tümörlerin tanısında kullanılan bir yöntemdir. Renkli doppler, gri tonlamalı görüntü ile kan akımından doğan görüntüyü kombine eder. Frekans kaymalarını bir renkle kodlayarak akım yönü ve türbülansı kolaylıkla tanımlanabilir. Progresif olarak büyüyen tümöral dokunun var olduğu bölgede kan akımı saptanabilir. Dalga formu üzerinden hesaplanan PI ve RI değerleri ile diastolik 'çentik' (Notch) bulunup bulunmadığına bakılarak malign benign ayrımı yapılmaya çalışılır. Duvar tabakaları normal yapıda olan damarlarda diastolde gelişen minimal direnç, doppler ultrasonografik

incelemeye çentiklenme olarak yansıtmaktadır. Şu an için PI ve RI'nın malignite için cut-off (kestirim) değerleri saptanamamış olmakla birlikte genel kanı $PI < 1.0$ ve $RI < 0.4$ sınırlarının kullanılması yönündedir [91].

BT-MRI : Endometrium karsinomunda lokal ve uzak yayılımların belirlenmesinde yararlı yöntemlerdir. Nükslerde ve özellikle de bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadırlar [92]. MRI ile özellikle küçük boyutlardaki tümörün saptanması, normal endometrium ile aynı yoğunlukta oldukları için daha zordur. Büyük tümörlerin MRI ile saptanması daha kolaydır ve serviks, myometrium ve parametrium yayılımı çok daha doğru olarak saptanabilir. Özellikle Evre 1 ve Evre 2 ayrımını daha yüksek doğruluk oranıyla yapmak MRI ile olanaklıdır [93].

2.5. Evreleme ve Primer Tedavi

Endometrium kanseri 2010 yılında alınan Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu (FIGO) kararına göre cerrahi olarak evrelenir.

Tablo 2.3 Endometrium Kanseri İçin 2010 FIGO Evrelemesi

Evre	Açıklama
Evre I	Tümör corpus uteride sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok/%50'nin altında
IB	Myometrial invazyon %50 ya da fazla
Evre II	Tümör servikal stromaya invaze ama uterus ötesine uzanım yok
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel tümöral yayılım
IIIA	Tümör korpus uteri serozasına ve/veya adnekslere invaze
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial invazyon
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodları
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodları (pelvik lenf nodu durumundan bağımsız olarak)
Evre IV	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze, ve/veya uzak metastazlar
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozasında tümör invazyonu
IVB	İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodları dahil olmak üzere uzak metastazlar

2010 cerrahi evreleme sisteminde evre I sadece 2 alt evre içerecek şekilde değiştirilmiştir: IA (tümör endometriumda sınırlı ya da endometriumun %50'den azına invaze) ve IB (tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze). Önceki sistemde ise evre IA (tümör endometriumda sınırlı), IB (tümör myometriumun %50'den azına invaze) ve IC (tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze) olacak şekilde 3 alt evre vardı. 2010 evrelemesi prognozu ön görme açısından daha önceki sisteme göre daha başarılı gibi görünmektedir [94].

Total ekstraparavaginal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu endometrium kanseri için standart cerrahi evreleme yöntemidir [95].

Diğer intraabdominal jinekolojik malignitelerde olduğu gibi tam evreleme, metastazdan şüphelenilen her alandan biyopsi alınmasını içerir. Çoğu cerrah peritoneal sitolojiyi de not eder ancak FIGO evrelemesinin bir parçası değildir. Metastaz varlığında sıklıkla sitoredüktif cerrahi uygulanır. Seröz ya da berrak hücreli tümör vakalarında omentektomi de sıklıkla uygulanır. Pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme ya da disseksiyonu seçilmiş vakalarda yapılır. En azından yapılması gereken lenf nodlarının palpe edilerek şüpheli bulunan nodların çıkartılmasıdır [96].

Hastalık yayılımının değerlendirilmesi için uterin spesimen ameliyathanede açılmalıdır. Uterin yayılımın boyutları evrelemenin kapsamı yönünden yol göstericidir (örn; lenf nodu disseksiyonu ihtiyacı), dolayısıyla adjuvan tedavi için de öngörü sağlayabilir. Endometrium kanseri olan 2567 kadını içeren 16 çalışmalık bir meta-analizde intraoperatif gross incelemenin myometrial invazyonu belirlemedeki performansı incelenmiş ve sensitivitesi %75, spesifitesi %92 olarak bulunmuştur [97].

En derin invazyon görülen alanın frozen incelemesi gross incelemeye yardımcı veriler sağlar, ancak frozen sonuçlarını final patoloji sonuçlarıyla karşılaştıran çalışmalarda, özellikle düşük evre ve düşük grade hastalarda tutarlı olarak yüksek uyum raporlanmamıştır [98]

Endometrium kanseri için en önemli prognostik faktörlerden biri de uterus dışı hastalık varlığı, özellikle pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazıdır. Lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım, özellikle erken evre olduğu kabul edilmiş kadınlarda tartışmalıdır. Nodal yayılım tümör evresi ve derecesine göre değişkenlik gösterir. Yüzeyel invazyon gösteren iyi differansiye tümörlerde nodal invazyon riski %3-5 iken, kötü differansiye ve derin invazyon gösteren tümörlerde bu risk %20'ye kadar çıkmaktadır [62] [99].

Ek olarak aşağıdaki etkenlerden en az 1 tanesinin varlığı, evre 1 hastalık için bile nodal hastalık açısından yüksek risk göstergesidir, dolayısıyla lenf nodu disseksiyonu hastanın yararına olacaktır;

- Seröz, berrak hücreli ya da yüksek dereceli histoloji
- %50'den fazla myometrial invazyon
- Geniş tümör (> 2cm ya da kaviteyi dolduran tümör)

Endometrium kanserinde prognoz primer olarak hastalığın evresine ve histolojisine bağlıdır (histolojik grade ve alttip). Neyse ki endometrium kanseri olan kadınların çoğunda, hastalığın çoğu endometrioid histolojide ve erken evrede tanııldığından prognoz iyidir [62].

2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri

Yüksek riskli endometrium kanserinin evrelemesinde lenf nodu metastaz riski yüksek olduğundan tam cerrahi evreleme yapılmasında görüş birliği olmasına karşın, düşük risk endometrium kanseri için aynı işlemin gerekliliği konusunda yoğun tartışmalar olagelmıştır [62] [100] [101]. Bazı yazarlar düşük risk endometrium kanseri için sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi tercih ederken, bazıları düşük risk de olsa tüm endometrium kanserlerine lenf nodu disseksiyonunun da eklenmesini önermektedir [102] [103]. Bazıları da orta yolu tercih ederek düşük risk endometrium kanseri vakalarından küçük bir kısmının tam cerrahi evrelemeden fayda göreceğine inanıp; diğerlerinin sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi ile yeterli tedaviyi alacağını belirtmektedirler [104].

