



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF  
BİYOPSİ SONUCUNUN POSTOPERATİF  
HİSTOPATOLOJİK GRADE VE EVRE İLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Eda Sevinç ASLAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Tolgay Tuyan İLHAN

MERSİN - 2022



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE PREOPERATİF  
BİYOPSİ SONUCUNUN POSTOPERATİF  
HİSTOPATOLOJİK GRADE VE EVRE İLE İLİŞKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Eda Sevinç ASLAN  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Tolgay Tuyan İLHAN

MERSİN - 2022

## TEŞEKKÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, cerrahi beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, bana mesleğimi daha çok sevdiren, çalışma disiplini ile örnek olan değerli hocalarım Prof. Dr. F. Gürkan Yazıcı'ya, Prof. Dr. Ayhan Coşkun'a, Prof. Dr. Hakan Aytan'a, Prof. Dr. Devrim Tok'a, Doç.Dr. Hüseyin Durukan'a, Doç. Dr. T. Tuyan İlhan'a, Dr. Öğr. Üyesi Ş. Göksun Gökulu'ya,

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlerin yetişmesi için çok emeği geçen değerli kıdemlilerim ve canım ablalarım Dr.Özde Ayvat Sakarya, Dr.Dilayda Uzun Gül, Dr.Raziyye Tapdıgova'ya,

Birlikte bir ekip olarak çalışmaktan mutlu olduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Özveriyle çalışan kliniğimizin tüm ebe, hemşire, teknisyen, personelimize,

Hayatım boyunca attığım her adımda beni destekleyen, bana inanan, güvenen, hayatımın vazgeçilmezleri olan canım annem Ayşe Aslan, canım babam Adnan Aslan ve biricik ablam Esra Aslan'a

Her zaman yanımda olan sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Berkay Aygün'e sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Eda Sevinç ASLAN

Mersin - 2022

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	67
TABLolar DİZİNİ	69

## ÖZET

### **Endometrium Kanserinde Preoperatif Biyopsi Sonucunun Postoperatif Histolojik Grade ve Evre ile İlişkisinin Araştırılması**

Endometrial biyopsinin endometrium kanser tanısındaki yeri çok önemlidir. Çalışmamızda endometrium kanserlerinde operasyon öncesi alınan endometrial doku biyopsisinin ameliyat sonrası bakılan histolojik grade ve evrelemeye olan katkısı ve ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Bu çalışma kapsamında Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde 9 Aralık 2019 ile 6 Eylül 2021 arasında opere olan, preoperatif biyopsi sonucunda endometrium kanseri tanısı alan 66 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaşı, komorbid hastalıkları, preoperatif biyopsi materyalindeki histopatolojik grade, postoperatif patoloji sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $59,85 \pm 9,28$  yıldır. En sık uygulanan cerrahi prosedür total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) + pelvik ve paraaortik lenf notu disseksiyonu (PPLND) + omentektomidir. Hastaların büyük kısmı grade 1 hastalığa sahiptir. Değerlendirmeye dahil edilen toplam 55 hastadan 37'sinin (%67,3) biyopsi sonucu ile histopatolojik inceleme sonucu aynı grade olduğu bulunmuştur. Ayrıca lenfovasküler ve /veya servikal invazyon olan hastaların biyopsi sonucunun anlamlı düzeyde yüksek grade olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, biyopsi sonucu ile histopatolojik inceleme sonucu uyumlu görülmektedir. Buna ek olarak histopatolojik incelemenin gelecekte uygulanan tedavi rejimlerini planlamada fayda sağlayacağı bir gerçektir.

**Anahtar kelimeler:** Biyopsi, Endometrium, Kanser

## ABSTRACT

### Investigation Evaluation of the Relationship between Preoperative Biopsy Results and Postoperative Histological Grade and Stage in Endometrial Cancer

The role of endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer is very important. In our study, we aimed to reveal the contribution and relationship of preoperative endometrial tissue biopsy in endometrial cancers to histological grade and staging after surgery.

Within the scope of this study, 60 patients who were operated between 9 December 2019 and 6 September 2021 at Mersin University Hospital and who were diagnosed with endometrial cancer as a result of preoperative biopsy were retrospectively analyzed. The relationship between the patients' age, comorbid diseases, histopathological grade in the preoperative biopsy material, and postoperative pathology results were examined.

The mean age of the patients included in this study was  $59,85 \pm 9,28$  years. The most common surgical procedure is total abdominal hysterectomy (TAH) + bilateral salpingoophorectomy (BSO) + pelvic and paraaortic lymph node dissection (PPLND) + omentectomy. Most of the patients have grade 1 disease. Biopsy results and histopathological examination results were found to be the same grade in 37 (67,3%) of the 55 patients included in the evaluation. In addition, biopsy results of patients with lymphovascular and/or cervical invasion were found to be significantly high grade.

