

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE KARSİNOMUNDA NÜKLEUS BOYUTUNUN
KARŞILAŞTIRMALI MORFOMETRİK ANALİZİ

DR. AYŞE NUR UĞUR KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE KARSİNOMUNDA NÜKLEUS BOYUTUNUN
KARŞILAŞTIRMALI MORFOMETRİK ANALİZİ

DR. AYŞE NUR UĞUR KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
YARD. DOÇ. DR. SİDDİKA FINDIK

KONYA-2017

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren değerli hocalarım Prof Dr. Osman Yılmaz, Prof Dr Salim Güngör, Prof Dr Lema Tavlı, Prof Dr Mustafa Cihat Avunduk, Doç Dr.Hasan Esen, Yard. Doç.Dr. Sıddıka Fındık ve Yard. Doç.Dr. Pembe Oltulu' ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım sayın hocam Yard. Doç.Dr. Sıddıka Fındık'a ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmamı istatistiksel olarak değerlendiren Yard. Doç. Dr. Mehmet Uyar'a teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim süresince birlikte görev yaptığımız asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimize, bölüm sekreterlerimize ve personelimize teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tezimin hazırlanmasında da bana destek olan aileme özellikle de sevgili eşim Dr.Necmi Kılınç'a çok teşekkür ederim.

Dr.Ayşe Nur Uğur Kılınç
2017,Konya

ÖZET

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE KARSİNOMUNDA NÜKLEUS BOYUTUNUN KARŞILAŞTIRMALI MORFOMETRİK ANALİZİ

Ülkemizde ve tüm dünyada sıklığı giderek artmakta olan endometrial karsinomların öncül lezyonları endometrial hiperplazilerdir. Histopatolojik özellikleri tanımlanmış olmasına rağmen kriterlerin objektif olmaması ve immünohistokimyasal tekniklerin sınırlı olması hiperplazi olgularında gözlemciler arasında uyumsuzluk ortaya çıkarmaktadır.

Çalışmamızda atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi ile atipili hiperplazi ve Grade-I karsinomlarda gland epitel hücrelerinde en kısa nükleus çapı ölçülerek tanıya yardımcı olabilecek farklılık ve oran bulmayı amaçladık. Çalışmamıza; küretaj ve histerektomi materyallerinde proliferatif endometrium, endometrial hiperplazi ve adenokarsinom tanısı almış 100 vaka dahil edildi. Her bir olguda 50 adet gland epitel hücresi nükleuslarının en kısa çapı görüntü analiz programı ile (BAB Bs200Pro Image Analysis Software) manuel olarak ölçüldü. Her olgu için en kısa nükleus çapı ortalaması değişkeni hesaplandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak incelendi.

Anahtar Kelimeler: Proliferatif endometrium, Endometrial hiperplazi, endometrial karsinom, nükleus çapı, morfometrik analiz

SUMMARY

COMPARATIVE MORPHOMETRIC ANALYSIS OF NUCLEUS SIZE IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CARCINOMA

Endometrial hyperplasia is the predominant lesion of endometrial carcinomas, which is increasingly prevalent in our country and all over the world. Although the histopathologic features are defined, the lack of objective criteria and limited immunohistochemical techniques reveal incompatibility between the observers in hyperplasia cases.

In our study, we aimed to find the difference and the ratio that can help the diagnosis by measuring atypical and atypical endometrial hyperplasia and atypical hyperplasia and the shortest nucleus diameter in gland epithelial cells in Grade-I carcinomas. In our work; Curettage and hysterectomy materials included 100 cases with proliferative endometrium, endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. In each case, 50 gland epithelial cell nuclei were manually quantified with the diameter-of-the-lens image analysis program (BAB Bs200Pro Image Analysis Software). The shortest nucleus diameter averaged variance was calculated for each case. The results obtained were analyzed statistically

Keywords: Proliferative endometrium, Endometrial hyperplasia, Endometrial carcinoma, Nucleus diameter, Morphometric analysis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Uterus.....	4
2.1.1.Uterus embriyolojisi.....	4
2.1.1.1Genital Duktusların Gelişimi.....	4
2.1.1.2 Dişi Genital Duktus ve Bezlerin Gelişimi.....	4
2.1.2.Uterus Anatomisi.....	6
2.1.3.Uterus Histolojisi.....	8
2.1.4.Normal Endometrium Morfoloji ve Fizyolojisi.....	9
2.2.Prekanseröz Endometrial Lezyonlar.....	11
2.2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.2.2. Risk Faktörleri.....	12
2.2.3. Klinik ve Makroskopik Bulgular.....	12
2.2.4. Histopatolojik Tanım ve Sınıflandırma.....	13
2.2.5.Prognoz ve Prediktif Faktörler.....	23
2.3.Endometrium Karsinomları.....	23
2.3.1.Epidemiyoloji.....	24
2.3.2. Risk Faktörleri ve Klinik.....	24
2.3.3.Histopatolojik Tanım, Sınıflandırma ve Derecelendirme.....	28
2.3.4.Koruyucu faktörler.....	29
2.3.5. Prognostik Faktörler.....	30
2.3.6.Evreleme.....	31
2.4.Tedavi.....	32

2.5.Morfometrik Analiz.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Olgu Seçimi.....	37
3.2.Histomorfolojik değerlendirme.....	37
3.3. Verilerin Analizi.....	37
4.BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
7.KAYNAKLAR	48



TABLÖLAR

Tablo 1: Endometrial Hiperplaziler İçin Önerilen Farklı Sınıflama Sistemleri.....	14
Tablo 2: EİN Sınıflamasında Kullanılan Subjektif Kriterler.....	16
Tablo 3: Yeni Endometrial Hiperplazi WHO Klasifikasyonu (2014).....	22
Tablo 4: Uluslararası Kanser Ajansı (IARC)Taraından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı (Ferlay ve ark.,2012).....	24
Tablo 5. Tip 1 endometrium kanseri için risk faktörleri.....	25
Tablo 6: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Endometrial Karsinom Sınıflaması(2014).....	30
Tablo 7: Endometrium Kanserinde Kullanılan 2009 FIGO Cerrahi Evrelemesi.....	31
Tablo 8. Baak ve ark.'ın Çalışmasında Kullandığı Steorolojik ve Nükleer Parametreler.....	36
Tablo 9. Morfometrik ölçüm sonucu elde edilen niteliksel veriler.....	40
Tablo 10. Morfometrik ölçüm sonrası elde edilen oranlar.....	41

RESİMLER

Resim 1: :A)Düzensiz proliferatif endometrium (tubal metaplazi ve kistik genişlemiş glandlar gibi östrojen maruziyeti bulguları) B) Atipisiz endometrial hiperplazi (daha uzun süre östrojen maruziyetine bağlı stromal kırılma, mikroinfarkt ve fibrin trombüslerini içeren) (Fletcher ve Christopher, 2013).....	17
Resim 2: Reaktif değişiklikler (nükleer polarite kaybı ve epitelyum istiflenmesi içeren EİN'İ taklit eden benign durum) (Mutter, 2014).....	17
Resim 3: 5 farklı hastada EİN(+) içeren glandlar ile normal glandların(0) kıyaslanması.....	19
Resim 4: EİN alanındaPAX 2 VE PTEN kaybı (Mutter, 2014).....	19
Resim 5: EİN Tubal(A), Eozinofilik (B), Mikropapiller (C), Müsinöz metaplazi (D) ile birlikte (Mutter ve ark., 2000).....	20
Resim 6: İyi diferansiye adenokarsinom EİN'den kribriform yapılar(A), labirent benzeri glandüler görünüm (B), villoglandüler mimari yapı (C), solid epitelyum (D) veya myoinvazyonun görülmesi ile ayrılır.	21
Resim 7: Proliferatif endometrium'a ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A).....	38
Resim 8: Atipisiz hiperplazi'ye ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A).....	38
Resim 9: Atipili hiperplazi (EİN)'e ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A).....	38
Resim 10: Adenokarsinom (grade 1)'e ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A)	38

ŞEKİLLER

Şekil 1:Uterus Embriyolojisinin şematik anlatımı.....	5
Şekil 2: Uterusun anatomisi.....	7
Şekil 3: Uterusun histolojisi.....	9
Şekil 4:Uterus fizyolojisi.....	11
Şekil 5: D skoru hesaplama formülü.....	13
Şekil. 6: D Skoru progresyon eğrisi (Baak,1988)	34
Şekil 7: Nükleus Çapı Değerleri.....	42



SİMGELER VE KISALTMALAR

AH: Atipili hiperplazi
ASTEC/EN
BRCA: Breast Cancer Suspectibility
BSO: Bilateral Salpingo-Ooforektomi
D Skoru: Diskriminitif skor
DNA: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EİN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
FİGO: International Federation of Obstetrics and Gynecology
GOG: Gynecologic Oncology Group
NKÇ: Nukleus Kısa Çapları
NKÇO: Nukleus kısa çap ortalaması
OSD: Outer surface density of glands
PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu, 10. Kromozomda
SDSNA: Standart Deviation Of Shortest Nuclear Axis
SPSS: Statistical Package For The Social Sciences
SS: Standart Sapma
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VPS: Volume percentage stroma
WHO: World Health Organisation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, 2008 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü en sık rastlanan kanser olup kansere bağlı ölümlerin en sık sekizinci nedenidir.

1970'lerin başında hormon replasman tedavisinin kullanımı ile görülme sıklığında belirgin artış görülen endometrium kanseri 1980'li yıllarda önceki yıllardaki görülme sıklığı seviyesine gerilemiştir. 1980'li yılların ortalarından itibaren yaşam süresinin uzaması, postmenapozal östrojen replasman tedavisinin uygulanması, düzenli muayene alışkanlığının oluşması, erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve serviks kanserinin tarama programları ile erken tanısının yapılabilmesi gibi nedenlerle endometrium kanseri insidansı giderek artmaktadır. Bir kadının yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma oranı % 2–3 olarak bilinmektedir (Siegel ve ark.,2012).

Endometrium kanseri insidansı ülkeler arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Avrupa, Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere, Avustralya ve Amerika'da yüksek; Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika'da düşük insidansa sahiptir (Parkin ve ark.,1997). Endometrium kanseri Amerika'da yaşayan Asyalı ve Afrikalılarda kendi ırklarına göre daha fazladır. Bu coğrafi ve ırksal farklılık endometrium kanser gelişimini etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır.

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Bunun yanında histopatolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon durumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hastanın yaşı, uterin dışı yayılımın klinik ve cerrahi bulguları, hormon reseptör durumu, DNA ploidi de prognoz üzerine etkili faktörlerdir (Ayhan ve ark., 1996).

Endometrium kanserinin iki patogenetik tipi vardır. Tip I karsinomlar (olguların %75- 85'ni oluşturur) hiperöstrojenizm zemininde endometrial hiperplazi yoluyla gelişen karsinomlardır. Bu grup hastalar daha genç yaşadadır ve daha iyi prognozludur. Endometroid ve müsinöz karsinomlar tip I olarak kabul edilirler (Bokhman, 1983; Azueta ve ark., 2010). Tip II karsinomlar ise östrojenden bağımsız olarak atrofik endometrium zemininden gelişirler. Bu grup hastalar daha yaşlıdır ve hastaların prognozları daha kötüdür (Ayhan ve ark., 2009).Bokhman 1983). Seröz ve şeffaf hücreli karsinomlar tip II karsinomlardır (Bokhman 1983, Azueta ve ark., 2010).

Endometrioid tip endometrial adenokarsinomlar, endometrial adenokarsinomların %80'ini oluşturan en sık görülen karsinom tipidir (Clement ve Young,2002). Öncül lezyonlardan karsinom sürecine ilerleyiş; onkogen aktivasyonu ve tümör supresör gen inaktivasyonu gibi çok basamaklı bir yol izlemektedir.

Endometrial hiperplazi; Tip I endometrium kanserinin prekanseröz lezyonudur ve endometriyal kanser ile benzer risk faktörlerine sahiptir. Hiperplaziden kansere ilerleyiş riskini gösteren en önemli faktör hiperplazide atipinin varlığıdır (Kurman ve ark.,1985).Endometrium kanserinin prekürsör lezyonları olmaları ve kanserle eş zamanlı bulunabilmeleri nedeniyle hiperplazilere tanı konulabilmesinin ve uygun tedavi planlanmasının optimal duruma getirilebilmesi için günümüze kadar hiperplaziler için farklı sınıflandırmalar oluşturulmuştur.1985'te Kurman ve Norris endometrial hiperplazileri yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks olarak, sitolojik ve nükleer atipi içermelerine göre ise atipisiz ve atipili olarak sınıflandırmışlardır (Kurman RJ ve ark., 1985). Bu sınıflandırma 1994 yılında World Health Organisation (WHO) tarafından kabul görerek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Ancak WHO 94 sınıflamasında tanı kriterlerinin subjektif olması ve bu nedenle de tanının tekrarlanabilirliğinin ve tanımlar arasındaki uyumun düşük olmasından dolayı yeni sınıflamaya ihtiyaç duyulmuş ve Endometrial Collaborative Group tarafından 2000'li yılların başlarında Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) sınıflaması tarif edilmiştir (Zaino ve ark., 2006). Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılında son 2 sınıflama sistemini de birleştirmiş ve tablo 3 de gösterilen sınıflama sistemini oluşturmuştur.

Endometrial hiperplazide atipi tanısı histomorfolojik olarak konulmaktadır. Nükleer atipi; nükleusda genişleme, pleomorfizm, yuvarlaklaşma, polarite kaybı ve nükleol belirginliği değerlendirilir(Kurman ve ark.,1985). Fakat sitolojik atipi kriterlerinin gözlemciler arası değişkenlik göstermesi, kesit ve fiksasyon kusurları, fragmentasyonun endometrial glandları stromadan ayıracak kadar fazla olması, artefaktlar, endoservikal doku kontaminasyonları gibi etkenlere bağlı olarak tanı gücü oluşmaktadır. Bu durum basit hiperplazi, atipili hiperplazi ve karsinom ayırıcı tanısında güçlük yaratabilmektedir. Bu amaçla günümüzde birçok immunohistokimyasal çalışma yapılmaktadır. BaştaPTEN olmak üzere Mtor, beta catenin, Bcl-2, Cyclin E, Histone 3, Survivin, ck 5/6, Cox 2 gibi pek çok immünhistokimyasal marker ile yapılan çalışmalarda nispeten anlamlı sonuçlara ulaşılmışsa da hiç birisi rutin kullanımda istenilen oranda tanıya yardımcı olmamıştır (Steinbakk, 2011). Bu immünhistokimyasal belirteçler pratik olmamakla birlikte laboratuvar imkânlarının yetersiz olduğu hastanelerde uygulanamamakta ve ek bütçe gerektirmektedir. Uygulanabilen laboratuvarlarda ise geçerlilik

ve güvenilirlik sorunu yaşanabilmektedir. Bu nedenle atipisiz ve atipili endometrial hiperplazi ya da atipili hiperplazi ve Grade I karsinom ayırıcı tanısında morfolojik değerlendirme hala geçerliliğini korumaktadır.

Yaptığımız çalışmada proliferatif endometrium, endometrial hiperplazi ve adenokarsinom grade 1 tanısı almış vakalarda morfometrik ölçüm yaparak nicel değerler ve tanıya yardımcı olabilecek bir oran bulmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Uterus

2.1.1.Embriyoloji

Genital Duktusların Gelişimi

Dişi ve erkek embriyoların her ikisi de çift genital duktusa sahiptir. Mezonefrik duktus (wolffian duktusu)erkek üreme sistemi gelişiminde, paramezonefrik duktus (mullerian duktus) ise dişi üreme sisteminin gelişiminde rol almaktadır.5-6.haftalarda genital duktusların her iki çifti de bulunur (Moore ve Persaud,2002).

Paramezonefrik duktuslar gonadların ve mezonefrik duktusun lateralinden gelişirler.

Dişi üreme sisteminin gelişiminde de esas role sahiptirler. Bu duktuslar mezonefrozlardan lateral kısımlarında, mezotelin longitudinal invajinasyonlarının kenarlarının birbirleriyle kaynaşmasıyla meydana gelirler.