Burada önemli olan, düşük riskli görünen bu hastalardan hangilerinin, aslında tam cerrah, evrelemeden fayda göreceklerine karar vermektir. Bu amaçla geniş kullanım alanına sahip işlemlerden biri de intraoperatif frozen incelemedir. Burada, cerrah histerektomiye tamamlar ve eğer frozen incelemede yüksek risk telkin eden özellikler (yüksek derece, derin myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal ya da servikal invazyon gibi) tespit edilirse tam evreleyici cerrahi tercih edilir. Bu yaklaşımın da kendi içinde problemleri mevcuttur. Grade ve myometrial invazyon değerlendirmesi kısıtlı bir örnek üzerinden yapıldığı için nihai patolojik

sonuçla çelişkiler barındırma ihtimali söz konusudur. Bununla birlikte görüntüyü belirsizleştiren frozen artefaktı ve gross tümör değerlendirmesinin gözlemciler arasında değişkenlik götebilmesi gibi nedenler de mikroskopik incelemeye etki eden önemli faktörlerdir. Bu nedenle frozen incelemenin final patoloji sonucunu öngörmedeki katkı oranını ortaya koyabilmek önemlidir. Bu konuda şimdiye kadarki literatür tartışmalı olup, bazı çalışmalar frozen incelemenin güvenli olduğunu gösterirken, bazıları ise bunun tersini ortaya koymaktadır [105] [106] [107]. Bu çelişki Soliman ve ark.'ın yaptığı ve lenf nodu gerekliliği için frozen kullandığını ve kullanmadığını belirten cerrahların eşit sayıda olduğunu ortaya koyan çalışma ile daha da ortaya çıkmış durumdadır [108]. Bu nedenle frozen incelemenin evrelemedeki rolünü ortaya koyan ve bu konu ile ilgili tartışmaların önüne geçecek düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır

Bu çalışmada amacımız kliniğimizin kayıtlarını inceleyerek endometrial örnekleme ile endometrium kanseri tanısı almış hastaların; preoperatif ultrasonografik, intraoperatif makroskopik, intraoperatif frozen değerlendirmelerinin postoperatif kesin patolojik tanı sonuçlarıyla karşılaştırarak tutarlılık düzeylerini ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif yöntemle plandığımız çalışmamıza 2014 Temmuz-2017 Temmuz arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda endometrium kanseri tanısı ile cerrahi evreleme ve tedavi yapılmış toplam 349 olgudan, preoperatif endometrial biopsi sonucu grade1 ve/veya grade2 endometriod adenokanser çıkan olgular hastane bilgi işletim sistemi ENLIL® üzerinden taranarak 68 olgu dahil edilmiştir. Metastaz riski yüksek olan grade 3 endometrioid adenokanserler, histopatolojisi non-endometrioid tip olan ya da neo-adjuvan kemoterapi almış 281 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda preoperatif histopatolojik tanı; pipel ve karmen yardımı ile elde edilen endometrial materyalin Patoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri tarafından incelenmesiyle elde edildi. Endometrial biopsi sonucu grade 1 ve/veya grade 2 endometrioid adenokanser gelen olgular preoperatif dönemde ultrasonografik olarak, intraoperatif makroskopik değerlendirme ve intraoperatif frozen incelemeleri postoperatif kesin patolojik tanı ile karşılaştırılmıştır.

Tüm incelemeler hasta mesanesini tamamen boşalttıktan sonra ve litotomi pozisyonunda yapıldı. Çalışmaya katılan olguların preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesi Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri, onkoloji yandal asistanları ve araştırmaya görevlileri tarafından yapıldı. USG cihazı olarak Logiq p5 ve Voluson 730 pro kullanıldı. Transvaginal prob vagina içerisine ilerletildikten sonra uterus ve adneksiyel bölgeler tümüyle tarandı. Uterusun sagittal kesitinde endometrial kalınlık her iki endometrial tabakayı içerecek şekilde kalınlığın maksimum olduğu noktadan ölçüldü. İnceleme sonucunda ultrasonografik görüntülemelerde endometrial ekoları çevreleyen kesintisiz bir halo varlığında ve myometriuma uzanan hiçbir endometrial eko izlenmediğinde invazyon olmadığı düşünüldü. Endometrial ekolar myometrium'un yalnızca ilk 1/2'lik (<%50) kısmına uzanıyorsa yüzeysel invazyon düşünüldü. Endometrial ekolar myometriumun yarısından daha fazlasına uzanım gösteriyorsa derin myometrial invazyon (>%50) düşünüldü. Hastaların dosyaları araştırmacı klinisyen tarafından incelendi.

Dosyalardan araştırmada kullanılmak üzere aşağıdaki bilgiler toplanarak veri kayıt ve istatistik programına aktarıldı;

- Yaş
- Gravide - Parite
- Menopoz durumu
- BMI
- şikayet
- Örnekleme sonucunda raporlanan tümör tipi ve grade
- Preoperatif ultrasonografik myometrial invazyon
- İntraoperatif makroskopik myometrial invazyon
- Frozen sonucundaki myometrial invazyon
- Nihai patoloji sonucundaki myometrial invazyon
- Nihai patoloji sonucuna göre evre ve grade

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma uyan nicel değişkenlerin özet gösterilimi ortalama $\pm$ standart sapma, uymayanların ise medyan (Q1-Q3) olarak belirtilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırılması sırasında, verilerin dağılımı normal ise Bağımsız örneklem t testi, normal değil ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişki FisherExact ve ContinuityCorrection (Yates) Ki Kare analizi ile incelenmiştir. Tanı testi olarak önerilen uygulamaların altın standart teste göre sensivite ve spesifite değerleri hesaplanmıştır ve $p<0.05$ olarak elde edilen sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir. Sensivite değeri altın standarda göre tanı testinin hastaları doğru belirleme oranıdır. Altın standart testi sonucunda hastaların tanı testi sonucu kaç hastanın bulunduğunu belirtmektedir. Spesifite değeri altın standarda göre tanı testinin sağlamları doğru belirleme oranıdır. Altın standart testi sonucunda sağlamların tanı testi sonucu kaç sağlam bulunduğunu belirtmektedir.

Operasyonda, öncelikli olarak tüm hastalarda batin eksplorasyonunu izleyerek sitolojik inceleme için batin sıvısı örnekleme yapıldı. Sonrasında total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) veya total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TLH+BSO) yapıldı. Histerektomi materyali Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı eğitim - öğrenim elemanları ve Jinekoloji Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde intraoperatif ortadan kesilerek makroskopik olarak derin myometrial invazyon varlığı (>%50) yönünden değerlendirildi. Makroskopik değerlendirilme sonrası frozen değerlendirilmesi açısından materyal patoloji bölümüne gönderildi.

Materyal patoloji bölümüne gönderildikten sonra frozenda makroskopik olarak tümörün en derin olduğu düşünülen alandan serozayı da içerecek şekilde tam kat doku örneği alınarak, doku frozen cihazında donduruldu. 0,5 mikron kalınlığında kesitler alındı. H&E ile boyanarak myometrial invazyon derinliği mikroskopik olarak değerlendirildi ve ameliyathane ekibine sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmesi yapıldı.

Preoperatif ultrasonografik, intraoperatif makroskopik veya frozen incelemenin herhangi birisinde derin myometrial invazyon (>%50) olduğu belirlenen olgulara omentektomi, bilateral pelvik lenf nodu örnekleme ve paraaortik lenf nodu örnekleme yapıldı ve şüpheli lezyonlardan biopsi alındı.

Tüm materyaller hastanemizin patoloji laboratuvarında incelendi ve FIGO'nun 2010 yılında yayınlamış olduğu evreleme sistemi kullanıldı.

Grade sınıflandırılmasında FIGO, histolojik sınıflandırmada ise World Health Organization Classification Of Tumors sistemi kullanıldı. Tüm olguların; yaş ortalaması, menopoz durumu, vücut kitle indeksi, gravida - pariteleri, histolojik gradeleri, cerrahi evreleri, myometriyal invazyon ve derecesi değerlendirildi. Preoperatif TVS bulguları, intraoperatif makroskopik incelemesi ve frozen incelemeleri ile postoperatif histopatoloji sonuçları karşılaştırılarak endometrium kanserinde derin myometrial invazyonu belirlemede transvaginal ultrasonografinin, intraoperatif makroskopik değerlendirmenin ve frozen değerlendirmesinin,

sensivitesi, spesifitesi, hatalı negatiflik oranı, hatalı pozitiflik oranı, pozitif ve negatif prediktif değerleri saptandı.