In conclusion, biopsy results and histopathological examination results seem to be compatible. In addition, histopathological examination is a useful fact in planning future treatment regimens.

**Keywords:** Biopsy, Cancer, Endometrium

## GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri; gelişmekte olan ülkelerde en yaygın jinekolojik kanserdir. Lokalize tümörlerde tedaviye yanıt yüksek olmasına karşın ekstrauterin hastalık varlığında, özellikle pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı varlığında tedaviye yanıt önemli ölçüde azalmaktadır. Beş-yıllık sağkalım beklentisi lokalize hastalıkta %80-90 iken, lenf nodu tutulumu varlığında %60'tan daha azdır<sup>1</sup>.

Endometrium kanseri tanısı için biyopsi yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bunlar ofis ortamında yapılan biyopsiler ve histeroskopi yardımlı biyopsi teknikleri ve varyasyonlarıdır. Tüm teknikler için başarı oranı %70 ile %92 arasında değişmekle birlikte herhangi birisinin diğerine belirgin üstünlüğü saptanamamıştır<sup>2</sup>.

Cerrahi tedavide temel olarak histerektomi ve bilateral salpingoofektomi (BSO) ve batın sıvısı örneklemesi yapılır. Seçilmiş bir grup hastada adjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulanabilse de esas tedavisi cerrahidir. Hastalığın lenf nodu yayılımına meyilli olması nedeniyle pelvik, paraaortik lenfadenektomi veya adjuvan radyoterapi cerrahi tedaviye dahil edilmeye başlanmıştır<sup>2</sup>.

Geçmişte endometrium kanseri evrelemesi klinik olarak yapılırdı. Ancak klinik evrelemenin histopatolojik özellikleri göz önüne alınması nedeniyle evreleme sistemi cerrahi evrelemeye doğru yönelmiştir. FIGO (Federation of International Gynecology and Obstetrics) 1988 ve 2009 yıllarında endometrium kanseri cerrahi evrelemesine yönelik protokoller yayınlamıştır.

Cerrahi evreleme sayesinde klinik olarak erken evre olmasına karşın adjuvan tedaviden fayda görecekt hastaların gözden kaçmasına engel olunmaya çalışılmıştır. Cerrahi evreleme pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır<sup>2</sup>. Ancak her hastaya lenf nodu diseksiyonunun

yapılması ve genişliği üzerine tartışmalar halen devam etmektedir. Örneğin erken evre endometrium kanserinde, lenfadenektominin beklenen yaşam süresine katkısının gösterilemediği randomize çalışmalar mevcuttur<sup>3,4</sup>.

Bu gibi çalışmalar sonrasında hastaları kötü prognoz ve ileri evre hastalık açısından sınıflandırmak için risk değerlendirmeleri yapılmaya başlanmıştır.

Bir grup cerrah düşük riskli endometrium kanseri hastalarına rutin lenf nodu diseksiyonu yapmaktan vazgeçmiştir. Yüksek riskli gruptaki hastalar için lenf nodu diseksiyonu halen yapılmaktadır. Bunun nedeni ise bu gruptaki adjuvan tedavi için uygun hastaları belirleyerek sağkalımı artırmaktır<sup>5,6</sup>. Ancak lenfadenektomi işlemi ameliyat süresinde uzama, buna bağlı enfeksiyon ve kanama riskinde artış ile 2 hastaların morbiditesi ve mortalitesi için potansiyel risk oluşturmaktadır. Ayrıca alt ekstremitelerde lenfödem ve intraabdominal lenfokist oluşmasına neden olabilmektedir. Bunlar hastaların hayat kalitesini büyük oranda bozmaktadır<sup>3,4</sup>.

Hastalığın metastaz riskini preoperatif dönemde belirlemek, hastayı gereksiz lenf nodu diseksiyonundan ve buna bağlı morbiditelerden korumayı ve adjuvan tedaviden fayda görecektir hasta grubunu erken safhada belirlemeyi sağlar. Örneğin lenf nodu metastazı için histopatolojik risk faktörleri mevcuttur. Bunlar myometrial invazyon derinliği ( $\geq 50\%$ ), tümör büyüklüğü, servikal stromaya yayılım, lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) ve zayıf histolojik farklılaşmanın (grade) varlığıdır. Teorik olarak bu etmenler ameliyat öncesinde saptanabilmektedir. Tümör invazyon derinliği ve büyüklüğü görüntüleme yöntemleriyle, histolojik farklılaşma ise preoperatif örnekleme ile değerlendirilebilir<sup>7</sup>.

Bu çalışmada endometrium kanseri nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda preoperatif biyopsi sonucunun postoperatif histopatolojik grade ve evre ile ilişkisi araştırılacaktır. Ayrıca sonuçların upgrade olma ihtimalini artıran özellikler incelenecektir.