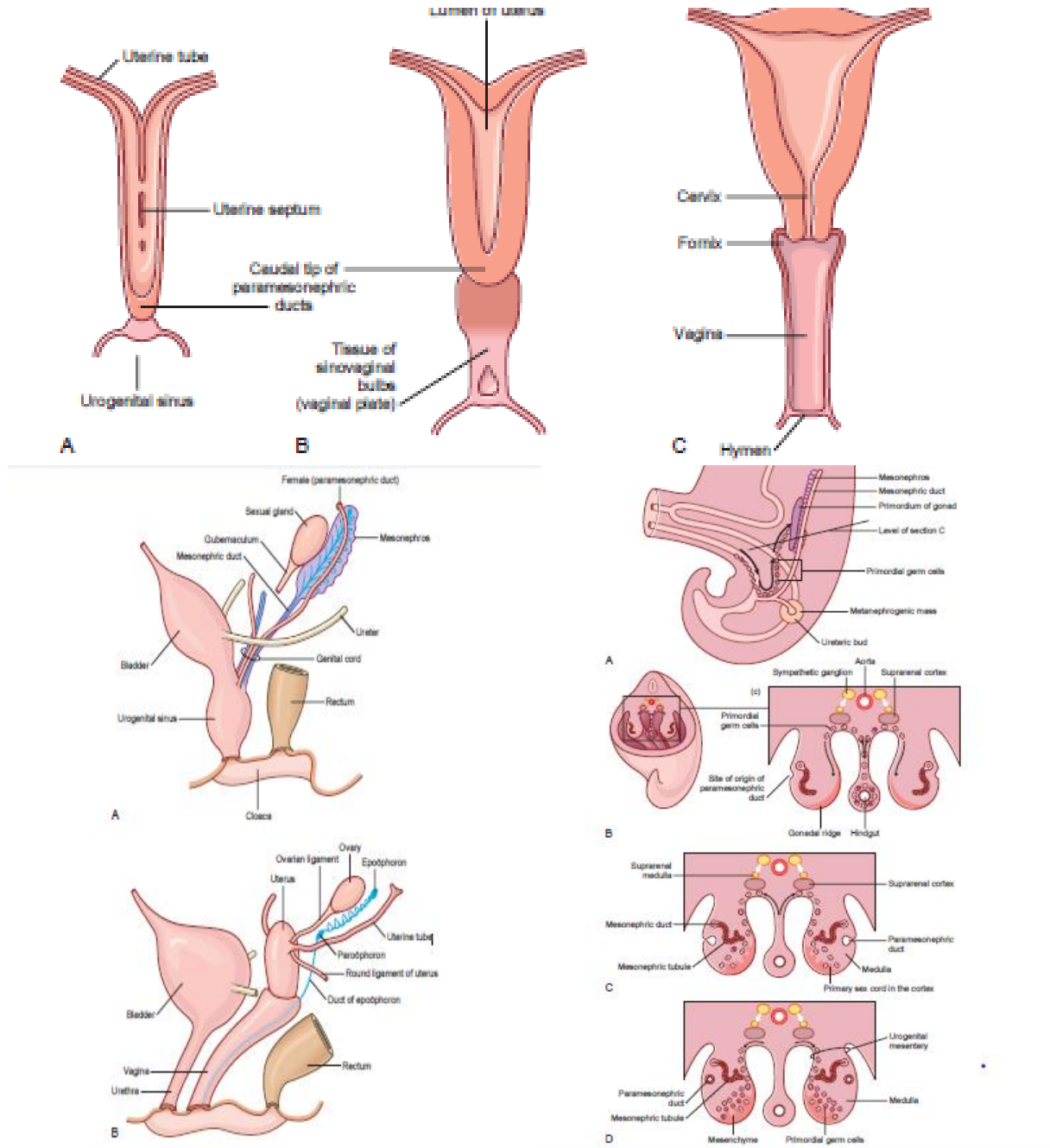
Paramezonefrik duktusların kranial uçları huni şeklindedir ve periton boşluğuna açılırlar. Embriyonun son evredeki pelvik bölgesine ulaşana kadar mezonefrik duktuslara paralel olarak kaudale doğru birlikte uzanım gösterirler. Pelvik bölgeye ulaştıkları zaman 8.haftada mezonefrik duktusları ventralde çaprazlayıp orta hatta birbirleriyle birleşip kaynaşır. Sonuç olarak Y şeklindeki uterovajinal primordiumu meydana getirirler.Ürogenital sinüsün dorsal duvarının içine uzanan bu tübüler yapı burada bir kabarıklık oluşturur.9. haftada oluşan bu kabarıklığa (yükseltiye)'sinüs (müllerian)tüberkül adı verilir(Gray ve ark.,1973;Jones SW ve ark., 1981).

Dişi Genital Duktus Ve Bezlerin Gelişimi

Dişi embriyolarında testosteron olmadığı için mezonefrik kanallar geriler. Müllerian inhibitör madde (MIS) yokluğundan dolayı da paramezonefrik duktuslar gelişir. Duktusların kaudalde birleşmesiyle oluşan uterovajinal primordium adından da anlaşılacağı gibi uterus ve vajina (vajinanın superior kısmı) 'yı oluşturur (Moore ve Persaud, 2002).

Endometrial stroma ve myometrium, komşu splenik mezenşimden gelişmektedir. Paramezonefrik duktusların birleşmesi (füzyonu) ile aynı anda iki peritoneal kalıntı da birleşir. Bu şekilde sağ ve sol kalın (broad) ligamentler meydana gelir. Uterus uzunluğu boyunca lateralde, kalın (broad) ligamentlerin arasında mezenşim proliferer olur ve farklılaşarak düz kas ve gevşek bağ dokusundan meydana gelen perimetriumu oluşturur.(Moore ve Persaud,2002) Bir hafta sonra yaklaşık 10. Haftada endometriumda

glandlar oluşmaya başlar. Doğuma kadar endometrium ve myometrium gelişmeyi sürdürür. Doğumda anneden kaynaklanan hormonal etkiyle sekretuar veya proliferatif aktivite gösterebilse de yaklaşık bir ay sonra bu aktivite sona erer ve puberteye kadar atrofik olarak kalır (Kayalı ve ark., 1992; Atasii ve ark., 1996).



Şekil 1: Uterus Embriyolojisinin şematik anlatımı

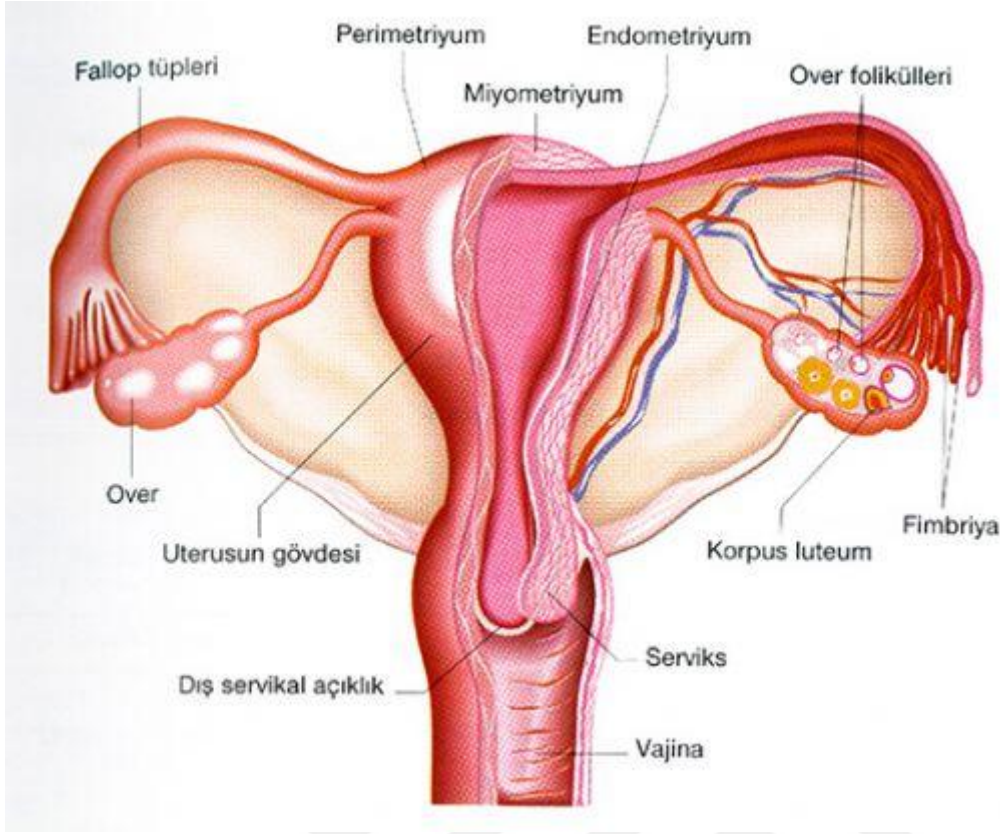
2.1.2. Anatomi

Uterus, pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında yer alan ve çoğunluğu kas dokusundan oluşan bir iç genital organıdır (Ronnett ve ark.,2002). Uterusun boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Yetişkin, doğum yapmamış genç kadınlarda boyutları 8x5x2.5 cm, ağırlığı 40–50 gr kadardır. Uterus, yapı ve fonksiyon bakımından korpus uteri ve serviks uteri olmak üzere iki bölümde incelenir. Bu iki bölüm arasında isthmus uteri adı verilen bölüm yer alır.

Korpus uteri, uterusun esas parçası olup tuba uterinallerin uterusu açıldıkları seviyeden isthmusa kadar uzanır. Isthmus 0,5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun 1/3 alt parçasını oluşturan 2 cm uzunluğundaki bölümdür. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis servicis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis servicis olarak iki bölüme ayrılır (Gray, 1973).

Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinaller aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkma ile mesaneyle, arkada ise rektouterin çıkma (Douglas çıkma) ile rektum ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum uteri (Broad ligamanı), uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşudur. Uterusu başlıca, levator ani kası ve pelvik fasyanın kalınlaşmasından oluşan üç önemli bağ taşır. Levator ani kası; pelvis döşemesinin en büyük ve en önemli kasıdır. Bu kas pelvis döşemesinin üzerindeki fasya diafragmatis superior ile birlikte pelvis organlarını taşır. Ligamentum latum uteri, uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur; uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak paryetal periton ile devam eder. Ligamentum latum uterinin uterusu yakın olan bölümüne mesometrium, tuba uterinaya yakın olan bölümüne mesosalpinks ve ovaryuma yakın olan bölümüne mesoovaryum denilir. Ligamentum latum uterinin tabanında uterin arter, üreteri çaprazlar. Ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında bulunan bağ dokusuna parametrium adı verilir.

Ligamentum transversus servicis (Ligamentum kardinale-Mackenrodt bağı); serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın parçasıdır ve fibromusküler dokudan yoğundur. Ligamentum sakrouterina; serviks uteri ve vajinanın üst kısmından başlayan ve sakrum alt ucunda sonlanan bağıdır.



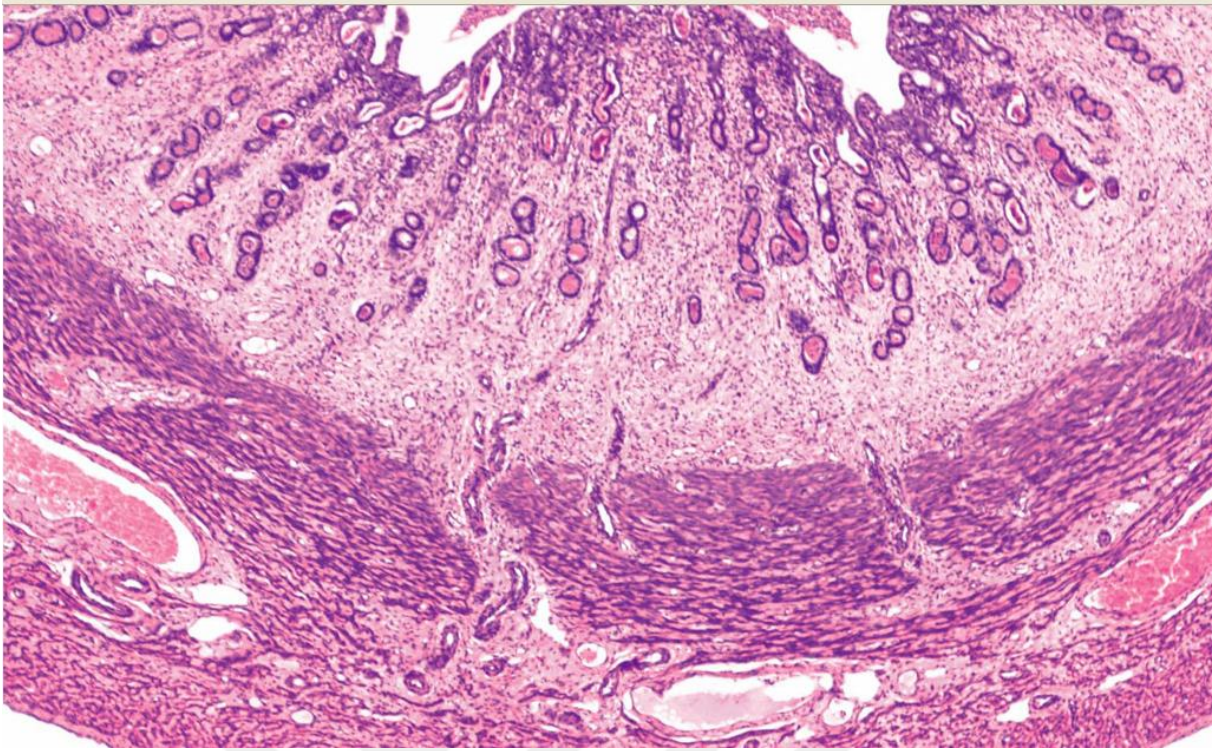
Şekil 2:Uterus Anatomisi(<http://www.anatomi.gen.tr/images/Kadin-Ureme-Sistemi-Anatomisi-98.jpg>)

Ligamentum puboservikale, pubik kemiklerin arka yüzünü serviks uteriye bağlayan sağlı sollu şerit şeklinde iki bağıdır. Ligamentum rotundum (teres uteri, Round ligamenti), embriyolojik hayattaki gubernakulum artığı olan bir bağıdır; uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun ve mons pubisin cilt altı dokusunda sonlanır.

Uterus iki taraflı internal iliyak arterlerin dalı olan uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliyak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovaryan arter boyunca paraaortik lenfatiklere, korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliyak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları; ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek yüzeysel inguinal lenf nodüllerine dökülür. Serviks uterin lenf damarları da internal iliyak ve sakral lenfnodüllerine dökülür. Uterusun sempatik lifleri Torakal 12 ve Lumbal 1. sinirden, parasempatik lifleri de Sakral 2, 3 ve 4. sinirden gelir (Gray, 1973).

2.1.3 Histoloji

Uterus 3 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar eksternal veya seröz, orta veya musküler ve internal veya muközdür. Seröz tabaka (tunika seroza) peritondan meydana gelmektedir, bu tabaka uterin fundusu ve uterusun tüm intestinal kısımlarını sarmaktadır. Gövde ve servikte sadece vezikal yüzeyi kaplamaktadır. Uterusun alt kısmında peritonun uterusu sıkı yapışıklığı yoktur, bu bölgede arada gevşek bağ dokusu ve büyük venler vardır. Musküler tabaka (tunika muskularis) uterusun büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Uterus gövdesinde ve fundusta kalınken uterin tüplerin girişlerinde incedir. Bu kas tabakası çizgisiz kas lifi demetlerinden, aradaki bağ dokudan, kan damarlarından, lenfatik damarlardan ve sinirlerden oluşmaktadır. Bu tabakalar 3 kattır: dış, orta ve iç. Dış ve orta tabakalar musküler tabakadan oluşurken, iç tabaka hipertrofiye musküler mukozadan oluşmaktadır. Gebelik boyunca kas dokusu daha da gelişmekte ve lifler çok büyümektedir. Peritonun altında bulunan eksternal tabaka vezikal ve intestinal yüzeylerin altında ince bir tabaka olarak izlenir. Bu tabakada lifler fundusu transvers olarak geçerler ve uterin tüplere, “broad” ligamente ve “round” ligamente devam ederler. Bazı lifler ise arkada serviksin sakrouterin ligamentine doğru ilerler. Uterusun orta tabakasındaki liflerde düzen yoktur, longitudinal, oblik ve transvers olarak yayılırlar. Bu tabakada diğer tabakalara göre daha çok kan damarı bulunmaktadır. İnternal veya derin tabakada sirküler lifler uterin tüplerinin girişlerini oluşturacak yapıyı oluştururlar; tabanları uterus gövdesinin ortasında birleşirler. Muköz tabaka (tunika mukoza) düz ve alttaki dokuya sıkıca yapışır. Bu tabaka uterin tüplerin uçlarına doğru devamlılık göstermektedir. Uterus gövdesinde muköz membran düz, yumuşak ve soluk kırmızıdır, kolumnar silialı epitel içerir ve bir lensle bakıldığı zaman orifislerde çok sayıda tübüler foliküller içerdiği izlenir. Bu bölgedeki muköz membranlar diğer muköz membranlardan farklılık göstermektedir. Burada büyük lenfatik damarlar ve çok sayıda hücre içeren bağ dokusu bulunmaktadır. Ayrıca tüp benzeri uterin glandlar, silialı kolumnar epitel bulunmaktadır. Doğurganlık durumuna göre büyüklük ve sayıları çok değişmektedir. Servikte muköz membran uterin kavitesindekinden farklıdır (Janes, 2003; Gray, 2008).



Şekil 3: Uterus Histolojisi (http://medcell.med.yale.edu/histology/female_reproductive_system_lab/uterus.php)

2.1.4. Normal Endometrium Morfolojisi ve Fizyolojisi

Normal endometrium; premenarşial, perimenarşial, reproduktif dönem, perimenopozal dönem ve postmenopozal dönemde, hipotalamo-pituiter-ovarian aksın etkisinde değişiklikler gösterir. Reprodüktif dönemde, progesteron ve östrojenin siklik salınımı nedeniyle menstrüel döngü oluşur. Menstrüel siklus 28 gündür. Ondördüncü günde ovulasyon meydana gelir (Ronnett ve ark., 2011; Michael ve ark., 2002).

Ovulasyondan sonra progesteronun etkisiyle sekretuar dönem (luteal faz), östrojenin etkisiyle de proliferatif (folliküler veya preovulator) dönemle devam eder.

Proliferatif fazın uzunluğu değişken olmakla birlikte histolojik olarak günden güne değişiklik göstermez. Ancak sekretuar faz günlere göre farklı morfolojilerle izlenir. Noyes ve arkadaşları sekretuar faz boyunca endometriumda meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirerek ‘endometrial günlemeyi’ tanımlamışlardır (Noyes ve ark., 1975).

Menstruasyon

Siklus menstruasyonla başlar. Endometriumun yüzeysel-fonksiyonel tabakasının dökülmesiyle gerçekleşir. Endometriumun hızla dejenerasyonu sırasında önce stromal kanama ve artmış

lökosit infiltrasyonu izlenir. Sonrasında ise fonksiyonel tabaka büzülür. Damar içlerinde ve stromada fibrin trombüsleri görülür. Stroma ayrıştığı için bezler rastgele dağılmıştır ancak birbirine yakın yerleşimlidir. Menstruel kanama bazal tabakadaki bazal arterler ve myometriumdaki arkuat arterlerdeki vazokonstriksiyon ile kontrol altına alınır (Mazur ve Kurman, 2004).