Bu amaçla ESOGÜ Tıp Fakóltesi İlaç Dışı Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığı'nın 21.08.2017 tarih ve 45425468-32 sayılı onayı alınmıştır.



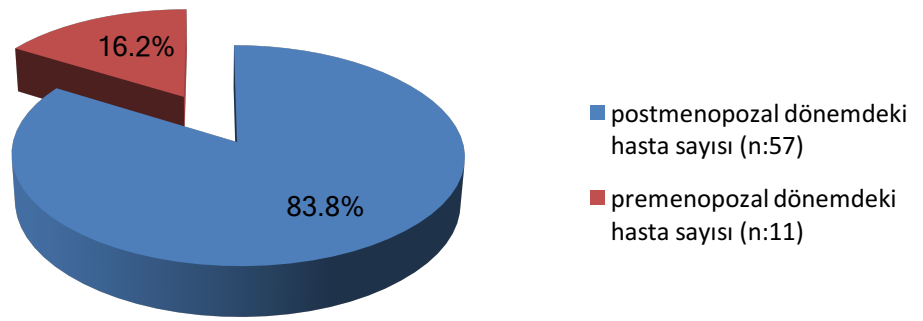
4.BULGULAR

Çalışmaya 2014 Temmuz - 2017 Temmuz arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde endometrium kanseri nedeni total abdominal histerektomi, total laparoskopik histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, infrakolik omentektomi, pelvik-paraaortik lenfadenektomi, sitolojik örnekleme yapılmış, postoperatif patoloji sonucunda grade1 ve/veya grade2 endometrioid tip endometriyum kanseri çıkan olgular hastane bilgi işletim sistemi ENLIL® üzerinden taranarak elde edilen 68 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 38 ile 80 arasında olup; ortalama yaş $58,1 \pm 8,93$ olarak bulunmuştur. Hastaların gravidaları 0 ile 9 arasında olup, ortalaması $3,2 \pm 2,1$ ve pariteleri ise 0 ile 6 arasında olup, ortalaması $2,3 \pm 1,4$ olarak hesaplandı.

4.1 Menopoz Durumu

Postoperatif patoloji sonucu grade1 ve/veya grade2 endometriod tip endometrium kanseri gelen olgulardan 57 hasta menopozda iken, kalan 11 hasta premenopozal dönemdeydi.

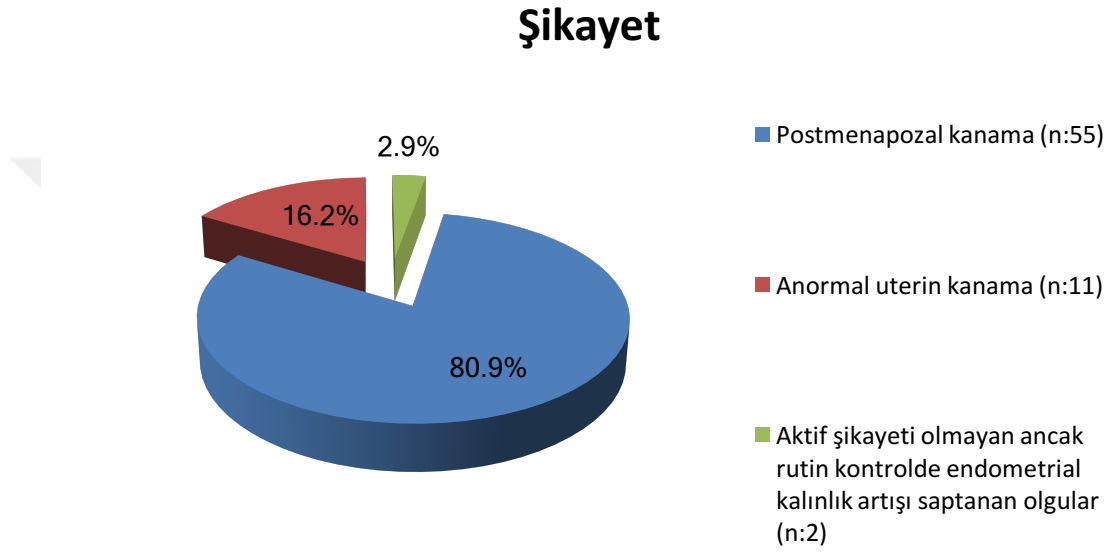
Menopoz durumu



Şekil 4.1 Hastaların menopoz durumuna göre dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.)

4.2 Şikayet

Başvuru anındaki şikayetlerine göre olgular; anormal uterin kanama, postmenopozal kanama ve aktif şikayeti olmayan ancak rutin kontrolünde endometrial kalınlık artışı saptanan hastalardan oluşmaktaydı. En fazla görülen başvuru şikayeti 55 (%80,9) hasta ile postmenopozal kanama olarak izlendi. Diğer şikayetler ve sıklıkları Şekil 4.2' de ayrıntılı olarak görülmektedir.

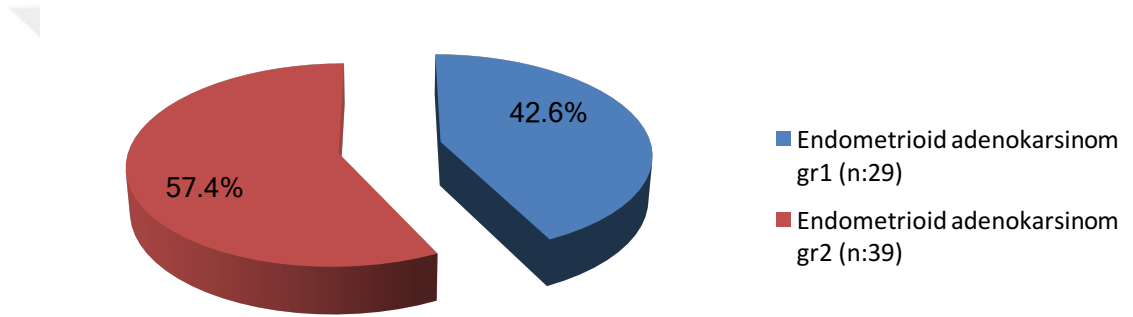


Şekil 4.2 Hastaların şikayetlerine göre dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.)

4.3 Tümör Tipi ve Grade

Postoperatif patoloji sonucu endometrioid tip endometrium kanseri gelen olguların preoperatif grade 1 ve grade 2 olgularının dağılımına göre en sık görüleni 39 hasta (%57,4) ile endometrioid adenokarsinom grade 2 olmuştur. Grade'e göre dağılım Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

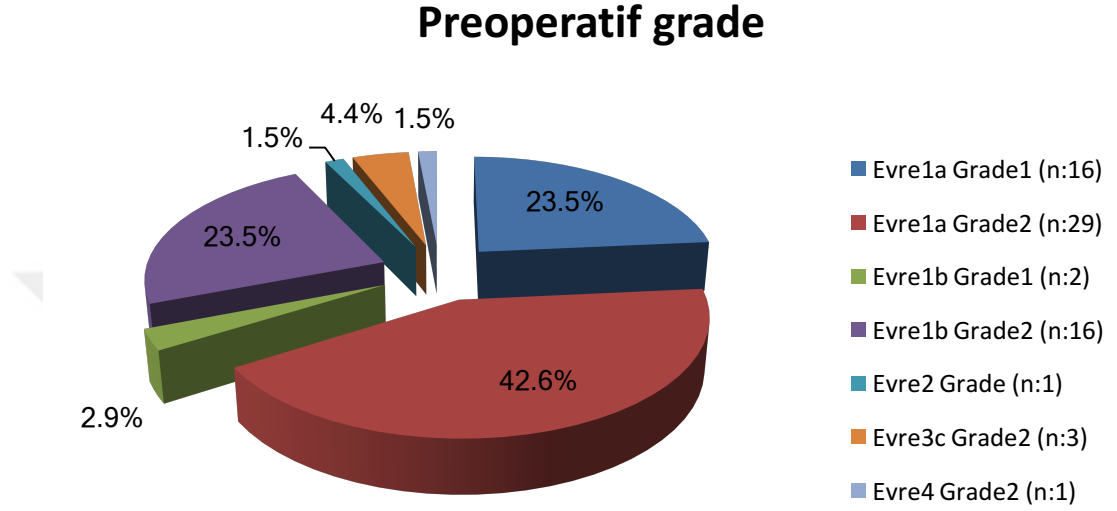
Preoperatif grade



Şekil 4.3 Endometrial örnekleme ile endometrium kanseri tanısı alan hastaların preoperatif grade dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.)