## GENEL BİLGİLER

### 1.Epidemiyoloji

Endometriyal kanser, kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanserdir,kanser nedeni ölümlerde ise yedinci sıradadır ve ABD'de en yaygın jinekolojik kanserdir. Birleşik Devletlerde kadınlar hayatları boyunca %3 endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Risk faktörleri, obezite ve ileri yaştan oluşmaktadır. Her iki faktör de günümüzde daha yaygın hale geldiği için endometrium kanser sıklığı artmaya devam etmektedir. En sık başvuru şikayeti anormal uterin kanama (%75-90) olup kanama olmaksızın da saptanabilir.

Neyse ki, hastalar vajinal kanama nedeniyle erken dönemde tıbbi yardım için başvurmakta ve yapılan ileri incelemeler tanı koydurmaktadır. Kadınların çoğunda temel tedavi histerektomi ile birlikte bilateral salpingooferektomi (BSO) ve evreleme lenfadenektomisidir. Hastaların dörtte üçü yalnızca cerrahi ile tedavi edilebileceği eyre I hastalığa sahiptir. Daha ileri evrede hastalığı olan kadınlar tipik olarak postoperatif kemoterapi, radyoterapi ya da her ikisinin birlikte yapıldığı tedavilere gereksinim duyarlar.<sup>8</sup>

Son yıllarda edinilen bilgilere göre hastalara %17'si 45-54 yaş, %34'ü 55-64 yaş, %26'sı ise 65-74 yaş arasında tanı konmuştur. Endometriyal kanser, özellikle menopozdan sonraki kadınları etkiler. Endometrium kanseri teşhisi konan kadınların yaş ortalaması 60'tır. 45 yaşın altındaki kadınlarda da da görülmekle birlikte oldukça nadirdir<sup>9</sup>.

Endometrium kanseri GLOBOCAN 2018 verilerine bakıldığında kadınlarda görülen kanserler arasında 382 000 yeni tanı alan vaka sayısı ile kanserler arasında 6. sıradadır. Mortalitesi ile de nerdeyse 90 000 vaka ile 19. sıradadır<sup>10</sup>.

Türkiye için insidans oranı GLOBOCAN 2018 verilerine göre 100 binde 11,'dir<sup>10</sup>. Türkiye 2017 yılı insidanslarına göre endometrium kanseri 10/100

000 ile kadınlarda en sık görülen 4. kanserdir, jinekolojik kanserler içerisinde ise birinci sırada görülür<sup>11</sup>.

Endometrium kanseri, diabetes mellitus, erken menarş, nulliparite, obezite polikistik over sendromu, geç menapoz, tamoksifen kullanımında artmaktadır. Gebelik, rahim içi araç uygulaması, kombine oral kontraseptif kullanımı ve sigara kullanımında ise azalmaktadır<sup>8</sup>.

2000 yılından beri insidans artmaktadır; bu çoğunlukla endometrial kanser ile artan vücut ağırlığı arasındaki sıkı ilişki ile ilgilidir. Fazla kilolu olmanın yanında bazı ülkelerde parite azalıyor. Endometrial kanserlerinin önemli bir kısmı, kilonun korunmasıyla önlenir<sup>12</sup>.

## 2.Risk Faktörleri

Endometrium kanseri sıklıkla ileri yaşta, postmenapozal kadınlarda görülür. Karşılanmamış östrojen, diabetes mellitus, obezite, genetik faktörler gibi birçok sebebe bağlı olabilir<sup>8</sup>. Tabloda gösterildiği üzere çok sayıda risk faktörü ile ilişkisi bulunmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri**

Risk Faktör	Relative risk(RR)
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Tamoksifen tedavisi	2
Geç menapoz ( >55 yaş )	2
Nulliparite	2-3
Obezite	BKI 25-30: x1,5 BKI 30-35:x2,5 BKİ 35-40: x4,5 BKİ>40: x7,1
Polikistik Over Sendromu	3
Diyabetes Mellitus	2,8
Atipili Endometrial Hiperplazi	8-29

## 2.1.Östrojen

Endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser için ana risk faktörü; Progesteron tarafından optimize edilmemiş eksojen veya endojen östrojen Postmenopozal östrojen tedavisi veya tamoksifen yoluyla ekzojen östrojen maruziyeti meydana gelebilirken, endojen östrojen maruziyeti obezite, anovulatuvar adet döngüleri veya östrojen salgılayan tümörler nedeniyle oluşabilir.