Proliferatif Faz

Proliferatif fazda ovulasyona kadar glandüler, stromal ve vasküler yapılarda büyüme görülür. Endometrium kalınlığı 4-5 mm'e ulaşır. Erken, orta ve geç olmak üzere üçe ayrılır. Endometrial glandlar uniform, transvers kesitte tubüler, orta ve geç proliferatif fazda geniş, dilate ve kıvrımlı bezlere dönüşür. Glandlarda ve stromada mitotik figürler kolayca seçilebilir. Glandüler epitel psödostratifiye- yüksek kolumnar hücrelerle döşelidir. Hücreler bazofilik sitoplazmalı, veziküle, oval ve yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollüdür. Nükleer değişiklikler endometrial hücrelerin nükleuslarında olan östrojen reseptörleriyle ilişkili olarak ultrastrüktürel değişikliklere bağlı meydana gelir. Endometrial stroma ise sellüler görünümde olup, küçük, oval, hiperkromatik nükleuslu ve sınırları belirsiz hücrelerden oluşmaktadır. Küçük spiral arter ve kalın duvarlı venüller bulunur. Geç proliferatif fazda subnükleer vakuoller gözlenir. Yüzey epitelinde silyalı hücreler görülebilir. Bu normal proliferatif fazda görülen değişikliklerdir. Silya ve ya tubal metaplazi olarak adlandırılmaz. Proliferatif fazın en belirleyici özelliği mitotik aktif gland ve stroma ile nükleuslarda psödostratifikasyondur (Ronnett BM ve ark., 2011; Mazur ve Kurman,2004).

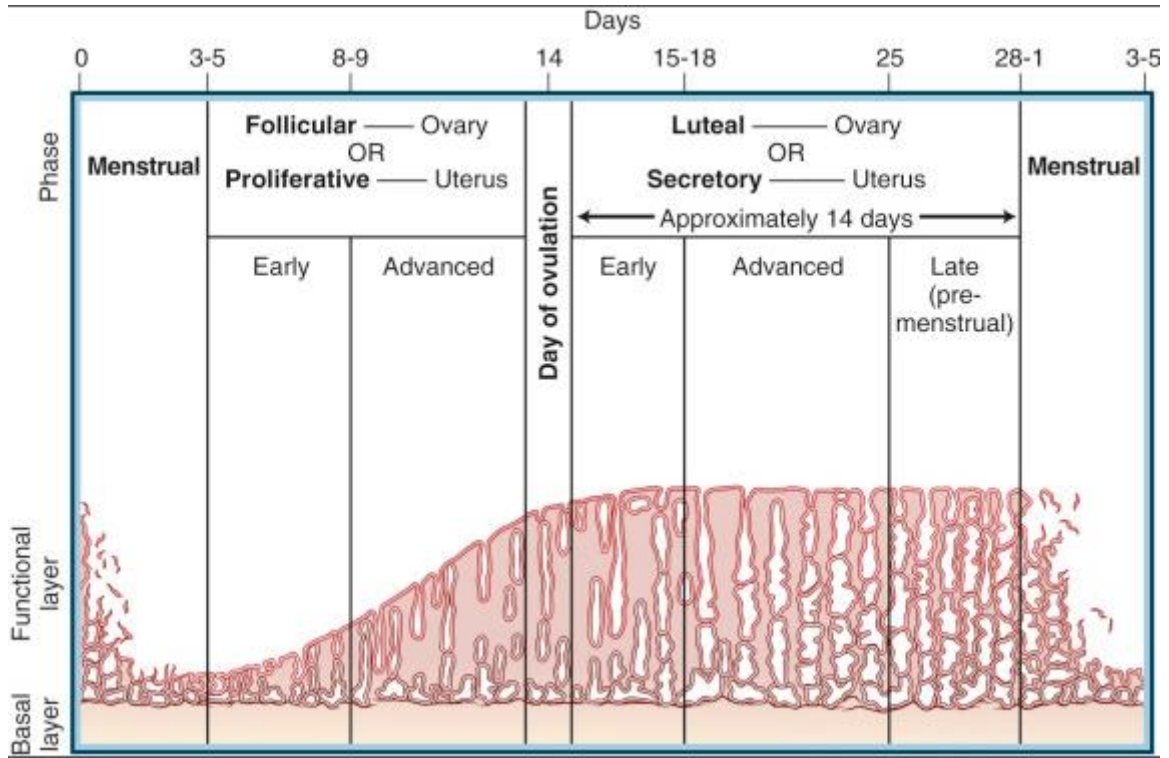
Ovulasyon:

Endometrial proliferasyon sona erer ve overdeki korpus luteum tarafından üretilen progesteron etkisine cevap olarak differansiasyon başlar.

Sekretuar Faz

Sekretuar fazdaki morfolojik değişiklikler ovulasyondan 36 ve 48 saat sonra başlar. Siklusun 15 ve 16. gününe gelen bu dönemde geç proliferatif fazda görülen subnükleer vakuolizasyon ve kıvrıntılı glandlar görülür. Glandların en az %50'sinde vakuolizasyon olması ovulasyonun göstergelerinden biridir. On yedinci ve 18. günde subnükleer vakuolizasyon maksimum düzeyde olup, nükleuslar glandların bazalinde yerleşir ve bazal membrana perpendiküler dizilim gösterirler. Ondokuzuncu ve 20. günde stromal değişiklikler, glandüler değişikliklerden daha ön plana geçmeye başlar. Glandlardaki apokrin tipte sekresyon

glandüler lümene geçmeye başlar. Sekretuar eksudasyon 24 ve 25. günde daha belirgindir. Yirmi üç ile 28 günlerde predesidualizasyon görülür. Predesidual hücreler eozinofilik ve amfofilik sitoplazmalı, poligonal ve oval şekillidir. Yirmiüçüncü günden itibaren spiral arterioller belirginleşir. Yirmi altıncı ve 27. günde predesidual stromal hücrelerde mitoz mevcuttur. Granüler lenfosit görülebilir. Granüler lenfositler, geç sekretuar fazda görülen, immunhistokimyasal çalışmalarda da T lenfositlerdir (Ronnett BM ve ark.,2011; Mazur ve Kurman, 2004).



Şekil 4:Uterus Fizyolojisi (Bulun, Serdar E, 2016)

2.2.Prekanseröz Endometrial Lezyonlar

2.2.1 Epidemiyoloji

Endometrial hiperplaziler anormal uterin kanaması olan kadınlarda %1,5–15 oranında, tüm histerektomilerde ise %5'e varan oranlarda saptanmaktadır. Tanı anında hastalar en sık 50–54 yaş arasındadır. EİN ise tüm endometrial biyopsilerin %1,2 kadarında saptanır. Hastalar tanı anında ortalama 53 yaşındadır ve EİN tanısı endometrium kanseri tanısından ortalama 9 yıl önce konmaktadır(Semere ve ark., 2011).

2.2.2. Risk Faktörleri

Endometrial hiperplaziler ve EİN endojen veya eksojen östrojenik stimülasyona verilen proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Bu anlamda risk faktörleri tip 1 (östrojen bağımlı) endometrium kanseri gelişiminde rol oynayan faktörlere benzerdir. Buna göre en önemli risk faktörleri progesteronsuz postmenopozal östrojen tedavisi, tamoksifen kullanımı, nulliparite, polikistik over sendromu, gibi kronik anovulasyona neden olan klinik durumlar, obezite ve granuloza hücreli tümörler ve tekomalara gibi östrojen salgılayan tümörler ve diabetir(Tablo 1) (Brinton LA ve ark., 1992, Smith RA ve ark., 2001).

2.2.3. Klinik ve Makroskopik Bulgular

Atipisiz hiperplaziye sıklıkla normal siklusa sıra ile olan östrojen ve progesteron seviyelerinin düzensizleştiği perimenopozal dönemde rastlanılır.

Hormonal olarak uyarılan menopoz sonrası hastada değişiklikler menopozda ilerleyebilir veya de novo gelişebilir

Doğurganlık çağındaki bayanlarda ise düzensiz aralıklar ile uzamış ve çok miktarda kanama ile karakterizedir. Proliferasiyondan dolayı endometrial kitle arttığından dolayı kanama sıklaşır ve neredeyse devamlı hale gelir.

Klinik tablo premenopozal dönemde menoraji ve/veya metroraji, postmenopozal dönemde ise postmenopozal kanama şeklindedir.

Bu tür semptomlar varlığında endometrial patolojinin olup olmadığını kesin olarak değerlendirmek için endometrial örnekleme yapılmalıdır. Fakat değerlendirme aşamasında öykü, fizik muayene ve transvajinal ultrasonografi de önemlidir, bunlar hem risk faktörlerini ortaya koymada, hem de olası diğer anormal uterin kanama nedenlerini belirlemede yardımcı olmaktadır. Muayene; kanamanın uterus kökenli olduğunu teyit etmede ve genital sistemin vulva, vajen gibi diğer kısımlarından, üriner sistem veya gastrointestinal sistem gibi non-jinekolojik bölgelerden olmadığını saptamada son derece önemlidir. Bunun dışında özellikle postmenopozal dönemde olup obezite veya hormon tedavisi gibi bilinen bir östrojen kaynağı olmayan hastalarda östrojen salgılayan bir tümör olasılığı akılda tutulmalı ve bu yönden hasta araştırılmalıdır.

Endometrial hiperplazilerde makroskopik olarak endometrium kalınlığı 5 mm olup geç proliferatif faz görünümündedir, bazen polipoid veya kistik süngerimsi görünümde de olabilir. EİN de ise makroskopik görünüm değişikdir; endometrium kalınlığı 1 cm den fazla olup

fokal kalınlaşmalar ile polibe benzeyebilir. Lezyonların çoğu ayırt edici makroskopik özellik içermez (Rahimi ve ark., 2009).

2.2.4. Histopatolojik Tanım ve Sınıflandırma

Sınıflandırma

Atipisiz hiperplazi artmış gland dansitesi ve glandların şekil ve boyutlarında değişiklikler ile karakterli hormonla indüklenen pan-endometrial değişikliklerdir. Basit veya kompleks atipisiz hiperplazi, endometrial hiperplazi ve benign endometrial hiperplazi gibi pek çok sinonimleri vardır. Daha az östrojen maruziyetine bağlı değişiklikler olan düzensiz proliferasyon ve anovulatuvar endometrium ile ilişkilidir.

Atipsiz endometrial hiperplazi, atipisiz glandların düzensiz büyüklük ve şekilde fazlaca çoğalmasına eşlik eden proliferatif endometriuma göre gland stroma oranında artış ile karakterli durumdur.

AH(Atipili hiperplazi) /EİN ise bu bulgulara sitolojik atipinin eşlik etmesi ile oluşur.

Endometrium kanserinin prekürsör lezyonları olmaları ve kanserle eş zamanlı bulunabilmeleri nedeniyle hiperplazilere tanı konulabilmesinin ve uygun tedavi planlanmasının optimal duruma getirilebilmesi için günümüze kadar hiperplaziler için farklı sınıflandırmalar oluşturulmuştur. Sınıflamalarının tarihi incelendiğinde Camphell ve Barter (1961), Beutler (1963), Gusberg ve Kaplan (1963), Gore ve Hertig (1966), Vellios (1972), Hendrickson ve Kempson (1979) ve Tavassoli ve Kraus (1978) tarafından önerilen farklı sınıflama sistemleri ve tanımlamalar olduğu görülmektedir (Trimble CL ve ark., 2012). 1985'te Kurman ve Norris endometrial hiperplazileri yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks olarak, sitolojik ve nükleer atipi içermelerine göre ise atipisiz ve atipili olarak sınıflandırmışlardır (Kurman RJ ve ark., 1985). Bu sınıflandırma 1994 yılında WHO tarafından kabul görerek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır.

$$D \text{ skoru} = 0,6229 + (0,0439 \times VPS) - (3,9934 \times \ln(SDSNA)) - 0,1592 \times OUTSD$$

VPS(volume percentage stroma) ,SDSNA(Standart deviation of shortest nuclear axis),OUTSD(gland outer surface density)

Şekil 5: D skoru Hesaplama Formülü

Tablo 1. Endometrial hiperplaziler için önerilen farklı sınıflama sistemleri

Campbell ve Barter (1961)	Beutler ve ark. (1963)	Gusberg ve Kaplan (1963)	Gore ve Hertig (1966)	Vellios (1972)	Hendricks on ve Kempson (1979)	Tavassoli ve Kraus (1978)
Benign hiperplazi	Kistik proliferasyon	Hafif adenomatöz hiperplazi	Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Atipisiz hiperplazi	Kistik hiperplazi
Atipili hiperplazi tip 1	Glandüler hiperplazi	Orta derece adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Hafif atipili hiperplazi	
					Hafif atipili hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi
Atipili hiperplazi tip 2			Anaplazi		Atipili hiperplazi	
Atipili hiperplazi tip 3	Atipili epitel proliferasyonlu glandüler hiperplazi	Belirgin adenomatöz hiperplazi	Karsinoma in situ	Karsinoma in situ	Şiddetli atipili hiperplazi	Atipili hiperplazi

Bu sınıflama sistemi endometriumun glandüler ve stromal yapı paterni ve nükleer atipinin varlığı veya yokluğu olmak üzere iki özelliğe dayanır. Böylece endometrial hiperplazi dört gruba ayrılır: basit atipisiz endometrial hiperplazi, kompleks atipisiz endometrial hiperplazi, basit atipili endometrial hiperplazi ve kompleks atipili endometrial hiperplazi (Kurman ve ark., 1985). Ancak WHO 94 sınıflamasında tanı kriterlerinin subjektif olması ve bu nedenle de tanının tekrarlanabilirliğinin ve tanımlar arasındaki uyumun düşük olmasından dolayı yeni sınıflamaya ihtiyaç duyulmuş ve Endometrial Collaborative Group tarafından 2000’li yılların başlarında EİN sınıflaması tarif edilmiştir (Zaino ve ark., 2006). Bu sınıflama temelde endometrial karsinogenezle ilgili önemli mekanizmaları kullanarak tanı koymayı hedefler. Buna göre endometrial prekanseröz lezyonların ilk ortaya çıkması ile ilgili monoklonal bir model söz konusudur. Neoplastik sürecin başlangıcında endometriumda fokal olarak meydana gelen bir proliferasyon söz konusudur ve bu süreç en sonunda endometrial adenokarsinom oluşumu ile sonuçlanır. EİN konseptine göre monoklonalite klinik pratikte ortaya konulabilirse gerçek prekanseröz lezyonlar reaktif değişikliklerden ayırt edilebilir (Mutter ve ark., 2000; Jovanovic ve ark., 1996). Buna göre EİN sistemine göre EH’lerde farklı yaklaşım gerektiren 2 ayrı kategori vardır: anormal hormonal uyarıya diffüz yanıt veren normal poliklonal endometrium ve artmış adenokarsinom riski ile ilişkili olan ve fokal gelişen

monoklonal lezyon. Bunlardan ilki EH veya benign EH şeklinde adlandırılırken ikincisi EİN şeklinde adlandırılır (Mutter GL, 2000). Endometrial karsinogenez açısından önemli bir diğer mekanizma ise 10. kromozomda bulunan ve PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu, 10. kromozomda) olarak adlandırılan tümör supresör gen mutasyonudur.

Bu gen normalde östrojenden zengin mitotik ortamda en fazla eksprese olur ve hücre bölünmesinin kontrolünü sağlar. PTEN mutasyonu endometrioid tip endometrium kanserlerinde en sık görülen genetik değişikliktir ve karsinogenezde en erken aşama PTEN negatif endometrial glandların ortaya çıkmasıdır. Bu modele göre östrojen etkisiyle normal endometriumdan benign EH oluşur, PTEN mutasyonu varsa klonal genişleme ortaya çıkar ve EİN meydana gelir. EİN lezyonlarının 2/3'ünde PTEN mutasyonu vardır ve bu mutasyon gerçek premalign lezyonun bir belirtisi olarak kullanılabilir (Mutter GL ve ark., 2000-2001). EİN'in objektif tanısında moleküler testler kullanılarak monoklonalite ve PTEN mutasyonu belirlenir. Ayrıca bu tanıyı koyabilmek için endometrial dokunun yapısı ve glandlardaki hücrelerin özellikleri özel yazılım (Q Prodit system, Leica, Cambridge, UK) ve gelişmiş görüntü analiz algoritmaları kullanılarak değerlendirilir ve D skoru hesaplanır. Bu skor hesaplanırken glandların stromaya oranla ne kadar artmış oldukları ve dallanma dereceleri ile glandüler hücrelerdeki nükleer varyasyon kullanılır (Şekil 5). D skoru 1 veya üzerinde ise benign EH tanısı konurken bu skor 1'in altında ise EİN tanısı konur. D skoru klonalite analizi ile de paralel sonuçlar verir; buna göre D skoru 1'in altında ise lezyon büyük oranda monoklonaldır (Mutter GL ve ark 2000;Baak JP ve Mutter GL 2005;; Baak JP ve ark., 2001).

EİN tanısının ileride endometrium kanseri gelişimi riski ile önemli oranda korele olduğu saptanmıştır(Mutter GL, 2000, Hecht JL ve ark.,2005). Endometrial biyopsi örneklerinde kompüterize morfolometrik analiz kullanılarak hesaplanan D-skoru 1 veya altında saptanan hastalarda D-skoru 1'in üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında endometrium kanseri gelişme riski 45 kat artmıştır (Baak ve ark.,1988; Orbo A ve ark., 2000).