4.4 Nihai patoloji sonucuna göre cerrahi evre ve grade

Endometrium kanseri nedenli opere edilen olguların post operatif patoloji sonucuna göre cerrahi evre ve grade dağılımı yapıldığında en sık görülen 29 (%42.6) hasta ile evre 1a grade 2 olarak gelmiştir. Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.4 Nihai patoloji sonucuna göre cerrahi evre ve grade dağılımı (Parantez içerisindeki sayılar kişi sayısını göstermektedir.)

4.5 Yaş ile myometrial invazyon ilişkisi

Hastaların yaşları 38 ile 80 arasında olup; ortalama yaş $58,1 \pm 8,93$ olarak hesaplanmıştır. Yaş ile myometrial invazyon ilişkisi araştırıldığında 58 hastadan 45'inde nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış olup ortalanca yaş değeri 56 (49-61) olarak bulunmuştur. 23 hastada ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış olarak değerlendirilmiş olup ortalanca yaş değeri 60 (58-71) olarak bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış hastaların ortalanca yaş değeri daha yüksek olarak hesaplanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 4.1 Yaş ile myometrial invazyon ilişkisi

		Ortanca (50.p) (25.p – 75.p)	P değeri
Ortanca yaş değeri (yıl)	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış	56 (49–61)	P<0.001
	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış	60 (58–71)	

4.6 Gravida ile myometrial invazyon ilişkisi

Çalışmaya katılan hastalardan nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış olanların gravidalarının ortanca değeri 2 (2-4) bulunmuştur. Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış hastaların ise gravidalarının ortanca değeri 4 (2-5) bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında gravida ile nihai patoloji sonucudaki myometrial invazyon arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.105$).

Tablo 4.2 Gravida ile myometrial invazyon ilişkisi

		Ortanca (50.p) (25.p – 75.p)	P değeri
Ortanca gravida sayısı	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	2 (2-4)	P=0.105
	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	4 (2-5)	

4.7 BMI ile myometrial invazyon ilişkisi

Çalışmaya katılan hastalardan nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış olanların BMI ortalama değeri 33.73 ± 7.27 bulunmuştur. Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış hastaların ise BMI ortalama değeri 33.30 ± 5.32 bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında BMI ile nihai patoloji sonucundaki myometrial invazyon arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0.803$).

Tablo 4.3 BMI ile myometrial invazyon ilişkisi

	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	P değeri
BMI	33.73 ± 7.27	33.30 ± 5.32	$P=0.803$

4.8 Menopoz durumu ile myometrial invazyon ilişkisi

Çalışmaya katılan 68 hastadan 57 (%83.8)'si postmenopozal dönemde olup bunlardan 34 (59,6%) hastanın nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış, 23 (40,4%) hastanın ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmıştır. Premenopozal dönemdeki 11 (%16.2) hastanın hiçbirinin nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon ½'yi aşmamıştır. Menopoz durumuna göre olgular 2 gruba ayrıldığında nihai patoloji sonucu myometrial invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.012$).

Tablo 4.4 Menopoz durumu ile myometrial invazyon ilişkisi

	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	P değeri
Post menopozal dönemdeki hasta sayısı (n=57)	34(59,6%)	23(40,4%)	P=0.012
Premenopozal dönemdeki hasta sayısı (n=11)	11(100%)	0(0%)	

4.9 Myometrial invazyon derinliğinin preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 68 hastanın preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinde; 49 (%72,1) olguda derin myometrial invazyon izlenmemiş, 19 (%27,9) olguda ise derin myometrial invazyon olduğu saptanmıştır. Preoperatif ultrasonografik değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenmeyen 49 olgunun 39(79,6%)'unun nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon ½'yi aşmamış, 10(20,4%) olgunun ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış olarak bulunmuştur. Preoperatif ultrasonografik değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenen 19 olgunun 6 (31,6%)'sında nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon myometrial invazyon ½'yi aşmamış, 13 (68,4%) hastada ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış olarak bulunmuştur. Myometrial invazyonun

preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesi ile nihai patoloji sonucundaki myometrial invazyon ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur($p=0.001$).

Tablo 4.5 Myometrial invazyon derinliğinin preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması

	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	P değeri
Preoperatif ultrasonografik değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenmeyen hasta sayısı (n=49)	39(%79.6)	10(%20.4)	P=0.001
Preoperatif ultrasonografik değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenen hasta sayısı (n=19)	6 (31,6%)	13 (68,4%)	

Preoperatif ultrasonografik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında; sensitivite oranı %56 , spesifite oranı %86 , pozitif prediktif değeri %68 , negatif prediktif değeri ise %79 olarak hesaplandı. Myometrial invazyon derinliğinin preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması sonucu hatalı pozitiflik oranı %31 , hatalı negatiflik oranı ise %21 olarak hesaplandı.

Tablo 4.6 Preoperatif ultrasonografik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar

	Sensivite	Spesifite	PPV	NPV	Hatalı negatiflik oranı	Hatalı pozitiflik oranı
Preoperatif ultrasonografik değerlendirilme	%56	%86	%68	%79	%32	%21

4.10 Myometrial invazyon derinliğinin intraoperatif makroskopik değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 68 hastanın intraoperatif makroskopik değerlendirilmesinde; 60 (%88,3) olguda derin myometrial invazyon izlenmemiş, 8 (%11,7) olguda ise derin myometrial invazyon mevcut olarak değerlendirilmiştir. İntraoperatif makroskopik değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenmeyen 60 olgunun 45 (75%)'inin nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon ½'yi aşmamış, 15 (25%) olgunun ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış olarak bulunmuştur. İntraoperatif makroskopik değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenen 8 olgunun tümünde nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon ½'yi aşmış olarak bulunmuştur. Myometrial invazyonun intraoperatif makroskopik değerlendirilmesi ile nihai patoloji sonucundaki myometrial invazyon ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur ($p<0.001$).

Tablo 4.7 Myometrial invazyon derinliğinin intraoperatif makroskopik değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması

	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	P değeri
İntraoperatif makroskopik değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenmeyen hasta sayısı (n=60)	45 (%75)	15 (%25)	P<0.001
İntraoperatif makroskopik değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenen hasta sayısı (n=8)	0 (%0)	8 (%100)	

İntraoperatif makroskopik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında; sensivite oranı %34 , spesifite oranı %100 , pozitif prediktif değeri %100 , negatif prediktif değeri ise %75 olarak hesaplandı. İntraoperatif makroskopik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında hatalı pozitif oranı %0 , hatalı negatif oranı ise %25 olarak hesaplandı.