Endojen veya eksojen karşılanmamış östrojen endometriyal büyümeyi uyarır, mitoz insidansını artırır ve lokal endometrial büyüme faktörlerini aktive eder. Menopoz sonrası kadınlarda tek başına östrojenin endometriyal kanser oluşumunu arttırdığını gösteren epidemiyolojik kanıtlar, östrojenin endometriyal hücreler üzerindeki etkisi için iki farklı mekanizma olabileceğini gösterdiği şeklinde yorumlanır. Bu veriler, kanser öncesi bir endometriyal hücre üzerinde doğrudan uyarıcı bir etki olabileceğini ima eder. Bu hücre, östrojen tarafından artan bir oranda bölünmeye başlaması için uyarılır, böylece normalde vahşi tip bir endometriyal kanserin gelişmesi için gereken süreden daha kısa sürede kanser olur<sup>13</sup>.

İkinci hipotez, östrojenin önceden var olan bir endometrium kanserini uyurabileceği ve onu daha kısa sürede saptanamayan aşamadan saptanan bir aşamaya götürebileceği gerçeğiyle ilgilidir. Bu etki, ERT'ye başladıktan sonra 2 ila 3 yıllık kısa bir gecikme süresinin kanıtlarına ve bazı endometriyal kanserlerin saptanmasına dayanmaktadır<sup>14</sup>.

Erken menarş, nulliparite, geç menopoz gibi artmış menstrüel siklus sayısı ile ilişkili durumlar hayat boyu artmış östrojen maruziyetine neden olmaktadır<sup>12,15</sup>.

## 2.2.Tamoksifen

Meme kanseri hastalarında kullanılan tamoksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM)'dür. Diğer selektif östrojen reseptör modülatörlerinin (SERM'ler) ve aromataz inhibitörlerine göre tamoksifen daha yaygın

olarak kullanılmaktadır ve önümüzdeki on yıl daha meme kanserinin önemli alt sınıflarında kullanılması beklenmektedir<sup>15</sup>.

Endometrium dokusunda östrojen ile agonistik etki oluşturarak endometrial hiperplazi ve endometrial kanser oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Tamoksifen kullanımına bağlı olarak meme kanseri hastalarında yıllara göre endometrium kanseri riskinin artış gösterdiği izlenmiştir.

Endometrium kanseri riski tamoksifen kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla iki ile beş yıl arasında kullanımda 2 kat, beş yılın üzerinde kullanımda ise 6,9 kat artmıştır ve endometrium kanserinde prognoz, tamoksifen kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha kötüdür<sup>15</sup>.

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) tamoksifen kullanan hastalarda endometrial kanser açısından rutin tarama önermemektedir; ancak hastalara tamoksifenin riskleri ile ilgili danışmanlık verilmesi, hiperplazi ya da kanser semptomları yönünden yakın takip ve semptom görülmesi durumunda ileri tetkik önermektedir<sup>8</sup>.

### **2.3.Obezite**

Vücut kitle indeksi (BMI), endometriyal kanser için belirlenmiş bir risk faktörüdür. Dünya genelinde endometrium kanserli hastaların %34'ünü vücut ağırlığı fazla olan hastalar oluşturmaktadır. 20 kanser tipinin yakın zamanda standardize edilmiş üç milyondan fazla kadını kapsayan bir meta-analizinde, BMI ile kanser riski arasındaki ilişkinin endometriyal kanser için en yüksek sırada yer aldığını ve 5 kg/m<sup>2</sup>'lik artımlı artış başına 1,59'luk rölatif risk olduğunu bulunmuştur. Endojen seks hormonu metabolizmasındaki değişiklikler, yüksek vücut ağırlığının endometriyal kanser riski üzerindeki etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir. Spesifik olarak artan risk, yağ dokuda artan aromataz enzim aktivitesi ("aromatizasyon") yoluyla androjenik öncüllerin estradiole dönüşme oranlarının daha yüksek olması ve dolayısıyla hiperöstrojenik duruma yol açması ile açıklanabilir<sup>17,18</sup>.

## **2.4.Diabetes mellitus**

Endometrium kanseri hastalarında diabetes mellitus oldukça yaygın izlenmektedir. Diabetes mellitusun obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir . Birçok mekanizma ile endometrial kanser riskini arttırdığı ortaya konulmuştur. İnsülinin endometriyal hücreler üzerindeki insülin reseptörlerine bağlanarak endometrial stromal hücrelerin büyümesini uyardığı gösterilmiştir. Öte yandan hiperinsülinemi, dolaşımdaki serbest IGF-1'i artırır, bu da endometriyal hücre proliferasyonunu uyarır ve PI3K/Akt ve Ras/MAPK sistemini uyararak apoptozisi inhibe eder<sup>19-25</sup>.

Hiperinsülinemi, dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonlarını azaltarak biyoaktif östrojen düzeylerini de artırabilir. Birçok çalışma tip 1 ve tip 2 diyabet arasında ayırım yapmamıştır, ancak bu iki tipin göreceli prevalansı göz önüne alındığında, vakaların büyük çoğunluğunun tip 2 diyabet olması muhtemeldir<sup>17,18</sup>.