D-skoru ile WHO 94 sınıflamasının karşılaştırıldığı ve tanı sonrası hastaların en az 10 yıl izlendiği bir çalışmada D-skorunun kansere progresyonu belirleme açısından sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerinin sırasıyla %100, %78, %100 ve %58 olduğu, bunların WHO 94 sınıflama sistemi kullanıldığında ise %89, %60, %94 ve %44 olduğu gösterilmiştir. Buna göre kompüterize morfolometrik analiz kullanıldığında hastalardan endometrium kanserine progresyon açısından risk altında olanlar daha doğru bir şekilde saptanabilmektedir (Orbo A ve ark.,2000).

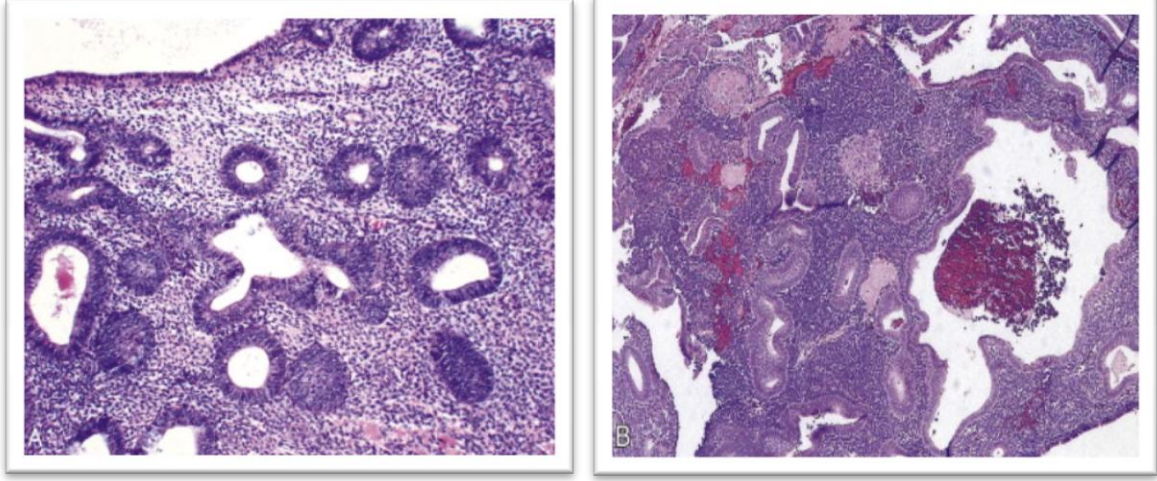
EİN'in objektif tanısı için kullanılması gereken testler pahalıdır, zahmetlidir ve uzun sürede sonuç verirler. Ayrıca her merkezde bu testler mevcut değildir. Bu nedenle rutin günlük pratikte kullanım için uygun değildirler. Bundan ötürü de EİN tanısını koyduracak subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Subjektif EİN tanısı koyabilmek için gland/stroma oranının 1'in üzerinde olması, glandların yoğunlaştığı alanla geri kalan endometrium arasında hücresel farklılık (sitolojik demarkasyon) olması (Resim 3), tek bir odakta maksimum lineer çapın 1 mm'nin üzerinde olması, proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, polipler ve onarım süreci,reaktif değişiklikler (Resim 2) gibi benzer lezyonların ekarte edilmesi ve kanser tanısının dışlanması şeklinde belirlenen 5 kriterin tamamının bulunması gereklidir (Mutter GL ve ark.,2007) (Tablo 2).

Bunları değerlendirmek için patoloğun konvansiyonel ışık mikroskobu ve hematoksilen-eozin boyalı preparatlar dışında özel ekipmana gereksinimi bulunmadığı için bu yaklaşım rutinde kolaylıkla uygulanabilir gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalar objektif veya subjektif kriterler kullanılarak ulaşılan EİN tanıları arasında yüksek derecede uyum olduğunu ortaya koymuştur (Hecht JLve ark., 2005).

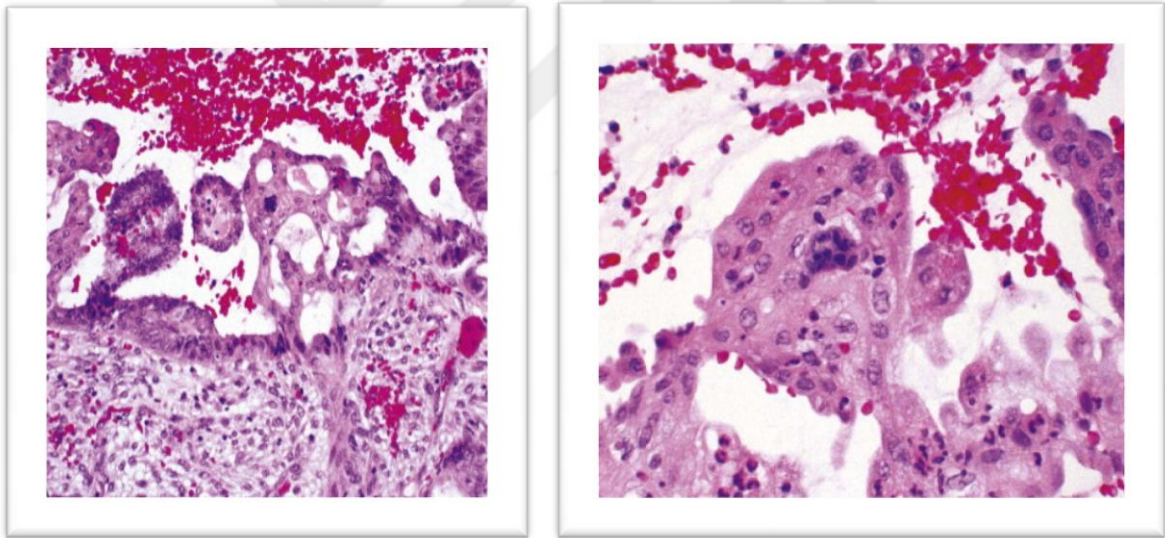
Tablo: 2 EİN Sınıflamasında Kullanılan Subjektif Kriterler

Sübjektif kriterler	
Kriter	Yorum
Yapı	Gland > stroma
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap > 1 mm
Taklit eden benign lezyonlar ekarte edilir	Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium polipler ve onarım süreci
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme, labirent benzeri büyüme paterni, villoglandüler patern

(Silverberg ve ark., 2003)



Resim 1:A)Düzensiz proliferatif endometrium (tubal metaplazi ve kistik genişlemiş glandlar gibi östrojen maruziyeti bulguları)B) Atipsiz endometrial hiperplazi (daha uzun süre östrojen maruziyetine bağlı stromal kırılma, mikroinfarkt ve fibrin trombüslerini içeren)
(Fletcher ve Christopher, 2013)



Resim 2:Reaktif değişiklikler (nükleer polarite kaybı ve epitelyum istiflenmesi içeren EİN’İ taklit eden benign durum) (Mutter, 2014)

Histopatolojik Tanı

Endometrial hiperplazi tanısı; gland stroma arasında oranın 1 den büyük olmasına sebep olacak bir glandüler proliferasyon varlığında konur. Glandüler komponent hem glandları hem de villoglandüler yapıları içerir. Endometrial hiperplazilerde glandlar tubuler, kistik ve dallanan yapılarda çeşitli boyut ve şekillerde karışmış haldedir ve glandlar stroma içerisinde kalabalıklaşmışlardır. Büyük büyütmede her alanda farklı görüntüler oluşturan glandüler

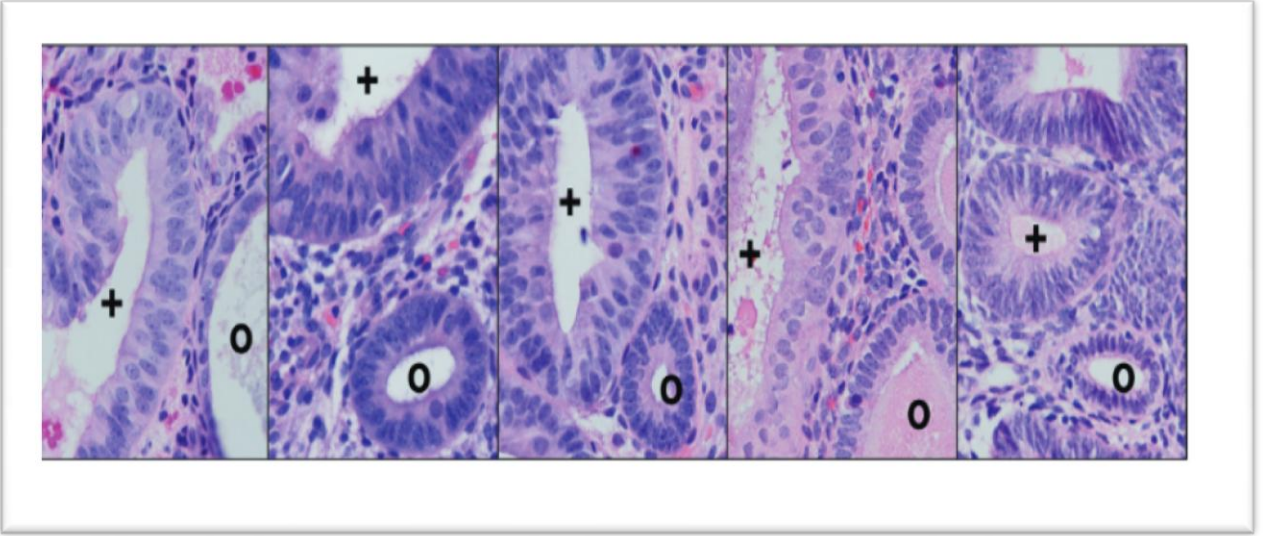
yapılar olsa da küçük büyütmede endometrium uniform olarak etkilenmiş gözükmesi ‘düzenli düzensizlik’ olarak tanımlanır. Sitolojik görünüm; stratifiye kolumnar tiptedir ve bol mitoz içerebilir, kalabalıklaşmış ve normal alanlarda aynıdır. Bu da EİN’den ayrımını sağlar. Östrojen maruziyetine bağlı proliferatif görünümde glandlarda tubal metaplazi yaygındır. Dengelenmemiş östrojen stimülasyonuna bağlı geliştiği için östrojen maruziyeti sırasında bu görünüm oluşur (Mutter ve ark.,2000). Bazen kistik genişlemiş gland oluşumundan sonra ektazik yüzeyel endometrial damar endotelleri zarar görebilir buna bağlı lüminal fibrin trombüsleri oluşur. Trombüslerin sıklıkla stromal kırılmanın olduğu ayrık alanlarda gözlenmesi stromal kırılma ile vasküler lezyonun aynı etkiye bağlı olduğunu düşündürür. Stromal kırılmanın yakınındaki gland epitellerinde dejeneratif değişiklikler gözlenir. Fokal hemoraji ve stromal kırılma yaygındır. Prolifere olan glandlar sitolojik atipi içermeden normal proliferatif endometriumu aşmış ama küçük bir kalabalıklaşma gösterirse düzensiz proliferasyon gösteren endometrium olarak adlandırılır (Resim 1) (Kurman ve ark., 2014).

AH/EİN ise sitolojik değişiklikler gösteren tübüler veya dallanan glandların kalabalık agregatlar oluşturmamasından meydana gelir. Gland kalabalıklaşmasından dolayı gland oranı stromadan fazladır. Büyük büyütmede klonal büyüme yanıtı olarak benzer değişiklikler gösteren endometrial glandların coğrafik olarak kümelenmesi EİN’i atipisiz hiperplaziden ayırır.(Resim 4)

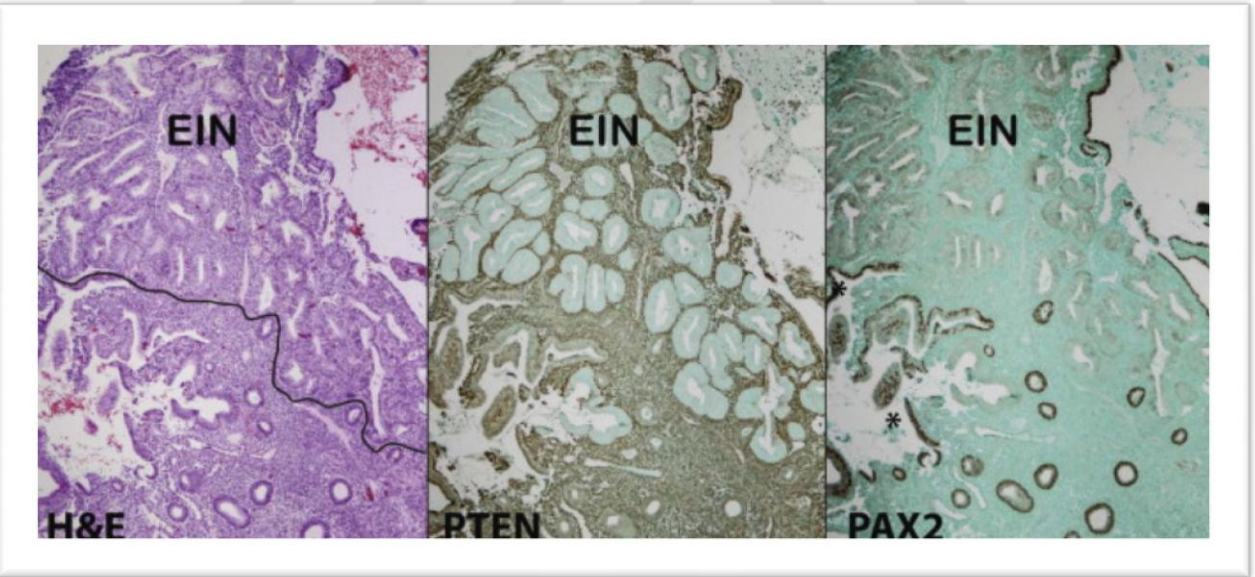
İkinci olarak Atipisiz hiperplazi ve AH/EİN ayrımında EİN’de diğer alanlardan farklı olan nükleer atipi (genişleme, pleomorfizm, yuvarlaklaşma, polarite kaybı ve nükleol belirginliği) değerlendirilir. Nükleer atipi kalitatif ve kantitatif değişkenlik gösterir bu kriterlerin gözlemciler arası değişkenlik göstermesi problem oluşturur. EİN'deki sitolojik değişimin tarzı nükleer boyut ve konturdaki artmış değişkenlik, yığılmış veya kaba kromatin dokusu, nükleollerde değişiklik, nükleer sitoplazmik orandaki değişim ve değişmiş sitoplazmik farklılaşma parametreleri olarak hastadan hastaya göre önemli derecede değişir.(Resim 3)

Nükleer yuvarlaklaşma ve nükleol belirginliği gibi sitolojik atipinin stereotipik sabit tanımları EİN lezyonlarının birçoğunda mevcut olsa da her zaman görülmeyebilir. Bu bağlamda, sitolojik atipinin sabit bir kriteri EİN için ön şart değildir. Mutlak bir standardı tanımlama girişimleri, değişen hormonal, onarım ve farklılaşma koşulları altında endometrial glandüler hücrelerin aşırı morfolojik değişimi ile karıştırılır. (Resim 2)

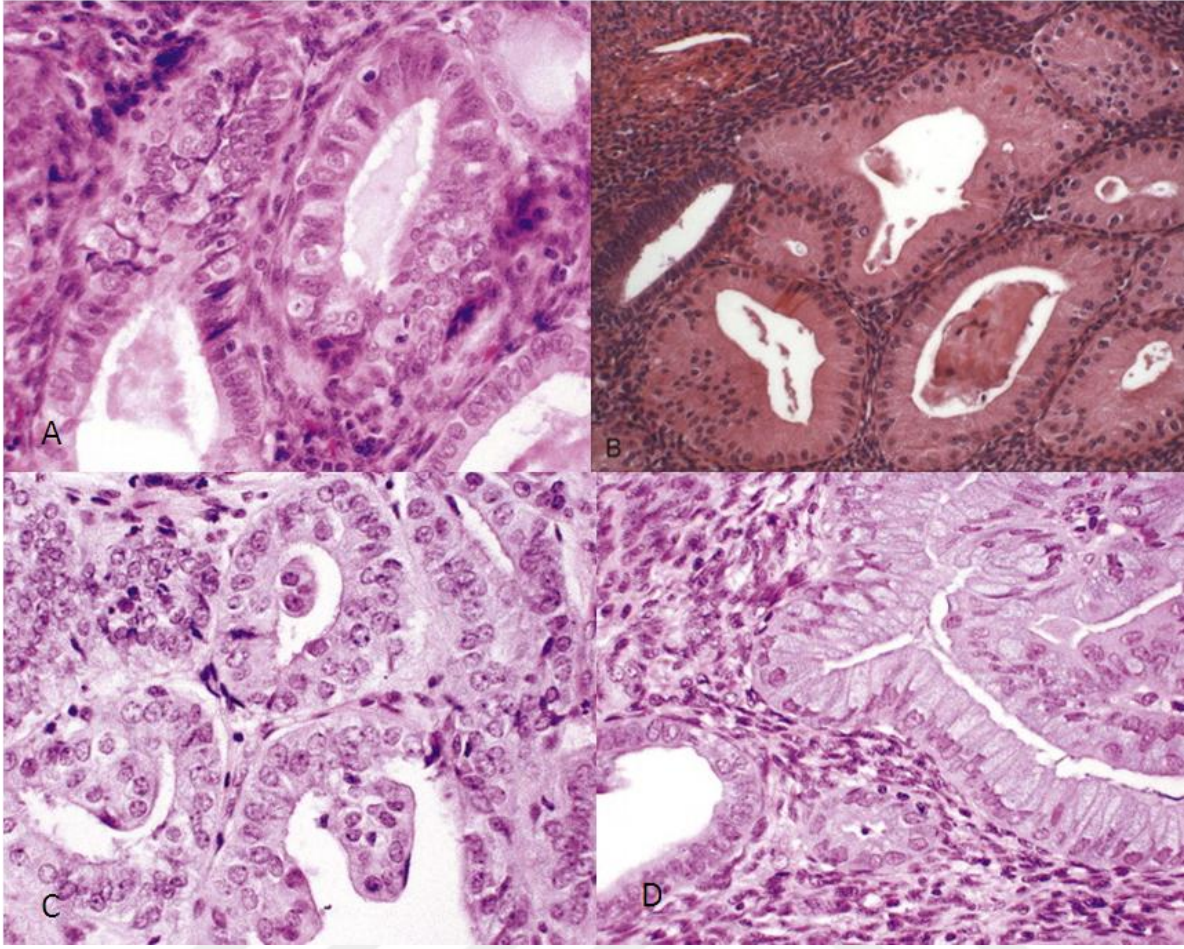
Bazı EİN lezyonlarındaki sitolojik değişiklikler tubal, müsinöz, mikropapiller, veya eozinofilik fenotipte olabilir (Resim 5). Bu lezyonlar, hormonal değişikliklere bağlı dağınık metaplaziler veya onarıma bağlı yüzeydeki metaplazilerden ayrılmış olmalıdır.