Tablo 4.8 İntraoperatif makroskopik ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar

	Sensivite	Spesifite	PPV	NPV	Hatalı negatiflik oranı	Hatalı pozitiflik oranı
İntraoperatif makroskopik değerlendirilme	%34	%100	%100	%75	%25	%0

4.11 Myometrial invazyon derinliğinin frozen incelemesi ile histopatolojik değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan 68 hastanın frozen değerlendirilmesinde; 56 (%82,3) olguda derin myometrial invazyon izlenmemiş, 12 (%17,7) olguda ise derin myometrial invazyon mevcut olarak değerlendirilmiştir. Frozen değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenmeyen 56 olgunun 45 (80,4%)'inin nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış, 11 (19,6%) olgunun ise nihai patoloji sonucu myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış olarak bulunmuştur. Frozen değerlendirmede derin myometrial invazyon izlenen 12 olgunun tümünde nihai patoloji sonucunda myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış olarak bulunmuştur. Myometrial invazyonun frozen değerlendirilmesi ile nihai patoloji sonucundaki myometrial invazyon ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur($p<0.001$).

Tablo 4.9 Myometrial invazyon derinliğinin frozen değerlendirilmesinin nihai patoloji sonucu ile kıyaslanması

	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmamış	Nihai patoloji sonucu myometrial invazyon ½'yi aşmış	P değeri
Frozen değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenmeyen hasta sayısı (n=56)	45 (%80,4)	11 (%19.6)	P<0.001
Frozen değerlendirilmede derin myometrial invazyon izlenen hasta sayısı (n=12)	0 (%0)	12 (%100)	

Frozen ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında; sensivite oranı %52, spesifite oranı %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri ise %80 olarak hesaplandı. Frozen ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında hatalı pozitiflik oranı %0, hatalı negatiflik oranı ise %20 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.10 Frozen ve nihai patoloji sonuçları derin myometrial invazyon açısından karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar

	Sensivite	Spesifite	PPV	NPV	Hatalı negatiflik oranı	Hatalı pozitiflik oranı
Frozen değerlendirilmesi	%52	%100	%100	%80	%20	%0



5.TARTIŞMA

Endometrium karsinomu tanısı alan tüm hastaların tedavi planında; primer olarak optimal sitoredüksiyon içeren cerrahi tedavi ve eş zamanlı cerrahi evreleme yer almaktadır. Ancak cerrahi için çok yüksek riski olan hastalarda ve erken evrelerde tedavi bireyselleştirilebilir. Primer radyoterapi ileri evrelerde ise neoadjuvan primer kemoterapi uygulamaları gündeme gelebilir.

Cerrahi riski yüksek olmayan tüm hastalarda primer tedavi cerrahi tedavidir ve cerrahi evreleme yapılması gerekebilir. Ancak cerrahi evrelemenin hastaya getireceği ek mortalite ve morbidite artışı göz önüne alındığında her hastaya tam cerrahi evreleme yapılmasının yarar ve zararı tartışılmaya başlanmıştır. Bu nedenle endometrium karsinomu tanısı alan hastalar preoperatif biopsi, klinik, laboratuvar değerlendirilmesini, intraoperatif histerektomi materyalinin inceleme sonrası metastaz riski yüksek ve metastaz riski düşük olanlar olarak ayrılmaktadır. Cerrahi yaklaşımda; iyi explorasyon, peritoneal sitoloji alınması, en az tip1 histerektomi ve BSO, intraoperatif değerlendirme yer almaktadır. İntraoperatif değerlendirmede; tümör büyüklüğüne, myometrial invazyon derinliğine, servikal tutulumu bakılmalıdır. Metastaz riski yüksek olanlar için omentektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, şüpheli alanlardan biopsi alınması yapılmalıdır.

Endometrium kanserlerini genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş 60'dır [109]. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 58 olup genel ortalama düşük olarak bulunmuştur. Bu hastaların pariteleri ise $2,33 \pm 1,36$ olarak hesaplanmıştır. Bu yönüyle nulliparite ya da infertilitenin endometrium kanseri gelişimindeki etkisi yönünden bir veri ortaya konulamamaktadır. İnfertil ve nullipar hastalar üzerinde planlanacak geniş hasta sayılı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koymakta yardımcı olabilir.

Endometrium kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerinde, %75'i postmenopozal, %25'i premenopozal dönemde görülür [110]. Çalışmamızda tanı anında olguların %83.8'i postmenopozal dönemde, olguların %16.1'i ise premenopozal dönemdeki hastalardan oluşmaktadır.

Endometrium kanseri en sık postmenopozal dönemde görüldüğünden en sık görülen başvuru şikayeti de bununla bağlantılı olarak postmenopozal kanama olarak izlenmiştir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir [66] [67] [68].

Yapılan çalışmalarda endometrium kanseri saptanan hastaların başvuruda yaklaşık %75'inin evre 1 olduğu görülmüştür [61]. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların post operatif patoloji sonucuna göre olguların %92.5'i evre 1 olarak bulunmuş olup, bunların %66.1'i evre1a, %26.4'ü ise evre 1b olarak bulunmuştur.

Tam bir cerrahi evreleme için yapılacak işlem minimum şekliyle; yeterli vertikal insizyon, intraperitoneal yıkama sıvısının incelenmesi, abdominal ve pelvik eksplorasyon, gerekli görülen yerlerden biyopsiler, total abdominal histerektomi, bilateral salpingoooforektomi ve lenf nodlarının (pelvik, paraaortik) çıkartılıp histopatolojik değerlendirilmesini içermelidir. Endometrium kanserinde selektif pelvik ve paraortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi açısından anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir [111]. Çalışmamızda hastalara evreleme cerrahisi yapılmış olup evreleme postoperatif patoloji sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.

Endometrium kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde BT, TVS ve MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. TVS, myometrial invazyonun saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Alessandro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TVS'nin myometrium invazyonunun varlığının belirlenmesindeki sensitivitesi %92, spesifitesi %50 olarak bulunmuş [112].

Szabo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise, preoperatif dönemde yapılan TVS sonuçlarını histopatoloji sonuçları ile karşılaştırmışlar ve TVS'nin myometrium invazyonunun varlığının belirlenmesindeki sensitivitesi %86, spesifitesi %90, PPD %92, NPV %83 olarak bulunmuş [113].

Köse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde TVS'nin sensitivitesi %91, spesifitesi %81.8, PPD %94.7 olarak bulunmuştur [114].

Fishman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 91 hastayı preoperatif TVS ile incelemişler; TVS'nin myometrium invazyon derinliğini saptamadaki sensitivitesini %87, spesifitesini %82, PPV %74 ve NPV %92 bulmuşlardır [115].

Bizim çalışmamızda ise grade1 ve grade 2 endometrial adenokanserlerin derin myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde TVS'nin sensitivitesi %56, spesifitesi %86, PPV %68, NPV %79 , hatalı pozitiflik oranı %31 , hatalı negatiflik oranı ise %21 olarak bulunmuştur.

Endometrium kanserinde myometrial invazyonun değerlendirilmesinde bir diğer yöntem olarak intra operatif makroskopik değerlendirme de kullanılabilir.

2016 yılında Pineda ve arkadaşlarının yaptıkları 152 hasta içeren bir çalışmada, nihai patolojik tanı myometriyal infiltrasyonun 114 hastada derin myometrial invazyon izlenmemiş olup ve 38 hastada derin myometrial invazyon izlenmiştir. İntra operatif makroskopik incelemenin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %78,9 ve %90,4 olarak bulunmuş [116].

2012 yılında Mavromatis ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analize 16 çalışma dahil edilmiş ve toplamda 2567 endometrium kanseri olan olgunun intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi %75, spesifitesi %92, NPV %89, PPV ise %80 olarak bulunmuş [97].