## **2.5. Polikistik Over Sendromu**

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen bir endokrin hastalıdır. Sendrom polikistik over morfolojisi, kronik yumurtlama bozukluğu karakterizedir ve başta infertilite olmak üzere insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarla da doğrudan ilişkilidir. PCOS ile ilişkili en önemli hormonal anormallikler hiperandrojenemi ve artmış östrojen üretimidir. PCOS'lu hastaların endometrium tabakası, kronik anovulasyon ile uzun bir süre karşılanmamış östrojen etkisindedir. Bu sebeple PCOS'lu kadınlarda endometrium kanseri gelişme oranı yükselmiştir. Bir diğer bilgi artmış LH sekresyonu da endometriumda yer alan LH/hCG reseptörlerini uyararak büyüme ve gelişmeyi uyararak kanser gelişimine neden olabilir<sup>26,30</sup>.

## **2.6.Irk**

Beyaz ırkta Afrika kökenli Amerikan kadınlara göre endometrium kanseri çok daha fazla görülmektedir, ancak Afrika kökenli Amerikan kadınlarda prognoz daha ciddi seyretmektedir. Mortalite siyahi ırkta 2 kat daha artmıştır. Bu tablo net belirtilememekle birlikte kötü seyreden kanser

gruplarına genetik yatkınlık, fakirlik, sağlık kuruluşlarına ve sağlık sigortasına ulaşmada zorluklar neden olmuş olabilir<sup>31</sup>.

### 3.SINIFLANDIRMA

#### 3.1.Histoloji

Endometrium kanseri WHO tarafından histolojik alt tiplerine göre tabloda görüldüğü gibi sınıflandırılmıştır<sup>32</sup> (Tablo 2). Endometrioid ile non-endometrioid tip olmak üzere ikiye ayrılır. Endometrioid tip ise en sık görülenidir (%77). Endometrioid tip grade 1, grade 2 ve grade 3 olmak üzere diferensiyonlarına göre alt gruplarına ayrılır. Endometrioid tip içinde kötü diferansiye tip (grade 3) en az görülendir. En yaygın endometrioid olmayan histoloji seröz endometrium kanseridir (%7), bunu berrak hücre (%2 ile %4), müsinöz (%1 ile %2) takip eder. Bazı endometrioid olmayan endometriyal karsinomlar, endometrioid kanserlerden daha agresif davranırlar, öyle ki, klinik evre I hastalığı olan kadınlarda bile, cerrahi değerlendirme sırasında sıklıkla ekstrauterin metastaz olduğu görülmüştür<sup>8,33</sup>.

**Tablo 2. Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflaması ve Sıklıkları**

Histolojik tip	Tahmini oran
Endometrioid	%77
Seröz	%7
Berrak hücreli	%2
Müsinöz	%1-2
Undiferansiye	%1
Karsinosarkom	%3

Bazı kadınlarda birden çok histolojik alt tip beraber bulunmaktadır, bunlar mikst karsinom olarak isimlendirilmektedir, bu durumda ikinci tipin en düşük %5 oranında olması gerekmektedir<sup>34</sup>. Histolojik grade, yapısal diferansiyasyon derecesi ve nükleer atipiyi gösterir.

- Grade 1:  $\leq$ %5 solid büyüme paterni vardır
- Grade 2: %6-50 solid büyüme paterni vardır

- Grade 3: >%50 solid büyüme paterni vardır

Büyüme paterni ile uyumlu olmayan belirgin nükleer atipi grade'i bir derece artırır. Seröz ve berrak hücreli tümörler diğer tiplere göre yüksek grade kabul edilir.

### 3.2.Klinikopatoloji

Endometrium kanseri klinikopatolojik olarak tip I ve tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Tip I endometrium kanseri; endometrioid adenokarsinomdur ve tüm endometrium kanser hastalarının %80'ini oluşturur ve genellikle daha genç ve obez hasta gruplarında erken evrede tanı alır. Östrojene bağımlıdır. Histolojik olarak çoğunlukla iyi diferansiye endometrioid karsinomdur. Endometrial hiperplazi gibi öncü lezyonlar eşlik eder.

Tip II endometrium kanseri; çoğunlukla kötü diferansiye endometrioid karsinom olan berrak hücreli veya seröz karsinomdur. Daha kötü prognozlu olup daha yaşlı hasta grubunda izlenir ve östrojene bağımlı değildir. Obezite çoğunlukla tip I endometrium kanserli hasta grubunda görülse de tip II endometrium kanseri ile de ilişkisi mevcuttur. Diabetes mellitus sıklığı ise her iki alt tipte de benzerlik gösterir<sup>26,35</sup>. (Tablo 3).