Resim 3: 5 Farklı hastada EİN (+) içeren glandlar ile normal glandların (0) kıyaslanması (Pathology Of Female Reproductive Tract, Mutter, George L, 2014)



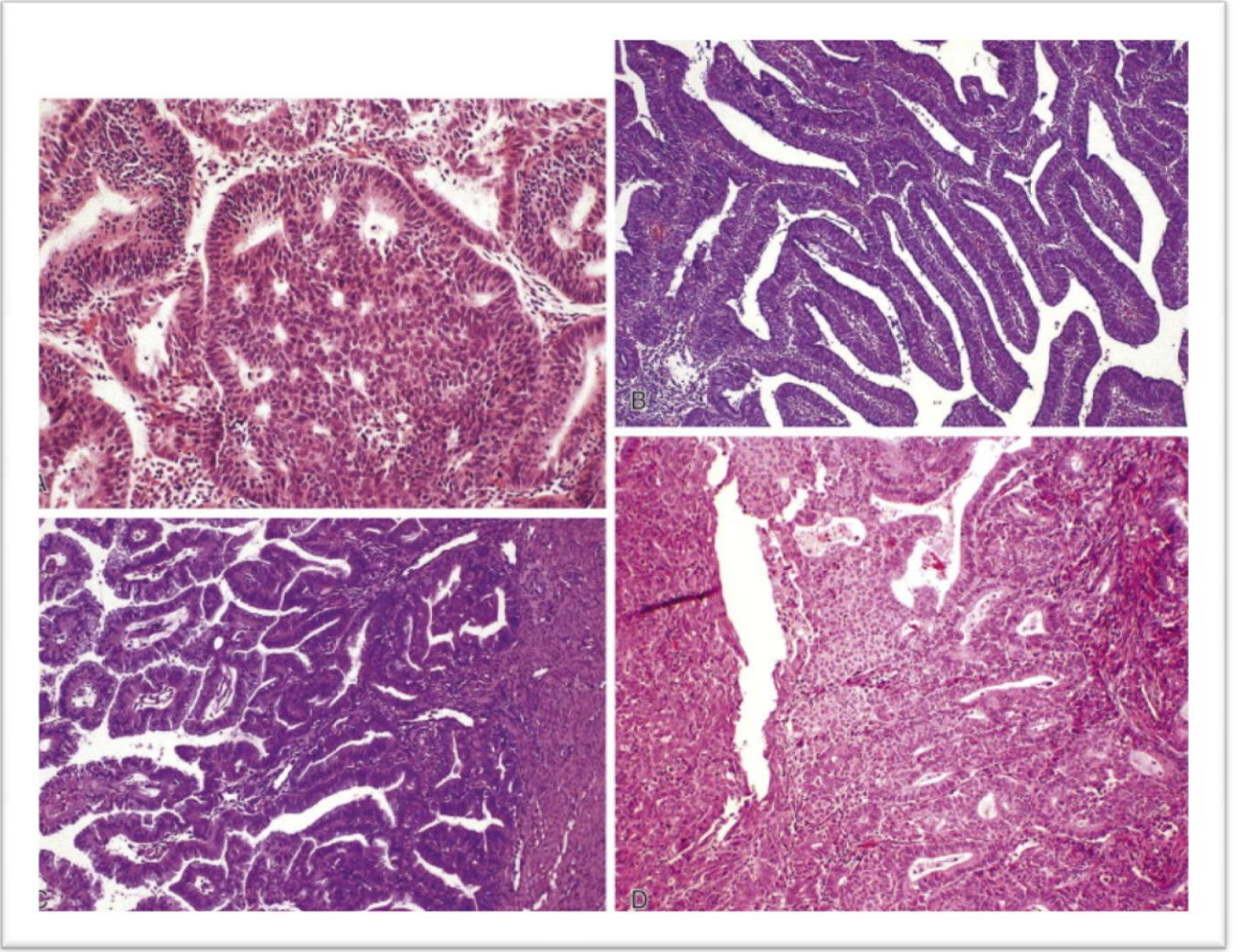
Resim 4: EİN alanı ve bu alanda PAX 2 ve PTEN kaybı (Mutter, 2014)



Resim 5: EİN Tubal(A), Eozinofilik (B), Mikropapiller (C),Müsinöz metaplazi(D) ile birlikte (Mutter ve ark., 2000)

Ayrıca AH/EİN, metaplastik değişiklikler (klinik önemi olmayan fakat nükleer yuvarlaklaşma ve genişleme ile birlikte olan) ile birliktelik gösterir. Bu durum nükleer atipinin değerlendirmesini zorlaştırır. Bu yüzden nükleer atipi metaplastik değişiklikler göstermeyen normal epitel ile karşılaştırılmalıdır.

AH/EİN; endometrial karsinomda görülen mikrosatellit instabilitesi, PAX 2 inaktivasyonu, PTEN, K-RAS ve CTNNB1 (B Catenin) gibi pek çok genetik değişikliği içermektedir. (Zaino R, Carinelli S G ve ark., 2014)



Resim 6:İyi diferansiye adenokarsinom EİN'den kribriform yapılar (A), labirent benzeri glandüler görünüm (B), villoglandüler mimari yapı (C), solid epitelyum (D) veya myoinvazyonun görülmesi ile ayrılır.

Tablo 3: Endometrial Hiperplazilerde Yeni WHO Klasifikasyonu (2014)

Yeni tanımlama	Sinonimleri	Genetik değişiklikler	İnvaziv endometrial karsinoma ile birlikteliği	İnvaziv karsinoma progresyonu
Atipisiz hiperplazi	Benign endometrial hiperplazi, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi,	H/E boyamada morfolojik değişiklik göstermeyen glandlarda dağınık halde düşük seviyede somatik mutasyonlar	<%1	RR: 1.01-1.03
Atipili hiperplazi/endometrial intraepitelyal neoplazi	Kompleks endometrial hiperplazi, basit atipili endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi	Mikrosatellit instabilitesi, PAX 2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve CTNNB1 (b katenin) mutasyonu gibi Endometrioid endometrial kanser için tipik olan pek çok genetik değişiklikler mevcuttur.	%25-33	RR:14-45

(Zaino R, Carinelli S G ve ark., 2014)

2.2.5. Prognoz ve Prediktif faktörler

Karşılanmamış östrojene maruz kalan bayanlar 3-4 kat artmış endometrium karsinom riskine sahiptir (Parazzini ve ark.,1991).Atipisiz hiperplazisi olan bayanların %1-3 ünde iyi diferansiye endometrium karsinomu meydana gelir (Kurman ve ark.,1985). Biyopsi sonucu AH/EİN tanısı konulan hastaların 1/3 ila 1/4 ünde tanı sonrası veya takip eden ilk yıl histerektomilerinde kanser tanısı konulmaktadır (Kurman ve ark., 1985, Baak ve ark., 2005, Mutter ve ark.,2008, Trimble ve ark., 2006). Uzun dönem risk artışını belirlemek için yapılan çalışmalarda AH/EİN de karsinom gelişimi 14 den 45 kata varan oranlarda değişkenlik göstermektedir (Kurman ve ark.,1985;Baak ve ark.,2005).

2.3.Endometrium Karsinomları

2.3.1.Endometrium Kanserlerinde Epidemiyoloji

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür.Tüm dünyada meme, kolorektal ,uterin serviks ve akciğerden sonra en sık görülen beşinci tümördür (Ferlay ve ark.,2012) (Tablo 4).

Endometrial karsinomlar klinikopatolojik ve moleküler verilere dayandırılarak Tip I ve Tip II olmak üzere 2 ayrı kategoride sınıflandırılır (Bokhman ve ark.,1983).

Tip 1 Endometrial karsinomlar:

Vakaların yaklaşık %80 ini oluşturur. Endometrioid ve müsinöz karsinoma tiplerini içerir.

Uzun dönem karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir. Öncü lezyonu endometrial hiperplaziler olup en yaygın PTEN, KRAS ve PAX 2 gen değişiklikleri gözlenir (Bokhman ve ark.,1983; Felix ve ark.,2010).

Tip 2 Endometrial karsinomlar:

Vakaların yaklaşık %10-20 sini oluşturur. Karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkili olmayıp seröz, berrak hücreli, transizyonel hücreli, undiferansiye tip ve karsinosarkomları içerir. Seröz intraepitelyal karsinom; seröz karsinomun öncül lezyonu olup p-53 değişiklikleri ile karakterlidir(Bokhman ve ark.,1983; Felix ve ark.,2010).

Tablo 4.Uluslararası Kanser Ajansı (IARC)Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı (Ferlay ve ark.,2012)

Türkiye *	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB(28 ÜLKE)	ABD
1-Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2-Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3-Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4 Akciğer	Akciğer	Uterus Serviksi	Uterus Serviksi	Tiroid
5 Uterus Korpusu	Uterus Korpusu	Uterus Korpusu	Uterus Korpusu	Uterus Korpusu

*Türkiye birleşik veri tabanı, 2013

2.3.2. Risk Faktörleri

Tip 1 endometrium kanseri için ana risk faktörü karşılanmamış östrojene endojen veya ekzojen uzun dönem maruziyettir. Diğer önemli risk faktörleri arasında obezite, nulliparite, diabetes mellitus, tamoksifen tedavisi ve hipertansiyon yer alır (Brinton LA ve ark. 1992; Smith RA ve ark. 2001) (Tablo 5).

Tablo 5. Tip 1 endometrium kanseri için risk faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif Risk
İleri yaş	50–70 yaşlar arasında %1.4
Karşılanmamış (progesteronsuz) östrojen tedavisi	2–10
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	Veri yok
Geç menapoz (>55 yaş)	2
Nulliparite	2
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)	3
Obezite	2–4
Diyabet	2
Östrojen salgılayan tümörler	Veri yok
Lynch Sendromu	Yaşam boyu risk %22–71
Cowden Sendromu	Yaşam boyu risk %13–19
Endometrium, Over, Meme veya Kolon Kanseri için aile hikâyesi	Veri yok

Aşırı Östrojen Maruziyeti

Endojen östrojen yüksekliği obezite, kronik anovulasyon veya östrojen salgılayan tümörlere bağlı olarak oluşabilir. Ekzojen östrojene ise postmenopozal hormon replasmanı ve tamoksifen tedavisi nedeniyle maruz kalınır.

Progesteron ile karşılanmamış sistemik östrojen tedavileri kadınlarda endometrial hiperplazi veya kanser riskini artırır. Bir yıl boyunca sistemik östrojen tedavisi alan kadınların %20-50'sinde endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir (Woodruff JD ve ark.,1994).

Östrojenin endometrium kanseri riskini artırdığı, bu riskin doz ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Henderson BE, 1993; Beral V. ve ark.,2011).

Tamoksifen ise selektif östrojen reseptör modülatörüdür, meme dokusunda antagonist etkileri nedeniyle meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılır. Postmenapozal kadınlar için

tamoksifen kullanımı artmış endometrium kanseri riski ile ilişkilendirilirken premenapozal kadınlar için bu risk belirsizdir (Mourits MJ ve ark.,2001).

Postmenopozal kadınlardaki endometrium kanseri gelişme riskinin dolaşımdaki östrojen ve androjen yüksekliği ve seks hormon bağlayıcı globulin düşüklüğü ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik anovulatuvar kadınlarda yetersiz progesterona karşılık, kronik olarak mevcut olan östrojen üretimi hiperplazi veya kansere yol açabilir (Lukanova A ve ark.,2004; Nyholm HC ve ark., 1993). Kronik anovulasyona yol açabilecek çeşitli patolojiler vardır. Bunlar arasında en sık görülen polikistik over sendromudur (Chandeying P, Pantasri T,2015). Obez kadınlarda endometrial kanser gelişme riski daha fazladır. 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, vücut kitle indeksi (VKİ) 5 kg/m² artığında endometrial kanser gelişme riskinin de anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (Renehan AG ve ark.,2008). Obez kadınlardaki yüksek östrojen seviyeleri, yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatzasyonuna bağlanabilir(Folsom AR ve ark.,1989). Ayrıca bu kişilerde seks hormon bağlayıcı globulin seviyelerinin düşük olması da endometrial kanser riskini artırabilir (Amant F ve ark.,2005).

Bazı over tümörleri de östrojen salgılayarak endometrial karsinomaya sebep olur. Granüloza hücreli tümör tanısı alan kadınlara yapılan endometrial biyopsiler sonucunda eş zamanlı %25-50 endometrial hiperplazi ve %5-10 karsinom saptanmıştır (Schumer ve ark.,2003; Zanagnolo ve ark.,2004). Aynı durum tekomalarda da görülebilir

Yaş

Endometrium kanseri genellikle postmenopozal yaş grubunda görülür, ortalama tanı yaşı 61'dir. Hastaların yaklaşık %12'si 50 yaş altında tanı alır. Genç yaşta tanı alan kadınların risk faktörleri arasında obezite, nulliparite ve kronik anovulasyon bulunur. Bu hastalarda eş zamanlı senkron primer over kanseri görülme ihtimali daha fazladır (Soliman ve ark.,2005).

Aile Hikâyesi

Endometrium kanserine yatkınlık için herhangi bir aday gen belirlenememesine rağmen 70 yaşına kadar kanser geliştirme için kümülatif risk birinci derece yakınlarında endometrium kanseri olmayanlarda %1.7 iken, birinci derece akrabalarında endometrium kanseri olanlarda %3.1'dir ve belirgin olarak daha yüksektir. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olanlarda da yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (Win ve ark.,2015).

Endometrium kanseri ailesel genetik geçişli sendromlarla da ilişkilidir. Lynch ve Cowden sendromları buna örnek verilebilir.

Lynch sendromu hereditör non-polipozis kolorektal kanser olarak da adlandırılan otozomal dominant geçişli bir patolojidir ve DNA mismatch tamir genlerindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu durum kolon kanseri gelişme riskini artırır. Ayrıca non-kolonik kanserlerden mide, ince barsak, pankreas, safra yolu, üriner sistem, beyin, deri, over ve endometrium kanseri gelişme riski de artmıştır. Lynch sendromu olan bir kadında yaşam boyu endometrial kanser gelişme riski de oldukça yüksek olup %27-71 arasında değişmektedir (Koornstra ve ark., 2009; Barrow ve ark., 2009).

Cowden sendromu ise PTEN adlı tümör supresör genin mutant olduğu bir klinik antitedir. Bu sendromda benign hamartomatöz lezyonlara ilaveten meme, tiroid ve endometrium kanseri riski artmıştır. Bu sendromu olan kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski ortalama %17 civarındadır (Pilariski ve ark.,2011).

BRCA mutasyonu taşıyıcılarında meme ve over kanseri dışında endometrium kanseri riskinin de arttığını gösteren çalışmalar vardır. Buna göre BRCA 1mutasyonu olanlarda yaşam boyu uterin korpus kanseri gelişimi için rölatif risk 2,6'dır (Thompson ve Easton, 2002).

Nulliparite ve İnfertilite

Endometrium kanseri riski gravida ve parite ile ters orantılıdır. Doğum sayısı arttıkça endometrium kanseri için rölatif risk azalmaktadır. İnfertilite de endometrium kanseri için risk yaratan bir durumdur, fakat burada özellikle kronik anovulasyonla ilişkili infertilite riski arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Zanagnolo ve ark.,2004;Parazzinive ark.,1997).

Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon

Diabetes mellitus ve hipertansiyon endometrium kanseri için riski artıran durumlardır. Burada insülin rezistansı ile birlikte olan obezite, artmış gıda tüketimi, düşük fiziksel aktivite, düşük HDL, yüksek trigliserid, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren metabolik bir sendromun endometrium kanseri riskindeki artışın esas sorumlusu olduğu düşünülmektedir (Weiderpass ve ark.,2000).

Tip 2 diabetik kadınlarda mevcut olan insülin direnci ve hiperinsülineminin, insülin-like growth factor-1 reseptörünün aktivasyonu sonucu mitojenik etki oluşturarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve hipergliseminin tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazları da kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Bu hastalarda genellikle mevcut olan obezite de endometrium kanseri riski artışında rol oynamaktadır. Bundan ötürü

diabetik kadınlarda endometrium kanseri riskinin normale göre 2.5-3.4 kat arasında arttığını rapor eden çalışmalar vardır (Noto ve ark.,2010).

Obez kadınlarda ilaveten kan basınçları da yüksek (140/90 mmHg'nin üzerinde) ise endometrium kanseri gelişme riski 3.5 kat artmıştır (Furberg ve ark.,2003).