2016 yılında Alcazar ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analize ise 35 çalışma dahil edilmiş ve toplamda 6387 endometrium kanseri olan olgunun intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi %71, spesifitesi ise %91 olarak bulunmuş [117].

Bizim çalışmamızda ise grade1 ve grade 2 endometrial adenokanserlerin intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi %34, spesifitesi %100, NPV %75, PPV %100, hatalı pozitif oranı %0 , hatalı negatif oranı ise %25 olarak bulunmuştur. Çalışmamız 2012'de yapılan meta analiz ile kıyaslandığında intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi

daha düşük bir değerde bulunmasına rağmen spesifitesi daha yüksek olarak bulunmuştur.

Intraoperatif frozen inceleme gross incelemeye yardımcı ya da alternatif olarak kullanıma girmiş bir metoddur ancak literatürde frozen inceleme ile nihai patoloji sonucunu karşılaştıran çalışmalarda, özellikle erken evre ve düşük histolojik grade gruplarında tutarlılık yönünden çelişkili sonuçlar alınmıştır [98] [118].

Sanjuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada myometrial invazyonun preoperatif MRI ile değerlendirilmesi ve frozen değerlendirilmesi yer almaktadır. Çalışmada frozen değerlendirilmesinin sensitivitesi %74, spesifitesi %95 olarak bulunmuştur [119].

2016 yılında Alcazar ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analizde intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin yanında frozen değerlendirmesi de yer almaktadır. Meta analize 35 çalışma dahil edilmiş ve toplamda 6387 endometrium kanseri olan olguda myometrial invazyonun frozen değerlendirilmesinin sensitivitesi %85, spesifitesi ise %97 olarak bulunmuş [117].

Bizim çalışmamızda ise grade 1 ve grade 2 endometrioid endometrial adenokanserlerin myometrial invazyonun frozen değerlendirilmesinin sensitivitesi %52, spesifitesi %100, NPV %80, PPV %100, hatalı pozitiflik oranı %0, hatalı negatiflik oranı ise %20 olarak bulunmuştur. Çalışmamız 2016'da yapılan meta analiz ile kıyaslandığında intra operatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi daha düşük bir değerde bulunmasına rağmen spesifitesi daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda MRG ile myometrial invazyon değerlendirmesi yer almamakla beraber MRG, yumuşak doku rezolüsyonu en yüksek olan görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda endometrium kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde MRG nin TVS ve BT gibi diğer görüntüleme modalitelerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Amerikan Kanser Enstitüsünün birçok klinikte yaptığı ortak bir çalışmanın sonuçlarına göre endometrium kanserinin evrelemesinde MRG nin doğruluk oranı %85 olarak bildirilmiştir [120]. MRG nin mesane ve rektovaginal invazyonu değerlendirmedeki doğruluğunu gösteren çalışmalar ise endometrium kanserli olguların çoğunluğunun

ilk başvuru sırasında erken evrede olması nedeniyle sınırlıdır. Son yıllarda MRG ile yapılan çalışmaların en önemli prognostik faktörlerden biri olan myometrial invazyon derinliğinin preoperatif tespiti üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir [62] [121] [122].

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Bazı TVS değerlendirmeleri endometrium biyopsisinden sonraki hafta içinde yapılmıştı. Endometrium biyopsisinden kısa süre sonra yapılan ultrason değerlendirmesinin görüntüyü yorumlamayı etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, kullanılan iki ayrı ultrason cihazındaki görüntü kalitesinin ve kullanım kolaylığının farklı olması sonuçları etkileyebilir.

Bizim çalışmamızda TVS'nin myometrium invazyonunun varlığını ve derinliğini belirlemedeki duyarlılığı ve özgüllüğü, yapılan diğer çalışmalardan düşük bulunmaktadır. Çalışmamızda TVS'nin myometrium invazyonunun varlığını ve derinliğini belirlemedeki duyarlılığı ve özgüllüğünü yapılan diğer çalışmalardan düşük bulunması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının diğer çalışmalardaki hasta sayılarından farklı olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte olgularda preoperatif TVS değerlendirilmesinin tek hekim tarafından yapılmaması da heterojen bir dağılım yaratmış olabilir.

İntraoperatif makroskopik değerlendirmenin bizim çalışmamızda yapılan meta analize göre sensivitesinin daha düşük bir değerde olması gözlemi yapan patolog ve jinekolog onkolog farklılığından kaynaklanabilir.

Son yıllarda endometrium kanserinin preoperatif değerlendirilmesinde MRI'nin TVS ve BT gibi diğer görüntüleme modalitelerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen TVS incelemesi günümüzde hem maliyetinin düşük hem de kolay ulaşılabilir olması nedeniyle endometrium kanseri tanısı alan hastaların preoperatif değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Frozen inceleme intraoperatif makroskopik incelemeden daha iyi sonuç verir. Makroskopik inceleme bir cerrah tarafından yapıldığında hızlıdır ve daha az maliyet ile yapılmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik kanserdir. Günümüzde endometrial kanserli hastaların çoğu FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır.

Bu çalışma, grade 1 ve grade 2 endometriod tip endometrium kanserinde myometrial invazyonun belirlenmesinde preoperatif USG, frozen değerlendirme ve intraoperatif makroskopik gözlemin postoperatif patoloji ile kıyaslanması amaçlı yapılmıştır. Ek olarak hastaların ortanca yaş, gravida-parite, bmi, menopoz durumlarının myometrial invazyon ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların menopoz durumu ve ortanca yaş ile myometrial invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunmuş olup; gravida-parite, bmi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda grade 1 ve/veya grade 2 endometrial adenokanserlerin derin myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde TVS'nin sensitivitesi %56, spesifitesi %86, PPV %68, NPV %79 , hatalı pozitiflik oranı %31 , hatalı negatiflik oranı ise %21 olarak bulunmuştur. İntraoperatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin sensitivitesi %34, spesifitesi %100, NPV %75, PPV %100, hatalı pozitif oranı %0 , hatalı negatif oranı ise %25 olarak bulunmuştur. myometrial invazyonun frozen değerlendirilmesinin ise sensitivitesi %52, spesifitesi %100, NPV %80, PPV %100, hatalı pozitiflik oranı %0, hatalı negatiflik oranı ise %20 olarak bulunmuştur. İntraoperatif myometrial invazyonun makroskopik değerlendirilmesinin spesifitesi %100, PPV %100 olarak bulunmuş olması intraoperatif makroskopik değerlendirilmenin cerrahi süreyi kısaltmada etkin bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür. Ancak kliniğimizde yürüttüğümüz bu retrospektif çalışma vakaların sayısının limitli olması nedeniyle bu konuda son sözü söyleyebilmek için, daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parker, S.L., et al., *Cancer statistics, 1996*. CA: A cancer journal for clinicians, 1996. 46(1): p. 5-27.
2. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. 64(1): p. 9-29.
3. Yap, O.S. and R.P. Matthews, *Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus*. Journal of the National Medical Association, 2006. 98(12): p. 1930.
4. Allard, J.E. and G.L. Maxwell, *Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer*. Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center, 2009. 16(1): p. 53.
5. Smotkin, D., et al., *Histopathologic differences account for racial disparity in uterine cancer survival*. Gynecologic oncology, 2012. 127(3): p. 616-619.
6. Zaino, R.J., et al., *Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study*. The American journal of surgical pathology, 1998. 22(11): p. 1379-1385.
7. Boruta, D.M., et al., *Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas*. Cancer, 2004. 101(10): p. 2214-2221.
8. Parazzini, F., et al., *The epidemiology of endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 1991. 41(1): p. 1-16.
9. Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, *Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1982. 37(11): p. 682-683.
10. Murphy, K.T., et al., *Outcome and patterns of failure in pathologic stages I–IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2003. 55(5): p. 1272-1276.
11. Cirisano, F.D., et al., *The outcome of stage I–II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma*. Gynecologic oncology, 2000. 77(1): p. 55-65.
12. Williams, K., et al., *Mixed serous—endometrioid carcinoma of the uterus: pathologic and cytopathologic analysis of a high-risk endometrial*