**Tablo 3. Endometrium kanseri özellikleri**

Tip 1 Endometrium Kanseri	Tip 2 Endometrium Kanseri
Daha sık görülür %80	Daha nadir görülür
Premenapozal dönemdeki genç hastalar, obez hastalar	İleri yaştaki hastalar, zayıf hasta
İyi histolojik tip (endometrioid adenokanser)	Kötü histolojik tip (seröz, berrak)
ER(+), PR(+), Östrojen bağımlı	ER(-), PR(-), Östrojen bağımlı değil
İyi diferansiyasyon (grade 1-2)	Kötü diferansiyasyon (grade 3)
İyi prognoz	Kötü prognoz
PTEN, B-catenin, K-ras mutasyonu, mikrosatellit instabilite, diploid	P53, HER2-neu, P16, e-cadherin mutasyonu, anöploid

#### 4.Patogenez

Patogenez genellikle bu kanserin histolojik alt gruplarında birbirinden farklıdır. Çalışmalar endometriyal karsinomların en yaygın tipi olan endometrioid adenokarsinomun aşırı östrojen maruziyeti ortamında endometriyal hiperplaziden geliştiğini ve genellikle iyi bir klinik seyir izlediğini göstermektedir. Buna karşılık, en iyi seröz karsinom tarafından temsil edilen ve azınlıkta kalan non-endometrioid tip endometriyal karsinom, östrojenik risk faktörleri veya yüksek serum hormon seviyeleri ile ilişkili görünmemektedir ve bu tümörler, hiperplastik epitelden ziyade atrofik olarak gelişiyor gibi görünmektedir<sup>36</sup>.

#### 5.Endometrial hiperplazi

Anormal kanama ile polikliniklere müracaat eden hastaların %15'i endometrium kanseri, %15'i ise endometrial hiperplazi tanısı alır. Endometrial hiperplazi geriye dönebildiği gibi, kansere de ilerleyebilen lezyonların bulunduğu bir tablodur<sup>26</sup>. Günümüzde en yaygın olarak 4 seviyeli Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sistemi iki kritere dayanmaktadır: Bunlar glandüler çapraşıklık ve nükleer görünümdür. Endometrial hiperplazinin alt tipleri basit atipili hiperplazi, kompleks atipili hiperplazi, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi alt sınıfları mevcuttur.

Kurman ve ark. tarafından 170 adet hasta üzerinde yapılan bir çalışmada aşağıdaki tabloda verilen bulgulara ulaşılmıştır<sup>37</sup> (Tablo 4).

**Tablo 4. Hiperplazi Tipleri ve Malignite Potansiyelleri**

Hiperplazi	Regresyon	Malignite
Basit atipisiz hiperplazi	%80	%1
Basit atipili hiperplazi	%69	%8
Kompleks atipisiz hiperplazi	%80	%3
Kompleks atipili hiperplazi	%57	%9

#### 6.Tanı

Ayaktan tedavi başvurularının %33'ünü oluşturan anormal uterin kanama, perimenopozal ve postmenopozal yaş grubundaki sevklerin



%69'unu ilgilendiren önemli bir jinekolojik sorundur. 35 yaş ve üstü kadınlarda veya postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın değerlendirilmesi, sorunun iyi huylu doğasını doğrulamak ve endometriyal karsinomu dışlamak için kritik öneme sahiptir, böylece tıbbi veya konservatif tedavi önerilebilir ve gereksiz radikal cerrahiden kaçınılabilir.

Menapoz öncesi hastalarda düzensiz kanamanın menopozun habercisi olarak düşünülmesi tanıyı geciktirebilmektedir. Preoperatif tanı endometrial biyopsi veya küretaj materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konur. Ofis örnekleme pipelle aracılığıyla yapılır. Endometrium kanserini menopoz sonrası hastalarda (%99,6), menopoz öncesi hastalara (%91) göre daha iyi tespit eder. Pipelle endometrial örnekleme ile %90a yakın hastada yeterli örnekleme sonucu alınabilmektedir.

Postmenopozal kanamayı örneklemede pipelle endometrial biyopsi, dilatasyon&küretaj veya histerektomiye kıyasla daha ucuz ve etkinliği de yüksektir. Endometrial biyopsi sonucu benign sebepler olmasına rağmen hastanın şikayeti devam ediyor ise histereskopi yardımı ile biyopsi alınmalıdır<sup>38-40</sup>.

Hiçbir şikayeti olmasa dahi yapılan smear taramalarında atipik glandüler hücre olarak raporlanan 35 yaşın üstündeki hastalarda endometrial örnekleme yapmak gerekmektedir. Bu hastaların %38'ine endometrial ve servikal kaynaklı preinvaziv lezyonlar veya karsinom eşlik edebilir<sup>41</sup>.