Meme Kanseri

Meme ve endometrium kanserleri arasında potansiyel bir ilişkinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Her iki hastalığın gelişiminde de genetik yatkınlık ve karşılanmamış östrojenik uyarı etkili faktörlerdir. Yine iki hastalığın da nulliparite ve obezite gibi ortak risk faktörleri mevcuttur. Ayrıca meme kanserli hastalarda kullanılan tamoksifenin endometrium kanseri gelişimindeki rolü açıktır. Fakat tamoksifenle ilişkili olarak ortaya çıkan endometrium kanserleri bazı hastalarda östrojen bağımlı, düşük grade'li endometrioid tip endometrium kanserleri şeklinde iken bazı hastalarda ise yüksek grade'li tip 2 kanserler şeklindedir. Zaten seröz tip endometrium kanseri olan hastaların özgeçmişleri incelendiğinde, bunlarda %20'ye varan oranlarda meme kanseri öyküsü olduğu ortaya konmuştur (Liang ve ark.,2011).

2.3.3 Histopatolojik Tanı, Sınıflandırma ve Derecelendirme

Endometrium karsinomunun tanısı için eskiden beri bilinen 3 histolojik kriterden birisi gereklidir.

- 1.Endometrial glandların, en az 2x2 mm lik bir alan oluşturacak şekilde sırt sırta proliferasyonu
- 2.Geniş alanda papiller patern
- 3.Düzensiz glandlar ile infiltre olan desmoplastik veya fibroblastik stroma

Endometrial karsinomlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2014 yılında düzenlenen endometrial kanserlerin histolojik sınıflamasına göre tiplendirilmektedir.(Tablo 6)

Tablo 6.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Endometrial Karsinom Sınıflaması(2014)

Endometrial Karsinomlar
Endometrioid Karsinom -Skumöz diferansiasyon gösteren varyant -Villoglandüler Varyant -Sekretuar varyant
Müsinöz Karsinom
Seröz intraepitelyal karsinom
Seröz karsinom
Berrak hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler
Mikst hücreli karsinom
Undiferansiye Karsinom
Dediferansiye Karsinom

FİGO derecelendirme sistemi ve DSÖ'ye göre Endometrial karsinomlar içerisinde endometrioid ve müsinöz karsinomlar şu şekilde derecelendirilir.

Derece (Grade) 1:Tümörün %5 veya daha azı solid büyüme paterninden oluşur.

Derece (Grade) 2:Tümörün %6- 50 si non-morular solid büyüme paterninden oluşur.

Derece(Grade)3:Tümörün %50 sinden fazlası non-morular solid büyüme paterninden oluşur.

Diğer karsinom tipleri yüksek dereceli olarak kabul edilir.

2.3.4. Koruyucu Faktörler

Koruyucu faktörler arasında hormonal kontraseptifler, sigara, aspirin kullanımı, diyet, egzersiz ve son doğumun ileri yaşta olması sayılabilir.

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptiflerin kullanımı, endometrium kanseri riskini %50'den fazla azaltır. Bu koruyucu etki östrojen bağımlı endometrial proliferasyonu inhibe eden ve siklik dökülmeye neden olan progesteron komponentine bağlıdır. Kullanım süresi ne kadar uzunsa ve progesteron dozu ne kadar yüksekse koruyucu etki de o kadar artmaktadır. Bu koruyucu etki kullanım sona erdikten 20 yıl sonra bile devam edebilmektedir. Benzer koruyucu etki sadece progesteron içeren minipiller, progesteronlu rahim içi araçlar, enjektabl progesteron ve hormonsuz rahim için araçlarda da vardır .(Mueck ve ark.,2006).

Sigara kullanımı özellikle postmenopozal kadınlarda ve hormon replasman tedavisi kullananlarda azalmış endometrium kanseri riski ile ilişkilidir. Bu ilişki de içilen sigaranın miktarı ile orantılıdır. Sigaranın muhtemel risk azaltma mekanizmaları karaciğerde östrojen metabolizmasını uyararak dolaşımdaki östrojen düzeylerini düşürmesi, kiloyu azaltması ve menapoz yaşını öne çekmesidir (Zhou ve ark.,2008).

Fiziksel aktivite, obeziteyi ve santral adipoziteyi azaltarak endometrium kanseri açısından koruyucu rol oynar. Ayrıca fiziksel aktivitesi fazla olanlarda seks hormon düzeylerinin, özellikle de östrojenin üretiminin azaldığı ortaya konmuştur ve endometrium kanserini azaltmada bu mekanizma da etkilidir. Yeterli fiziksel aktivitesi olanlarda endometrium kanseri riskinin ortalama %30-40 azaldığı raporlanmıştır. Fiziksel aktivite arttıkça endometrium kanseri açısından koruyuculuk da artmaktadır

(Friedenreich ve Orenst, 2002).

Çay ve kahve içilmesinin de endometrium kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar vardır. Çay, toksik oksijen ürünlerini temizleyerek bu etkiyi oluştururken; kahve hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarını aktive ederek ve apoptozu etkileyerek endometrium kanseri riskini azaltabilmektedir (Tang ve ark.,2009; Yu ve ark.,2011).

Aspirin kullanımının ise özellikle obez kadınlarda endometrium kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir, bu azaltıcı etki de dozla orantılı gibi görünmektedir. Bu etkinin siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ile prostoglandin üretiminin ve de kronik inflamasyonun azalması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kronik inflamasyonda ortaya çıkan sitokinler hücrel immün cevabı baskılayarak ve anjiogenezi artırarak endometrial karsinogeneze katkıda bulunur (Neill ve ark.,2011).

2.3.5. Prognostik Faktörler

“Gynecologic Oncology Group” (GOG) Endometrial kanserde risk faktörlerini Uterin ve Ekstrauterin faktörler şeklinde gruplamışlardır.

Uterin faktörler arasında histolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği, vasküler invazyon, atipik endometrial hiperplazi varlığı, servikal tutulum, hormon reseptör durumu, DNA ploidi ve S-faz fraksiyonu gibi faktörler yer alırken; ekstrauterin faktörler arasında adneksiyal tutulum, intraperitoneal yayılım, pozitif peritoneal sitoloji ve pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı sayılmaktadır (Uharcek, 2008; Prat, 2004).

GOG’un belirlediği antiteler dışında, endometrium karsinomlarında risk faktörleri arasında proliferasyon markerleri, bcl-2 ve apoptoz belirteçleri, p53 aşırı ekspresyonu ve β katenin

ekspresyonunda bulunmakta ve literatürde bu konuda birçok çalışma yer almaktadır (Prat,2004).

2.3.6.Evreleme

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör tanı anında hastalığın evresidir. Endometrium kanseri en son 2009 yılında revize edilen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemi doğrultusunda cerrahi olarak evrelenir (Tablo 6) (Pecorelli,2009).

Tablo 7.Endometrium kanserinde kullanılan 2009 FIGO cerrahi evrelemesi

Evre I	Tümör korpus uteri içine sınırlı
IA	Miyometriyal invazyon yok yada yarısından az
IB	Yarısından fazla miyometrial invazyon
Evre II	Servikal stromal invazyon; tümör uterus dışına taşmamış
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
IIIA	Seroza ve/veya adneks invazyonu
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik/paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
IVB	Uzak metastaz; intraabdominal metastaz; inguinal lenf nodu metastazı

2.4.Tedavi

Gerek endometrial hiperplaziler, gerekse endometrial intraepitelyal neoplaziler semptomatik oldukları için, tedavi edilmedikleri takdirde kansere ilerleme riski taşıdıkları için ve de belli oranda kanserle birlikte görülebilme riskleri bulunduğu için tedavi edilmeleri gereken klinik durumlardır.

Endometrial hiperplazi saptanan bir hastada tedavi kararını belirleyen en önemli faktörler lezyonun atipili veya atipisiz olması ve hastanın fertilité arzusunun var olup olmamasıdır. Hastanın yaşı, menopozal durumu ve cerrahi açıdan risk oluşturabilecek dâhili sorunları tedavi seçiminde etkili olabilecek daha az önemli faktörlerdir.

Atipisiz endometrial hiperplazi varlığında kansere ilerleme riski ve eş zamanlı kanser ihtimali düşük olduğu için tedavide esas amaç semptomların kontrolü olmalıdır ve bu amaçla en sık önerilenler ekspektan yaklaşım ve medikal tedavidir.

Ekspektan yaklaşım özellikle hastada progesteron tedavisi kontrendike ise veya progesteronla yan etki oluşmuşsa önerilir. Burada normal endometrium histolojisi elde edilene kadar, 3-6 ay aralıklarla endometrial küretaj yapılır. Bu yaklaşımla %70 hastada regresyon elde edilir. Eğer lezyon persistans gösterir veya progresyon saptanırsa tedavi önerilir (Reed ve ark.,2009).

Medikal tedavide en sık kullanılan ajanlar progestinlerdir. Progestinlerin temel etki mekanizması östrojenin mitojenik etkilerini antagonize etmeleridir. Bunu östrojen reseptörlerini azaltarak ve hidroksilaz enzimini aktive edip estradiolü daha az aktif estrona dönüştürerek yaparlar. Diğer etki mekanizmaları apoptozun indüksiyonu, stromal desidüalizasyon ve endometrial atrofidir. progestin tedavisi ile. 3 veya 6 ay kullanm sonrası regresyon yok veya progresyon varsa ya medroksiprogesteron asetat dozu artırılıp medikal tedaviye devam edilir ya da cerrahi yaklaşım tercih edilir (Trimblı ve ark.,2012).

AH/EİN'de eşzamanlı kanser varlığı ve tedavisiz kansere ilerleme riski daha fazla olduğu için tedavide semptom kontrolü dışında kanserin ekartasyonu ve kansere progresyonun önlenmesi de amaçlanmalıdır. Bu hastalarda fertilite arzusu yoksa veya hasta postmenopozal ise cerrahi tedavi önerilmelidir. Fertilite arzusu olanlarda ise medikal tedavi uygulanabilir, ama genellikle daha yüksek dozda progestin kullanımı önerilir.

AH/EİN'de cerrahi tedavi tercih edilmişse total histerektomi yapılmalıdır. Eşzamanlı endometrium kanseri olabileceği ve bunun serviksi tutma riski nedeniyle subtotal histerektomi yapılması önerilmemektedir. Bu hastalarda mevcut olabilecek ortalama 1/3 oranındaki eş zamanlı endometrium kanserinden ötürü mümkünse intraoperatif frozen inceleme de yapılmalıdır (Salman ve ark.,2009). Cerrahi yaklaşım sırasında bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) yapılması ise tartışmalıdır. Hasta premenopozal dönemde ve intraoperatif frozen incelemede endometrium kanseri mevcut değilse tüp ve overler korunabilir. Ama hasta postmenopozal dönemde ise histerektomiye BSO eklenmelidir. Frozen inceleme eş zamanlı endometrium kanseri varlığını göstermişse de %5 civarında over metastazı riski ve özellikle genç hastalarda %15'lere varan senkron over-endometrium kanseri olasılığı düşünülerek BSO yapılmalıdır (Trimble ve ark.,2006; Attard ve ark.,2008; Indermaur ve ark., 2007).

Endometrium kanserinde primer tedavisi cerrahidir ve daha önce de belirtildiği gibi cerrahide standart minimal yaklaşım total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu içerir (Pecorelli ve ark., 2009). Fertilite arzusu olan genç hastalarda belli koşullarda medikal tedavi şeklinde konservatif yaklaşım söz konusu

olabilir ve bu progesteron kullanımı ile sağlanır (Jadoul ve Donnez, 2009). Buna ek olarak seçilmiş bir hasta grubunda standart cerrahiye kıyasla daha konservatif cerrahi yaklaşım uygulanabilir. Bu hastaları belirlemek için preoperatif endometrial biyopside grade 1 veya 2, endometrioid tip adenokarsinom tanısı konanlarda histerektomi sonrası frozen inceleme istenir. Frozen değerlendirmede tümör 2 cm'nin altında, servikal uzanım veya adneks tutulumu yok ve cerrahide uterus dışında hastalık şüphesi mevcut değilse tam evreleme yapılmadan histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi aşamasında cerrahi sonlandırılabilir (Mariani ve ark., 2008).

Endometrium kanserinde adjuvan tedavi kararı etkileyen en önemli faktörler hastalığın evresi ve tümörün grade'idir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group, GOG), orta-yüksek riskli hastaları yaş ve üç ayrı patolojik kriter varlığına göre tanımlamıştır. Patolojik kriterler derin myometrial invazyon varlığı, grade 2 veya 3 tümör, lenfovasküler invazyon varlığı olarak belirlenmiştir (Keys ve ark.,2004). Bu kriterler dışında kalan hastalar düşük-orta risk grubundadır.

Düşük risk grubundaki hastalar, prognozları çok iyi olduğu için cerrahi sonrası radyoterapi veya kemoterapi gibi bir adjuvan tedavi almadan izlenebilir (Keys ve ark.,2004). Orta-yüksek risk grubundaki hastalar ise, cerrahi sonrası lokal rekürrens riskini azaltmak amacıyla adjuvan radyoterapiye adaydırlar. Fakat bu hastalarda adjuvan radyoterapinin genel sağkalıma bir etkisi yoktur (ASTEC/EN.5.çalışma grubu, 2009).

İleri evre (evre 3-4) hastalık varlığında ise adjuvan tedavi olarak karboplatin ve paklitaksel şeklinde kombine kemoterapi rejimleri önerilmektedir (Galaal ve ark., 2014).

Herhangi bir sebeple tam olarak evrelenemeyen hasta grubuna ise cerrahi sonrası pelvik radyoterapi verilebilir (Cruetzberg ve ark., 2011).

2.5.Morfometrik analiz

Bilgisayarlı görüntü analiz yöntemlerinin temelde kullanılma gayesi patolojik değerlendirmelere objektiflik getirmektir. Görüntü analizinin tıpta uygulanması öncelikle hücrelerin belirli bölümlerinin uzunluklarının, çaplarının, çevrelerinin ve hiperkromazi derecelerinin basit sistemler aracılığıyla ölçülmesi ile başlamıştır. Günümüzde teknolojiye gelişmeler neticesinde ölçülen parametrelerin çeşitliliği artsa da bu temel ölçümler patolojideki yerini korumaktadır. Bütün bu ölçümler 'morfometri' olarak isimlendirilir(Wolfe ve ark., 2004).

Morfometrik incelemede mikroskopta elde edilen görüntü bir video kamera aracılığı ile bilgisayarlı dijital ortama aktarılır. Morfometrik yöntemler ile nükleer çap (en kısa, en uzun,

ortalama), nükleolar çap, nükleus sayısı, gland sayısı, mitoz sayısı, iki nükleus arası uzaklık, tabaka kalınlığı, bazal membran kalınlığı, nükleus çevresi; biçim ölçütleri ve oranlar, yuvarlaklık indeksi (form faktörü: $(4\pi \text{ area} \div r^2)$),ağırlık merkezi, değışkenlik katsayısı, nükleus sitoplazma oranı, villus boyu/kript derinliği oranı, kromatin kondansasyon paterni, konveks alan gibi parametreler hesaplanmaktadır (Wydner ve ark., 2004). Ayrıca steorolojik ölçüm denilen iki boyutlu incelemeden üç boyutlu ölçümler elde edilmesi yöntemi de nükleus hacmi gibi parametrelerin ölçülmesine imkân tanımaktadır (Sorenson, 1996).

Günümüze kadar yukarıda tarif edilen morfometrik ve steorolojik ölçüm yöntemleri ile endometrium dışında da neoplastik ve nonneoplastik pek çok dokuda çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında kolon, mide, over, pankreas, mesane, prostat, beyin, larinks, tiroid ve yumuşak doku neoplazileri bulunmaktadır.

Endometriumda ise morfometrik analizi ilk olarak 1985 yılında E.Skarland; 35 tane normal endometrium ve 20 tane iyi ve orta diferansiye adenokarsinom'a ait sitolojik aspiratlar ile çalışmıştır. Ortalama nükleer alan; malign hücrelerde normal epitel hücrelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Daha sonra Baak ve ark. 1988 yılında 10 tane nükleer özellik ve 12 tane yapısal özellik seçerek 39 tane atipili hiperplazi vakasında atipili hiperplazilerin kansere progresyonunu tahmin ettirici bir skor bulmayı amaçladılar (Tablo 8). Lineer basamak regresyon analizi ve diskriminant analiz yöntemleri kullanılarak bu 22 parametreden en güçlü olarak VPS (Volume percentage stroma), SDSNA(standart deviation of shortest nuclear axis) ve OSD (outer surface density of glands) parametrelerini seçerek cut off değeri belirlemek için bir formül ile D Skorumu (Diskriminitif skor) oluşturdular. Bu skora göre 1 in altında kalan hastalar kötü prognoz 1 in üzerinde olan hastalar iyi prognoz göstermektedir (Şekil 6).