- carcinoma*. International Journal of Gynecological Cancer, 1994. 4(1): p. 7-18.
13. Tornos, C., et al., *Prognostic Significance of Pure Versus Mixed Histologic Types*. The American journal of surgical pathology, 1994. 18(7): p. 687-693.
 14. Carcangiu, M.L. and J.T. Chambers, *Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma*. Gynecologic oncology, 1992. 47(3): p. 298-305.
 15. Mutter, G.L., et al., *Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. 85(6): p. 2334-2338.
 16. Mutter, G.L., et al., *Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation*. Gynecologic oncology, 2001. 83(2): p. 177-185.
 17. Hachisuga, T., et al., *Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location*. Cancer, 2001. 92(10): p. 2578-2584.
 18. Yaziji, H. and A.M. Gown, *Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors*. International journal of gynecological pathology, 2001. 20(1): p. 64-78.
 19. Gras, E., et al., *Loss of heterozygosity at the RB-1 locus and pRB immunostaining in epithelial ovarian tumors: a molecular, immunohistochemical, and clinicopathologic study*. International journal of gynecological pathology, 2001. 20(4): p. 335-340.
 20. Ilyas, M., et al., *Genetic pathways in colorectal and other cancers*. European Journal of Cancer, 1999. 35(14): p. 1986-2002.
 21. Mutter, G.L., et al., *Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. 92(11): p. 924-930.
 22. Mutter, G.L., et al., *Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium*. Cancer Research, 2001. 61(11): p. 4311-4314.
 23. Lax, S.F., *Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification*. Virchows Archiv, 2004. 444(3): p. 213-223.

24. Amant, F., et al., *Endometrial cancer*. The Lancet, 2005. 366(9484): p. 491-505.
25. Fadare, O., et al., *Precursors of endometrial clear cell carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2006. 30(12): p. 1519-1530.
26. Zorn, K.K., et al., *Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer*. Clinical Cancer Research, 2005. 11(18): p. 6422-6430.
27. Smith, M. and A. McCartney, *Occult, high-risk endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 1985. 22(2): p. 154-161.
28. Nachtigall, L.E., et al., *Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems*. Obstetrics & Gynecology, 1979. 54(1): p. 74&hyphen.
29. MacMahon, B., *Risk factors for endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 1974. 2(2-3): p. 122-129.
30. Longacre, T., R. Kempson, and M. Hendrickson, *Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma*. Obstetrical and gynaecological pathology, 1995. 1: p. 421-510.
31. Kurman, R.J., R.J. Zaino, and H.J. Norris, *Endometrial carcinoma*, in *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 1994, Springer. p. 439-486.
32. Mahboubi, E., N. Eyler, and E. Wynder, *Epidemiology of cancer of the endometrium*. Clinical obstetrics and gynecology, 1982. 25(1): p. 5-17.
33. DiSaia, P., et al., *Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 1985. 151(8): p. 1009-1015.
34. Maass, H., *Epidemiologie gynäkologischer Tumoren*. Gynakologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 1988. 1444.
35. John, A., *Rock, John D. Thompson: Malignant Tumors of the, Exogenous Estrogens and Endometrial Cancer*. Te Linde's Operative Gynecology, 1997. 50: p. 1506.
36. Onsrud, M., P. Kolstad, and T. Normann, *Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial*. Gynecologic oncology, 1976. 4(2): p. 222-231.

37. Brinton, L.A., et al., *Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(5): p. 1317-1325.
38. Atasü, T. and S. Şahmay, *Uterusun malign hastalıkları*. Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2001: p. 299-322.
39. Parazzini, F., et al., *Reproductive factors and risk of endometrial cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. 164(2): p. 522-527.
40. Lambe, M., et al., *Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden)*. Cancer Causes & Control, 1999. 10(1): p. 43-49.
41. Coulam, C.B., J.F. Annegers, and J.S. Kranz, *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia*. Obstetrics & Gynecology, 1983. 61(4): p. 403-407.
42. HUGHES, M., et al., *Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis*. Annals of Internal Medicine, 1988. 108: p. 358-63.
43. BAKANLIĞI, S. and Ş.E.E.V.A. HASTANESİ, *POSTMENOPAZAL KANAMA OLGULARINDA ENDOMETRİYUM KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*.
44. Gusberg, S. and R.E. HALL, *Precursors of Corpus Cancer: III. The Appearance of Cancer of the Endometrium in Estrogenically Conditioned Patients*. Obstetrics & Gynecology, 1961. 17(4): p. 397-412.
45. Persson, I., et al., *Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study*. Bmj, 1989. 298(6667): p. 147-151.
46. Weiss, N.S., et al., *Oestrogens and endometrial cancer: effect of other risk factors on the association*. Maturitas, 1980. 2(3): p. 185-190.
47. Stockwell, H.G. and G.H. Lyman, *Cigarette smoking and the, risk of female reproductive cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 1987. 157(1): p. 35-40.
48. Bakkum-Gamez, J.N., et al. *Current issues in the management of endometrial cancer*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. Elsevier.
49. Weiderpass, E., et al., *Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden)*. Cancer Causes & Control, 1999. 10(4): p. 277-284.
50. Quereux, C. and R. Gabriel, *Non contraceptive benefits of oral contraception*. Gynecologie, obstetrique & fertilité, 2003. 31(12): p. 1047-1051.

51. Stanford, J.L., et al., *Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association?* International journal of cancer, 1993. 54(2): p. 243-248.
52. KELSEY, J.L., et al., *A case-control study of cancer of the endometrium.* American journal of epidemiology, 1982. 116(2): p. 333-342.
53. Egeland, G.M., et al., *Characteristics of noncontraceptive hormone users.* Preventive medicine, 1988. 17(4): p. 403-411.
54. Gruber, S.B. and W.D. Thompson, *A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1996. 5(6): p. 411-417.
55. Lucenteforte, E., et al., *Family history of cancer and the risk of endometrial cancer.* European journal of cancer prevention, 2009. 18(2): p. 95-99.
56. Killackey, M., *Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens.* Cancer Treat Rep, 1985. 69: p. 237-238.
57. Creasman, W.T., et al., *Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynecologic Oncology Group study.* American journal of obstetrics and gynecology, 1998. 178(1): p. 62-65.
58. Fabjani, G., et al., *Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer.* Cancer letters, 2002. 175(2): p. 205-211.
59. Schink, J.C., et al., *Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis.* Obstetrics and gynecology, 1987. 70(2): p. 216-219.
60. Doering, D.L., et al., *Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma.* Obstetrics & Gynecology, 1989. 74(6): p. 930-933.
61. Boronow, R., et al., *Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study.* Obstetrics & Gynecology, 1984. 63(6): p. 825-832.
62. Creasman, W.T., et al., *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study.* Cancer, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.
63. Zaino, R.J., et al., *Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--A gynecologic oncology group study.* Cancer, 1996. 77(6): p. 1115-1121.