TVUS, semptomatik olan, endometriyal biyopsi sonucu negatif olan veya tıbbi tedaviye rağmen anormal kanama yaşamaya devam eden anormal uterin kanaması olan kadınları değerlendirmede ve postmenopozal kanamaları değerlendirme yardımcıdır. Uterin kavite içinde büyüyen tümör dokusu kalınlaşmış veya heterojen endometrium tabakası veya polipoid yapıda izlenebilir TVUS, postmenopozal kanaması olan hastalarda hastalığı tespit etmede en duyarlıdır, çünkü 5 mm veya daha az bir kesim endometriyal kanseri güvenilir bir şekilde dışlar<sup>42-44</sup>.

Premenopozal kadınlarda, endometriyal kalınlık proliferatif faz (4 ila 8 mm) arasında değişir ve TVUS, endometriumun en ince olduğu adet döngüsünün 4 ila 6. günleri arasında planlanmalıdır. Yapılan bir çalışmada artmış endometrium kalınlığı veya tanı koymada yetersiz muayene bulguları olması halinde endometrial örnekleme yapılmalıdır<sup>30</sup>.

## 7.Evreleme

Uluslararası olarak kabul edilen kanser evrelemesinin ana amaçlarından biri, tedavi yöntemlerinin muğlaklık olmadan karşılaştırılması için kişinin klinik deneyimini başkalarına aktarma yöntemi sağlamak amacıyla bir kanserin kapsamına ilişkin bir sınıflandırma sunmaktır. Bu amaca ulaşmak için evreleme sistemleri kanıta dayalı ve kullanıcı dostu olmalıdır<sup>45</sup>.

Endometrium kanseri ve diğer jinekolojik kanserler için FIGO 1958 yılında evreleme ve sınıflandırma sistemi yayınlamıştır. 1988 yılında ise klinik evrelemeden cerrahi-patolojik evrelemeye geçildiği yeni bir sistem yayınlamış olup, son olarak da 2009 yılında cerrahi-patolojik evrelemeyi güncellemiştir<sup>45</sup>. (Tablo 5)

Cerrahi olarak evreleme; histerektomi, bilateral salpingooferektomi, batin yıkama sıvısı örneklenmesi, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonuna göre yapılmaktadır. FIGO 2009 evreleme sisteminde dikkat çeken nokta pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun, evrelemede ayrı ayrı gösterilmesi olmuştur. Tutulum olan grubun ise daha kötü prognoz gösterdiği izlenmiştir. Bu da endometrium kanserli hastalarda lenf nodu diseksiyonunun önemini göstermektedir<sup>45</sup>. Kötü diferansiye endometrioid karsinom veya diğer yüksek risk grubuna sahip endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu nadir değildir<sup>46</sup>.

## 8.Risk Belirlenmesi

Endometrium kanseri %75 hastada metastaz yapmadan tanı almış olur. Metastatik olan ve olmayan pelvik lenf düğümlerinin yüzdesi ve tümör tarafından işgal edilen ilgili lenf düğümlerinin oranı, ölüm oranlarını ve nüks oranlarını önemli ölçüde etkiler<sup>47-48</sup>. Tümör boyutu arttıkça, genel olarak nodal metastaz ve ektrauterin hastalık riski de artar. Grade, myometrial invazyon ve tümörün servikal yayılımı da lenf nodu metastazını arttıran sebeplerdir. Lenfadenektominin hastalığın yaygınlığını doğru bir şekilde belirlemenin yanı sıra terapötik bir etkisi olabilir<sup>48-50</sup>. Lenfovasküler alan invazyonu ve anoplöidi varlığı lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak prognozu kötüleştirir<sup>51</sup>.

**Tablo 5. FIGO Endometrium Kanseri Evreleme Sistemi**

Tanım	FIGO	TNM
Kanser intrauterin ancak servikal bağ doku doğal	I	T1 N0 M0
Myometrial doku invazyonu yarısından az	IA	T1a N0 M0
Myometrial doku invazyonu yarısından fazla ancak corpus uteri aşmamış	IB	T1b N0 M0
Corpus uteri aşmış, servikal bağ doku etkilenmiş ancak uterus dışına yayılmamış	II	T2 N0 M0
Uterus dışına yayılmış ancak rektum veya mesane doğal	III	T3 N0 M0
Uterus dışına yayılmış, fallop tüpü ve/veya over etkilenmiş	IIIA	T3a N0 M0
Vajene ve/veya periferel dokulara yayılmış (parametrium)	IIIB	T3b N0 M0
Yaygın invazyon ancak mesane ve rektum doğal, pelvik lenf nodu etkilenmiş ancak paraaortik lenf nodu metastazı yok	IIIC1	T1-3 N1 M0
Yaygın invazyon ancak mesane ve rektum doğal, paraaortik lenf nodu metastazı mevcut	IIIC2	T1-3 N2 M0
Rektum ve mesane mukozasına yayılmış	IVA	T4 M0
İnguinal (groin) lenf nodu, üst abdomen, omentum veya akciğer, karaciğer ve kemik gibi uzak organ metastazı	IVB	M1

Lenf nodu metastazı riskini belirlemek için preoperatif tahmin sistemi uygulanmalıdır. Görüntüleme teknikleri (manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)), kan tetkiki, histopatolojik örnekleme, lenf nodlarının intraoperatif patolojik incelemesi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve nihai uterus patolojik bulguları gibi çeşitli preoperatif ve perioperatif test modaliteleri ek olarak yol gösterebilir. Ayrıca, düşük riskli hastalığı olan hastalarda gereksiz lenfadenektomilerden kaçınmak için çeşitli risk modelleri ve puanlama sistemleri kullanılabilir.