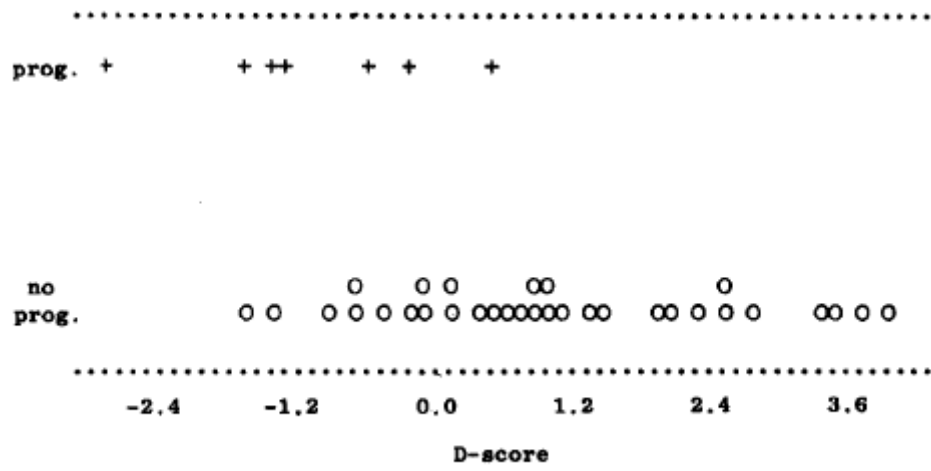


Fig. 2—Discriminant scores of the progressive and non-progressive patients

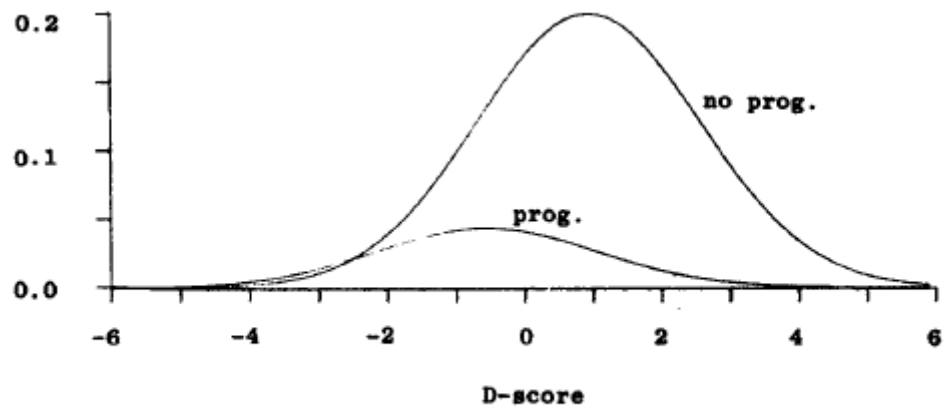


Fig. 3—Plot of the distributions of the discriminant score of progressive and non-progressive patients weighted by the prevalence

Şekil 6: D Skoru progresyon eğrisi (Baak,1988)

Tablo 8.Baak ve ark.'ın Çalışmasında Kullandığı Steorolojik ve Nükleer Parametreler (1988)

Table I—The features and dimensions

Features	Units
<i>Stereological features</i>	
Volume percentage stroma	—(%)
Volume percentage epithelium	—(%)
Volume percentage lumen	—(%)
Volume percentage glands	—(%)
Outer surface density glands	mm^2/mm^3
Luminal surface density glands	mm^2/mm^3
Length density glands	mm/mm^3
Diameter glands	μm
Diameter lumina	μm
Thickness epithelium	μm
Shape factor glands	—
Mean curvature lumina	—
<i>Nuclear features</i>	
Perimeter (mean)	μm
Perimeter (standard deviation)	μm
Area (mean)	μm^2
Area (standard deviation)	μm^2
Shortest axis (mean)	μm
Shortest axis (standard deviation)	μm
Longest axis (mean)	μm
Longest axis (standard deviation)	μm
Shape factor nuclei (mean)	—
Shape factor nuclei (standard deviation)	—

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgu Seçimi

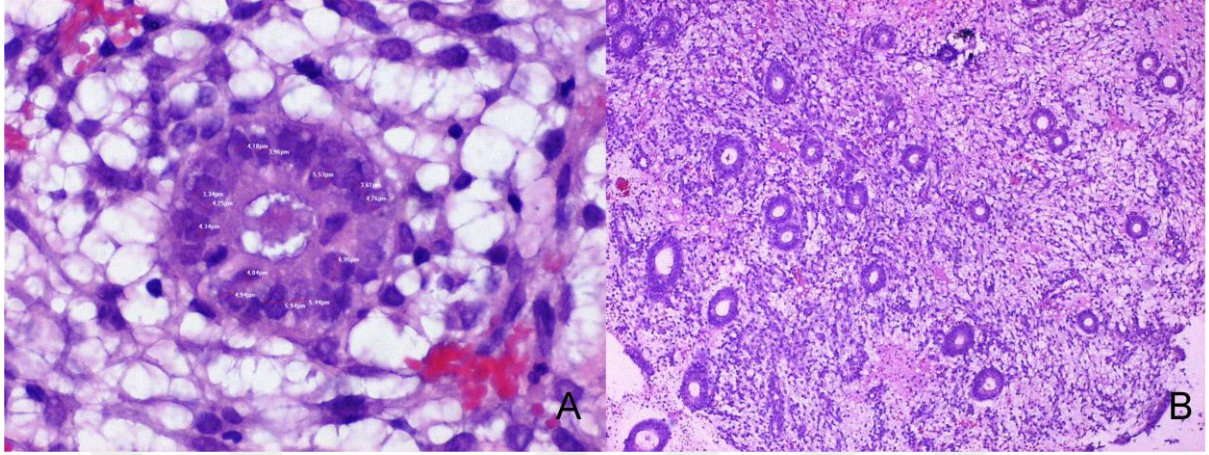
Projemiz 26.12.2014 tarihli Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısında 2014/87 karar sayısı ile kabul edilmiştir. Çalışmamıza 01.01.2009 -01.01.2016 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen probe küretaj ve histerektomi materyallerinden seçilen vakalar tek gözlemci tarafından kategorize edildi. AH/EİN e ait 25 vaka, atipisiz hiperplazi ye ait 25 vaka, adenokarsinom (Grade 1) e ait 25 vaka ve proliferatif endometrium a ait 25 vaka çalışmamıza dâhil edildi. Olgulardaki tüm hematoksilen eozin boyalı preparatlar incelenerek uygun alanlar işaretlendi.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme:

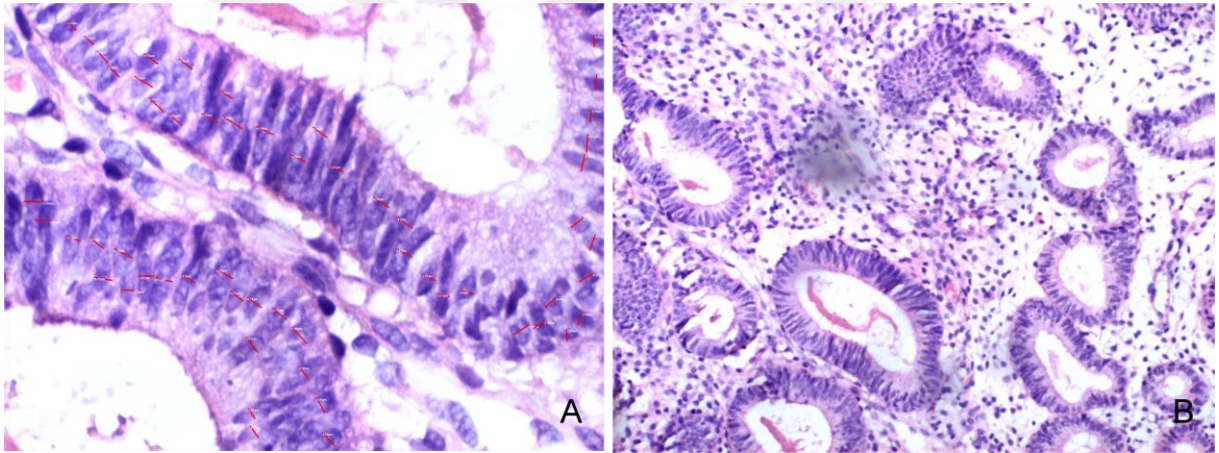
Olympus BX51 model ışık mikroskobuna bağlı Pixera 150ES-CU marka fotoğraf makinesi ile her olguya ait işaretlenen alanlardaki endometrium gland epitel hücrelerini içeren 40X objektifinden çeşitli sayılarda fotoğraflar elde edildi. Her bir olgudan ortalama 50 adet gland epitel hücresinin nükleus kısa çapı (NKÇ) görüntü analiz programı ile (BAB Bs200Pro Image Analysis Software) manuel olarak ölçüldü (Resim 7,8,9). Her olgu için ortalama değerler hesaplandı. Üst üste binmiş ve nükleus sınırları net seçilemeyen hücreler ölçüme dahil edilmedi.

3.3.Verilerin Analizi:

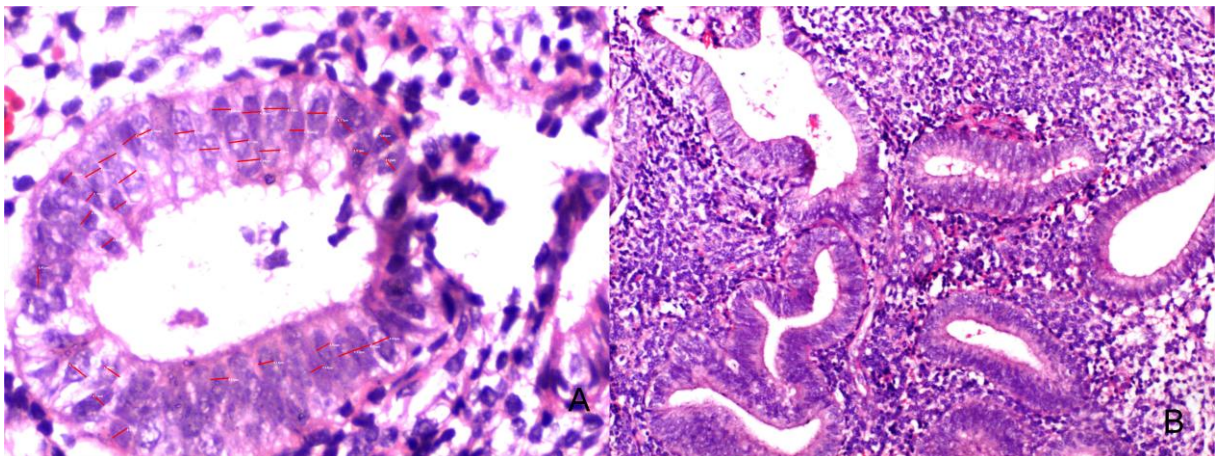
İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package For The Social Sciences) versiyon 15.0 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak kantitatif verilerde ortalama, standart sapma (SS) ve oran kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı. Farklılığı yaratan grubu bulmak için bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi uygulandı. Tüm karşılaştırmalarda $p<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.



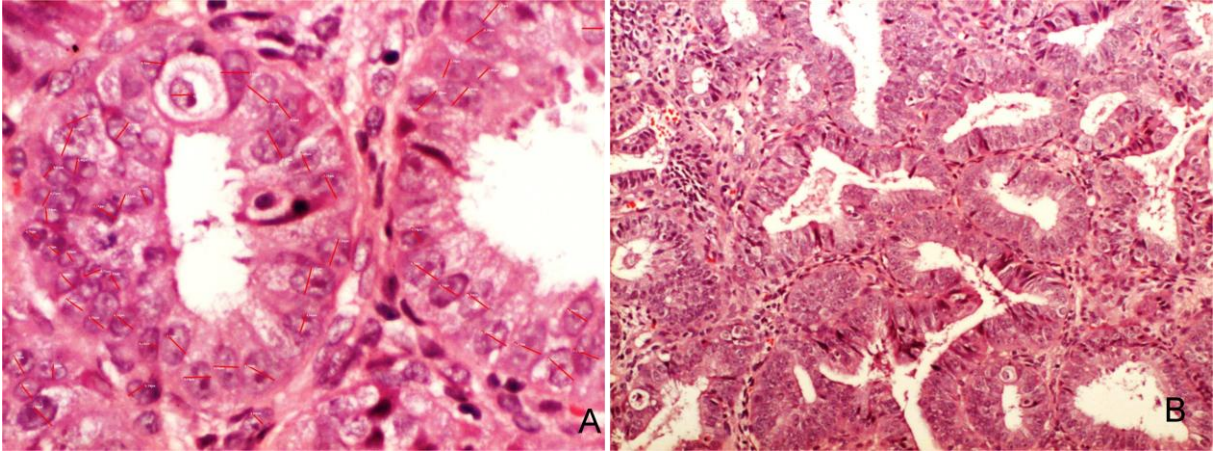
Resim 7:Proliferatif endometrium'a ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A)



Resim 8:Atipisiz hiperplazi'ye ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A)



Resim 9:Atipili hiperplazi (EİN)'e ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A)



Resim 10: Adenokarsinom (grade 1)'e ait görüntüler(A-B) ve NKÇ ölçümü (A)

4.BULGULAR

Çalışmamıza dâhil edilen 100 tane olguda her olguya ait 50 adet gland epitel hücresine ait nukleus kısa çapları (NKÇ) ölçüldüğünde tablo 7’de gösterilen sonuçlar elde edildi. Sonuçlarımıza göre nukleus kısa çap ortalaması (NKÇO) endometrial lezyonun ciddiyeti arttıkça yükselmektedir. NKÇO; Proliferatif endometrium ($4,31\pm0,64$), atipisiz hiperplazi ($4,48\pm0,59$), AH/EİN ($6,71\pm1,4$) ve adenokarsinom grade 1 de ($7,8\pm1,5$) dereceli olarak artarak en yükseğe ulaşmıştır. Mann Whitney Utesti ve Kruskal Wallis testi ile 2 li grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak atipili hiperplazi gland epitel NKÇOve adenokarsinoma ait gland epitel NKÇO ile atipisiz hiperplazi gland epitel NKÇO ve proliferatif endometriuma ait gland epitel NKÇO hariç tüm gruplarda anlamlı farklılık saptanmıştır.

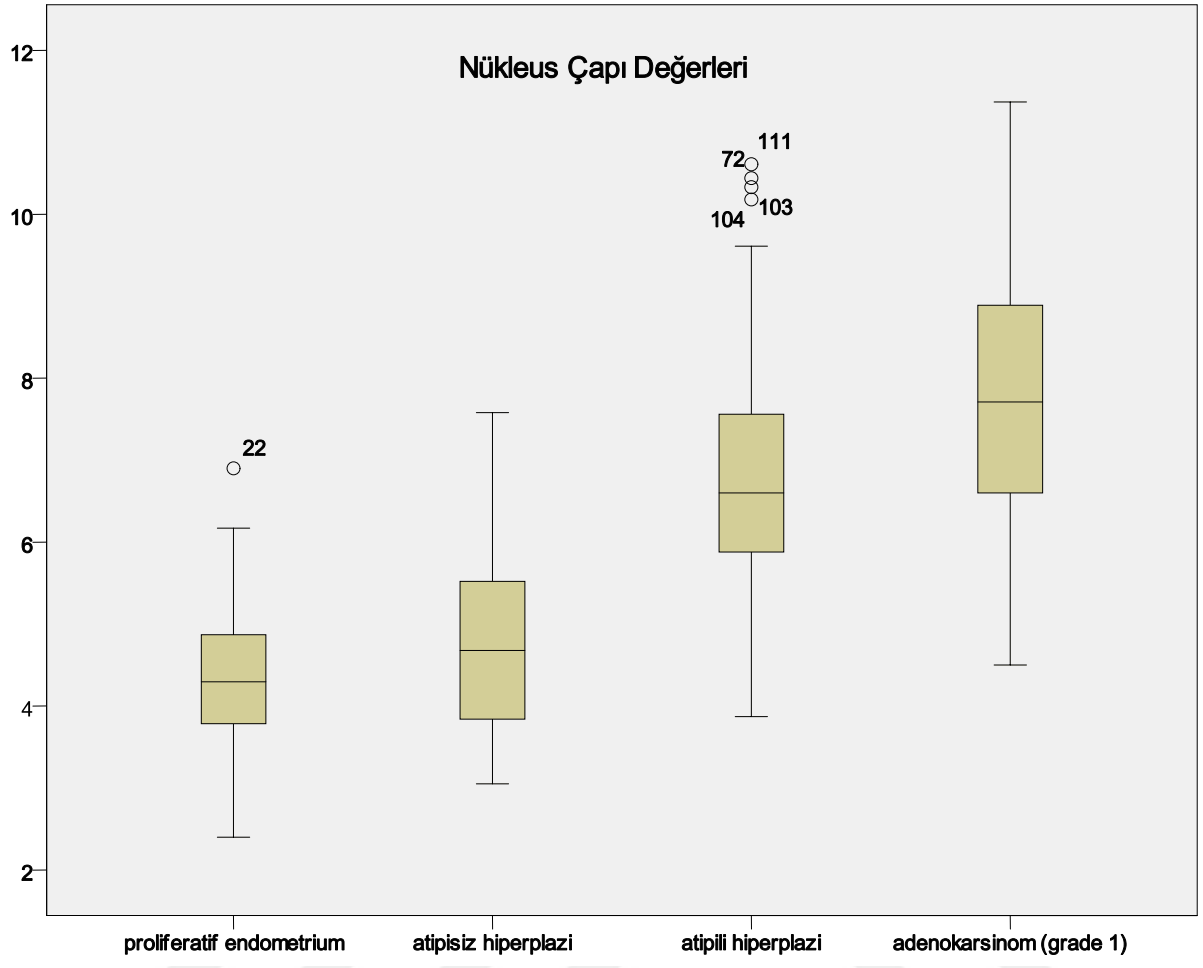
Yine elde edilen sonuçlarımıza göre NKÇO’ları birbirleri ile oranladığımızda atipili hiperplazi NKÇO’nun normal proliferatif endometriuma ait bezlerdeki NKÇO’nun yaklaşık 2 katı(1.89 ± 0.60) büyüklüğünde olduğu saptandı (Tablo 9).