64. Kimura, T., et al., *Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2004. 85(2): p. 145-150.
65. Seebacher, V., et al., *The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study*. BMC cancer, 2009. 9(1): p. 460.
66. Espindola, D., K.A. Kennedy, and E.G. Fischer, *Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2007. 34(4): p. 717-737.
67. Montgomery, B.E., G.S. Daum, and C.J. Dunton, *Endometrial hyperplasia: a review*. Obstetrical & gynecological survey, 2004. 59(5): p. 368-378.
68. Ronghe, R. and M. Gaudoin, *Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer*. Menopause international, 2010. 16(1): p. 9-11.
69. Gallos, I.D., et al., *LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study*. Human Reproduction, 2013. 28(11): p. 2966-2971.
70. Barbone, F., H. Austin, and E.E. Partridge, *Diet and endometrial cancer: a case-control study*. American journal of epidemiology, 1993. 137(4): p. 393-403.
71. Logan, W., *Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus*. The Lancet, 1953. 262(6797): p. 1199-1202.
72. Granberg, S., et al., *Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. 164(1): p. 47-52.
73. Larson, D.M., et al., *Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer*. Obstetrics & Gynecology, 1995. 86(1): p. 38-42.
74. MacKenzie, I. and J. Bibby, *Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women*. The Lancet, 1978. 312(8089): p. 566-568.
75. Vuopala, S., *Diagnostic Accuracy and Clinical Applicability of Cytological and Histological Methods for: Investigating Endometrial Carcinoma*. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 1977. 56(sup70): p. 4-72.

76. Hunter, R.E., K. Reuter, and E. Kopin, *Use of ultrasonography in the difficult postmenopausal dilation and curettage*. Obstetrics & Gynecology, 1989. 73(5): p. 813-816.
77. Koss, L.G., et al., *Screening of asymptomatic women for endometrial cancer*. CA: a cancer journal for clinicians, 1981. 31(5): p. 300-317.
78. Turgay, A. and A. Kılıç, *Endometrium Karsinomu*. Jinekolojik Onkoloji, 1999. 18: p. 346.
79. Cherkis, R.C., et al., *Significance of normal endometrial cells detected by cervical cytology*. Obstetrics & Gynecology, 1988. 71(2): p. 242-244.
80. Ashfaq, R., et al., *Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women*. Diagnostic cytopathology, 2001. 25(4): p. 235-238.
81. Stovall, T.G., et al., *PIPELLE ENDOMETRIAL SAMPLING IN PATIENTS WITH KNOWN ENDOMETRIAL CARCINOMA*. Obstetrics & Gynecology, 1991. 77(6): p. 954-956.
82. Clark, T.J., et al., *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review*. Jama, 2002. 288(13): p. 1610-1621.
83. Tanriverdi, H.A., et al., *Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease?* Medical Science Monitor, 2004. 10(6): p. CR271-CR274.
84. Sardo, A.D.S., et al., *A new device for "no touch" biopsy at "no touch" hysteroscopy: the H Pipelle*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. 191(1): p. 157-158.
85. Pecorelli, S., et al., *Preinvasive lesions of the endometrium*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1991. 622(1): p. 449-462.
86. Zerbe, M.J., et al., *Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer*. Gynecologic oncology, 2000. 79(1): p. 55-58.
87. Lo, K.W. and P. Yuen, *The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2000. 7(3): p. 381-385.
88. Hamou, J.E., *Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy: text and atlas*. 1991: Appleton & Lange.

89. Yamashita, Y., et al., *Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging*. AJR. American journal of roentgenology, 1993. 161(3): p. 595-599.
90. Weinreb, J.C., et al., *The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate*. AJR. American journal of roentgenology, 1990. 154(2): p. 295-299.
91. Bourne, T.H., et al., *Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging*. Bmj, 1993. 306(6884): p. 1025-1029.
92. Dore, R., et al., *CT evaluation of myometrium invasion in endometrial carcinoma*. Journal of computer assisted tomography, 1987. 11(2): p. 282-289.
93. Chen, S.S., W.M. Rumancik, and G. Spiegel, *Magnetic resonance imaging in stage I endometrial carcinoma*. Obstetrics & Gynecology, 1990. 75(2): p. 274-277.
94. Lewin, S.N. and J.D. Wright, *Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer*. Obstetrics & Gynecology, 2011. 117(5): p. 1226.
95. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 105(2): p. 103-104.
96. Nayar, A., et al., *Comparison of examination of the entire uterine cervix with routine cervical sampling in hysterectomy specimens from women with endometrial cancer*. Journal of clinical pathology, 2008. 61(5): p. 621-622.
97. Mavromatis, I.D., et al., *Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2012. 91(7): p. 779-793.
98. Fanning, J., Y. Tsukada, and M.S. Piver, *Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma*. Gynecologic oncology, 1990. 37(1): p. 47-50.
99. Mariani, A., S.C. Dowdy, and K.C. Podratz, *New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 105(2): p. 110-111.
100. May, K., et al., *Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. 1.

101. Uccella, S., et al., *Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2009. 101(12): p. 897-898.
102. Mourits, M.J., et al., *Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial*. The Lancet Oncology, 2010. 11(8): p. 763-771.
103. Walker, J.L., et al., *Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(32): p. 5331-5336.
104. Mariani, A., et al., *Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?* American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 182(6): p. 1506-1519.
105. Quinlivan, J.A., R.W. Petersen, and J.L. Nicklin, *Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2001. 108(8): p. 798-803.
106. Shim, J.U., et al., *Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 166(5): p. 1335-1338.
107. Frumovitz, M., et al., *Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer*. Journal of the American College of Surgeons, 2004. 199(3): p. 388-393.
108. Soliman, P.T., et al., *Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists*. Gynecologic oncology, 2010. 119(2): p. 291-294.
109. Cowan, B.D. and J.C. Morrison, *Management of abnormal genital bleeding in girls and women*. New England Journal of Medicine, 1991. 324(24): p. 1710-1715.
110. Candiani, G., C. Mangioni, and M. Marzi, *Surgery in endometrial cancer: Age, route, and operability rate in 854 Stage I and II fresh consecutive cases: 1955–1976*. Gynecologic oncology, 1978. 6(4): p. 363-372.
111. Homesley, H.D., et al., *Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(5): p. 1225-1230.

112. DelMaschio, A., et al., *Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging*. AJR. American journal of roentgenology, 1993. 160(3): p. 533-538.
113. Szabo, I., et al., *Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal ultrasonography*. Orvosi hetilap, 1997. 138(21): p. 1323-1327.
114. Köse, G., N. Aka, and M. Api, *Preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography*. Gynecologic and obstetric investigation, 2003. 56(2): p. 70-76.
115. Fishman, A., et al., *The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease*. European journal of gynaecological oncology, 2000. 21(2): p. 128-130.
116. Pineda, L., et al., *Agreement between preoperative transvaginal ultrasound and intraoperative macroscopic examination for assessing myometrial infiltration in low-risk endometrioid carcinoma*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016. 47(3): p. 369-373.
117. Alcazar, J.L., et al., *Intraoperative gross examination and intraoperative frozen section in patients with endometrial cancer for detecting deep myometrial invasion: a systematic review and meta-analysis*. International Journal of Gynecological Cancer, 2016. 26(2): p. 407-415.
118. Egle, D., et al., *Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 2008. 110(3): p. 286-292.
119. Sanjuan, A., et al., *Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging and frozen section*. International Journal of Gynecological Cancer, 2006. 16(1): p. 385-390.
120. Hricak, H., et al., *MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study*. Radiology, 1991. 179(3): p. 829-832.
121. Scoutt, L.M., et al., *Clinical stage I endometrial carcinoma: pitfalls in preoperative assessment with MR imaging. Work in progress*. Radiology, 1995. 194(2): p. 567-572.
122. Lien, H., et al., *Cancer of the endometrium: value of MR imaging in determining depth of invasion into the myometrium*. AJR. American journal of roentgenology, 1991. 157(6): p. 1221-1223.