Tablo 9.Morfometrik ölçüm sonucu elde edilen niteliksel veriler

	Dizi ortalaması	En küçük sayı	En büyük sayı
Proliferatif endometrium	$4,31\pm0,64$	2,4	5,9
Atipisiz endometrial hiperplazi	$4.48\pm0,59$	3,34	5,7
AH/EİN	$6,71\pm1,4$	3,87	10,61
Endometriod Adenokarsinom (Grade 1)	$7,8\pm1,5$	4,50	11,37

Tablo 10.Morfometrik ölçüm sonrası elde edilen oranlar

Adenokarsinom (grade 1) NKÇO /proliferatif em NKÇO	1.89± 0.60
AH/EİN NKÇO/ proliferatif endometrium NKÇO	1.61±0.37
AH/EİN NKÇO/ Atipisiz hiperplazi NKÇO	1,48±0,42
Adenokarsinom grade 1 NKÇO/ AH/EİN NKÇO	1.05 ±0.22
Adenokarsinom grade 1 NKÇO/ Atipisiz hiperplazi NKÇO	1,74±0,52
Atipisiz hiperplazi NKÇO/proliferatif endometrium NKÇO	1.11± 0.29



Şekil 7:Nükleus Çapı Değerleri

5.TARTIŞMA

Patoloji hastalık sınıflandırmalarına dayalı morfolojik bir bilim olmakla birlikte kalitatifdeğerlendirmelerin yanında kantitatif morfometrik analizin de önemi uzun yıllardır bildirilmektedir (Collars, 1986). Gradelemenin güvenilirliğinin arttırılması için günümüzde uygulanan detaylı sitolojik ve histolojik incelemeler patologlar arası subjektiflik içermekte, üstelik daha yanıltıcı, çok yönlü ve yarı kantitatif yöntemlerin eklenmesi bu subjektifliği yeterince azaltmamaktadır. Bu nedenle subjektif ve kalitatif yöntemlerin yerini olabildiğince objektif ve kantitatif tekniklerin alması, tekrarlanabilirliği arttıracak ve değerlendirciler arası güvenilirliği geliştirecektir (Sorenson,1996). Diğer taraftan kanserin moleküler temeline yönelik hızla artan ilerlemelerine rağmen patolog öncelikle morfolojik ve morfometrik yapısal değerlendirmeleri yapmalı bunun yanısıra hem sitolojik hem de histolojik incelemede nükleer anaplaziyi yansıtan nükleer boyut ve bu boyutun varyasyonuna odaklanmalıdır.

Nükleer morfometri analizi içerisinde nükleus çapı, çevresi, alanı, en kısa uzunluk, en uzun uzunluk, elongasyon faktörü, form faktörü, konveksite, nükleer uzunlukların standart sapması gibi ölçütlerin yanı sıra stereolojik yöntemlerle ortalama nükleer hacim tahmini saptanabilmektedir.

Endometrium hiperplazilerinde atipili ve atipisiz ayırıcı tanısında sitolojik özellikler değerlendirilir.1985 yılında Kurman ve ark. nın 170 vakalık endometrial hiperplazi çalışma sonuçlarını açıkladığı makalesi dikkatle okunduğunda sitolojik atipi tanımında; nükleusda şekil farklılıkları, büyüklük, nükleus kromatin dağılım paterni, boyut farklılıkları ve epitel içerisindeki nükleusun atipik yerleşimini tanımlar. 2009 yılında Malpica ve ark. kitaplarında atipi kriterleri içerisinde en önemli olan nukleus büyüklüğü, kromatindağılımı, nükleol belirginliği ve nükleer yuvarlaklaşmayı tanımlamışlardır. Bu kriterler de sübjektif olduğu için gözlemciler arası değişkenlik göstermektedir.

Biz çalışmamızda göreceli olan bu kriterlerin en önemlilerinden birisi olan nükleus büyüklüğünde kalitatif değerler ve oranlarını belirlemek istedik. Çalışma sonuçlarımıza göre bizim vakalarımızdaki atipili hiperplaziye ait olgulardaki NKÇ ölçümlerinin %92 si 6 mikronun üzerinde iken proliferatif endometrium ve atipisiz hiperplaziye ait NKÇ ölçümlerinde 6 mikronun üzerinde sonuç çıkmamıştır.6 mikron bir eritrosit çapına yaklaşıkeşdeğer olduğunu düşünürsek olguları değerlendirmemizde çevredeki eritrositlerin çapından büyük nükleus kısa çapına sahip olan glandları görmek bu tanıyı koymada

destekleyici olacaktır. Ayrıca atipili hiperplaziye ait NKÇ'lerin normal proliferatif endometriumdaki NKÇ'ye oranı ortalaması yaklaşık 2' dir (Tablo 10). NKÇ oranlarının normal rutin histopatoloji pratiğinde kolaylıkla kullanılması çalışmamızın özgünlüğünü sağlamaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre 2 li grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında nükleus çap ve varyasyon ölçümleri atipili hiperplazi ile adenokarsinom (grade 1) arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Adenokarsinom grade 1 ve atipili hiperplazi tanıları; özellikle dokuların parçalı olduğu küretaj materyallerinde tanı karmaşasına neden olmaktadır. Bu 2 grup arasında nükleer atipi derecelerinde farklılık olmaması sonucu küretaj materyallerindedesmoplastik stromal yanıt, yaygın papiller patern veya sırt sırta vermiş bezler görülmediği takdirde adenokarsinom tanısı verilmemesi gerekmektedir. Ayrıca bu 2 tanı sonucuna göre klinik tedavi yöntemlerinin de çok farklı olmaması ve adenokarsinom tanısının hasta üzerinde oluşturduğu psikolojik durum göze alındığındaadenokarsinom grade 1 tanısı koyarken itinalı olunmalıdır.

Çalışmamızda nükleus kısa çaplarının ölçülmesinin sebebi endometrium glandlarında normalde oval ve uzunca olan nükleusların atipiyeye bağlı yuvarlaklaşması nedeniyle atipiyi daha iyi yansıtacağını düşündürmesidir.

Endometriumda morfometrik analizi ilk olarak 1985 yılında E.Skarland 35 tane normal endometrium ve 20 tane iyi ve orta diferansiye adenokarsinom'a ait sitolojik aspiratlar ile çalışmıştır. Ortalama nükleer alan; malign hücrelerde normal epitel hücrelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sayısal veriler ile bir cut off değeri belirlenmeye çalışıldığında en uygun değer olarak $45\mu m^2$ tespit edilmiştir. Ancak bu değer %17 oranında yanlış pozitif %25 oranında yanlış negatiflik vermektedir.

Daha sonra 1988 yılında Baak ve ark. nın yaptığı çalışma oldukça değerli sonuçlar içermektedir. Baak ve arkadaşları 39 adet atipili endometrial hiperplazi vakasında 10 adet morfometrik nükleer özellik, 12 tane morfometrik glandüler yapısal özellik çalışmışlardır (Tablo 8). Sonuçlarında yapısal ve nükleer özelliklerin birlikte değerlendirilmesinin tek başına nükleer özelliklerden daha iyi prognostik önemde olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda bu 22 parametre içerisinde en iyi prognostik olan 3 parametre ile oluşturdukları D skoru analizi; atipili hiperplazi gösteren endometriumdan karsinogeneze progresyonu tahmin etmede anlamlı sonuçlar içermektedir.

Yine Baak ve ark. nın 1992 yılında morfolojik ve morfometrik özellikler aracılığı ile endometrial hiperplazilerde risk değerlendirmesi adlı çalışmasında 39 adet endometrial hiperplazi olgusunu araştırmışlar. Morfometrik ölçüm sonuçları morfolojik sonuçlar ile

karşılaştırıldığında morfometrik D skoru analizinde sensitivitenin yüksek olduğu, ancak spesifitenin daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlar. Bu çalışma sonucunda; morfometrik analizin spesifitesini arttırmak için morfolojik nükleer atipi tanımlamasında bulunan ama morfometrik parametrelerde bulunmayan nükleusun epitel içindeki atipik lokalizasyon ve yerleşiminin nicel bir tanımlayıcı ile geliştirilebileceğini düşünmüşlerdir.

Endometriumda morfometrik analiz olarak D skoru ölçümü ile yapılmış bu çalışmalar da çok anlamlı sonuçlara ulaşılmışsa da bu çalışmaların amacı hiperplazide kanser progresyonunu saptamak olup proliferatif endometrium, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi, adenokarsinom grade 1 grupları arasında farklılık ve oran araştırılmamıştır.

Mahovlic ve ark.'nın 2010 yılında 77 vakalılık endometrium sitolojik aspirat örneklemelerinden yaptığı çalışmada Papanicolaou boyamada NKÇ yi de içeren 9 nükleus parametresinin karşılaştırılmasında malign hiperplastik ve proliferatif endometrium arasında nükleus form faktör ve elongasyon faktör (uzun çap/kısa çap) parametresi hariç diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulmuştur. ($p < 0.05$)

Literatürdeki Mahovlic ve ark. nın bulduğu sonuca benzer şekilde bizim çalışmamızda da proliferatif, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi ve adenokarsinom grade 1 grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ortaya çıkan nükleus çapları ile ilgili oran ve kıyaslamalar rutin ışık mikroskobu ile histopatolojik incelemede ilave ekipman gerekmeden öngörülerde bulunduğu için pratik uygulamalarda faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Ayrıca literatür tarandığında atipili hiperplazi, adenokarsinom (grade 1), atipisiz hiperplazi ve proliferatif endometrium nükleus çap ölçümleri oranları ile ilgili herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız böyle bir analizin değerlendirilmesinde bir ilki teşkil etmektedir.

Bütün bunlarla birlikte çalışmamız, nükleus uzun çap, nükleer elongasyon (uzun çap/kısa çap), form faktör (nükleer düzensizlik ($4\pi \text{ area} \div r^2$), konveks area, çevre uzunluğu, alan gibi nükleer; gland stroma oranı, gland dış yüzey dansitesi gibi gland dallanmasını ve sıklığını yansıtan glandüler morfometrik parametrelerden yoksunluk gibi kısıtlılıklar içermektedir. Bu parametreler elde edilerek yapılacak daha geniş çalışmalar sonuçları zenginleştirecektir. Yine uzun dönem çalışmalarında nükleus boyutunun endometrium karsinomlarında prognoz ile ilişkilendirilmesi çalışmalarına da ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda bilgisayarlı morfometrik ölçüm ile proliferatif endometrium, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi, adenokarsinom (grade 1) tanılı endometrial örneklerde glandlardaki hücrelerinNKÇO'ları hesaplanmış ve gruplar arası farklılık ve oran araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak;

- Proliferatif endometrium ve atipisiz hiperplazi örneklerinde NKÇO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.($p>0.001$)
- Atipili hiperplazi ile atipisiz hiperplazi örneklerinde NKÇO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0.000$)
- Proliferatif endometrium ve atipili hiperplazi örneklerinde NKÇO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0.000$)
- Proliferatif endometrium ve adenokarsinom (grade 1) örneklerindeNKÇO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0.000$)
- Atipili hiperplazi ve adenokarsinom (grade 1)örneklerinde NKÇO ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.($p>0.001$)
- Adenokarsinom (grade 1)'e aitNKÇO'nun atipili hiperplaziye ait NKÇO'ya oranı 1.22 ± 0.37 bulunmuştur.
- Adenokarsinom (grade 1)'e ait NKÇO'nun atipisiz hiperplaziye ait NKÇO'ya oranı $1,74\pm0,52$ bulunmuştur.
- Adenokarsinom (grade 1)'e ait NKÇO'nun proliferatif endometriuma ait NKÇO'ya oranı 1.89 ± 0.60 bulunmuştur.
- AH/EİN NKÇO'nun atipisiz hiperplazi NKÇO'ya oranı $1,48\pm0,42$ bulunmuştur.
- AH/EİN NKÇO'nun proliferatif endometrium NKÇO'ya oranı 1.61 ± 0.37 bulunmuştur.
- Atipisiz hiperplazi NKÇO'nun proliferatif endometrium NKÇO'ya oranı $1.11\pm0,29$ bulunmuştur

7.KAYNAKLAR

- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote Endometrial cancer. Lancet 2005;366:491-505.
- Atasii T, Sahmay S, Jinekoloji, İstanbul 1996.
- Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre- malignant and malignant lesions of the endometrium. Eur J Gynaecol Oncol 2008;29:435-40.
- Ayhan A, Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T et al: Endometrium kanseri. Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilg., Güneş Kitabevi 1996, 963-73.
- Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. Semin Diagn Pathol. 2010 Nov;27.
- Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytendaele AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Lovslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005;103:2304-12.
- Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. J Clin Pathol 2005;58:1-6.
- Baak JP, Orbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. Am J Surg Pathol 2001;25:930-5.
- Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. Clin Genet 2009;75:141-9.
- Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst 2011;103:296-305.

- Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296-305.
- Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th. ed. USA: Springer, 305-453, 2011.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma *Gynecol Oncol* 1983;15:10-17.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN, Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN, Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
- Bulun, Serdar E. *Williams Textbook of Endocrinology*. Published January 1, 2016.
- Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology* 2008;53:325-32.
- Chandeying P, Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J Obstet Gynaecol Res* 2015. doi: 10.1111/jog.12685. [Epub ahead of print].
- Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a
- Collars, Y. (1986). Diagnostic morphometry: relevant background to decision-making in diagnostic histopathology. In *Science of Form: Proceedings of the First International Symposium for Science on Form* (pp. 533-542). KTK Scientific Publishers Tokyo.
- Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631-8. edition 2003
- Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F, Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21: 1851

- Fletcher, Christopher DM, Diagnostic Histopathology Of Tumours FRCPath 2013;658-871
- Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989;49:6828-31.
- Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003;104:669-76.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010681.
- Gray H. Gray's Anatomy. London: Churchill Livingstone, 40. Baski, 2008
- Gray H. The Urogenital System Goss CM, ed. *Anatomy Of The Human Body*, 29th ed. 1973;1265-1339
- Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18:324-30.
- Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1859-64.
- Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1859-64.
- Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet G*

- İlarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011;48:505-12.
- Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80: 1315-24.
- James R. Md. Scott Ronalds S Danforth's Obstetrics and Gynecology, 9th
- Jones SW, Jones GS. Anatomy. Novak's Textbook Of Gynecology;10 th ed.Baltimore: Williams, Wilkins,1981;1-6
- Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996;56:1917-21.
- Kayalı H, Şatiroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi, İstanbul 1992.
- Koornstra JJ1, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10:400-8.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS,WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs,WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 6 Edited by Young RH 2014
- Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, Fadare O, Schwartz PE, Chambers SK, Kong B, Zheng W. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011;128:763-70.

- Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-32.
- Mahovlić V, Ovanin-Rakić A, Skopljanac-Macina L, Barisić A, Rajhvajn S, Juric D, Projić IS, Ilić-Forko J, Babić D, Skrablin-Kucić S, Bozikov J. Digital morphometry of cytologic aspirate endometrial samples. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34(1):45-51.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
- Mazur MT, Kurman RJ *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: A practical approach, second edition, USA* Springer, 2004
- Michael T. Mazur, Robert J. Kurman. *Normal endometrium and infertility*
- Moore KL, Persaud TVN. *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*, 6 th ed. İstanbul 2002;329-330
- Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
- Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
- Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71., Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-9.
- Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462-9.
- Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462-9.

- Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001;61:4311-4.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2334-8.
- Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:103-14.
- Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90
- Mutter, George L.; Duska, Linda R.; Crum, Christopher P. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Published January 1, 2011
- Mutter GL. *Pathology Of Woman Reproductive Tract* 2014;1: 349-369
- Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis, *Int J Cancer* 2013;132:1146-55.
- Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010;24:345-53.
- Noyes, Michael T. Mazur, Robert J. Kurman. Normal endometrium and infertility
- Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, Dreisler A, Hagen C, Haug E. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1115-9.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784-6.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Yound J. *Cancer incidence in five continents*, vol. 7. Lyon: IARC; 1997.
- Mutter, George L, *Pathology Of Female Reproductive Tract*, 2014;349-369

- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
- Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
- Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 2004 Jun;35(6):649-62. Review
- Rahimi S, Marani c,renzi x,natale ME, Giovannini P,Zeloni R.Endometrial polyps and risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium; a study on 694 patients with benign endometrial polyps.*Int J Gynecol Pathol* 28: 522-528
- Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, Jordan D, Swisher E, Weiss NS. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113:655-62 007;196:e40-2
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
- Review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2002 May;9(3):145-84.
- Ronnett BM, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom in: , Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th. ed. USA: Springer, 305-453, 2011
- Ronnett BM, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom In: , Kurman RJ
- Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, Yuce K. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36:31-4.
- Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
- Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:21-8.

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
- Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In Tavassoli FA, Stratton MR, eds. *WHO Classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003:221–23
- Steinbakk A, Malpica A, Slewa A, Skaland I, Gudlaugsson E, Janssen EA, Løvslett K, Fiane B, Kruse AJ, Feng W, Yin Hua Y, Baak JP. Biomarkers and microsatellite instability analysis of curettings can predict the behavior of FIGO stage I endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Sep;24(9):1262-71
- Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
- Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
- Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
- Sorensen, F. B. (1996). Quantitative analysis of nuclear size for prognosis-related
- Springer, 7-31, 2004 453, 2011. , Springer, 7-31, 2004 ve ark 1975

- Steinbakk A, Gudlaugsson E, Aasprong OG, Skaland I, Malpica A, Feng W, Janssen EA, Baak JP. Molecular Biomarkers in EHs Predict Cancer Progression. *Am J Obstet Gynecol* 2011
- Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:605.e1-8.
- Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
- Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-9. *Gynecol* 2
- Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-75.
- Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-75.
- Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct;34(5):776-83
- Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185-92.
- Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89-98.
- Wolfe P, Murphy J, McGinley J, Zhu Z, Jiang W, Gottschall B, Thompson HJ Using Nuclear Morphometry to Discriminate the Tumorigenic Potential of Cells: A Comparison of Statistical Methods *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:976-988
- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or

conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-

- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23.
- Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011;11:96.
- Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:804-11.
- Zaino R, Carinelli S G, Ellenson L H, Lyon: WHO Press; 2014. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors; pp. 125–126.
- Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:431-8.
- Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-508., Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:470-80.