En yaygın olarak kullanılan algoritma Mariani ve diğerleri tarafından önerilmiştir. Bu algoritmaya göre, yüzeysel (uterus kalınlığının yarısından daha az) miyometrial invazyonlu ve maksimal tümör boyutu 2 cm olan (intraoperatif

frozen kesit ile analiz edilen) grade 1 veya 2 endometrioid karsinomu olan hastalara, retroperitoneal lenfadenektomi yapılmayabilir. Endometrial kanserli hastalara risk değerlendirilmesi açısından bireysel yaklaşılmalıdır. Bu şekilde yapılan yaklaşım her ne kadar tedavi cerrahi olsa da, cerrahinin sınırlarına ve adjuvan tedavi ihtiyacına erken dönemde karar verilmesine yardımcı olacaktır<sup>52</sup>.

Retroperitoneal lenfadenektomi, endometrial kanser tedavisi için en tartışmalı ve tartışmalı cerrahi prosedürlerden biridir. Bununla birlikte, bu prosedür, en son Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemine göre endometrial kanser için cerrahi tedavinin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir. Elbette onkolojik fayda morbiditeye karşı dengelenmelidir. Lenfadenektomi, lenf nodu metastazı yüksek riskli gruba önerilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda sağ kalımı iyileştirir. Selektif lenfadenektomi, lenfadenektomi ile ilişkili komplikasyonlar olan vasküler yaralanmalar, sinir yaralanmaları, ürolojik ve lenfösel komplikasyonlarından korur<sup>52</sup>.

## **9.Uterusa ait faktörler**

Uterin faktörler başlıca; grade, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyondur. Yüksek riskli uterin kombinasyonu olan bir kadın alt grubunun, metastatik nodal hastalık yokluğunda bile, nüks oranlarının yüksek olması ilgi çekicidir<sup>53</sup>.

Yapılan bir çalışmada pelvik nodları pozitif olan kadınların, negatif nodlara sahip kadınlara göre grade 3 tümör, derin miyometriyal invazyon, servikal stromal tutulum ve geniş lenfovasküler alan invazyonu olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Adjuvan pelvik radyoterapi alan tüm nod negatif kadınlarda uterin faktörlerden bir veya daha fazlası vardı<sup>53-54</sup>.

Gelecekte, en yüksek ölüm riski taşıyanları belirlemede yaş ve uterin risk faktörlerinin giderek daha önemli hale geleceği tahmin ediliyor. Çalışmanın sonuçları, negatif düğümlere rağmen önemli sayıda kadının ölüm riski altında olduğunu ve yüksek riskli uterus faktörlerinin varlığına veya yokluğuna dayanarak sağkalımı öngörebileceğimizi göstermektedir. Grade 1-2 endometrioid kanser, tümör çapının < 2 cm olması, myometrial invazyonun <%50 olması düşük risk grubu olarak kabul edilmektedir<sup>55</sup>.

## 10.Dokuya ait biomarkerler

Endometriyal karsinomlar genetik değişikliklerde farklılık gösteren tip 1 (daha az agresif) ve tip 2 (agresif) tümörler olarak sınıflandırılır. Şimdiye kadar, yüksek nüks riski olan hastaları tanımlayabilen güvenilir immünohistokimyasal belirteçler nadirdir. Yapılan bir çalışmada endometrial kanser için tanımlanmış bir biyobelirteç olan L1 hücre yapışma molekülünün (L1CAM) ifadesi tanımlanmış ve L1CAM östrojen reseptörü (ER)/progesteron reseptörü (PR) ve E-kadherin ile karşılaştırılmıştır. L1CAM'nin normal endometriumda ve endometrioid EC'lerin (tip 1) büyük çoğunluğunda bulunmadığını, ancak tip 2 olarak kabul edilen seröz ve berrak hücreli endometriyal kanserlerde güçlü bir şekilde eksprese edildiği bulunmuş olup kötü prognoz ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>.

Birkaç retrospektif çalışma, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve primer tümörlerdeki tümör baskılayıcı p53'ün durumunun bağımsız prognostik belirteçler olduğunu desteklemektedir<sup>57</sup>.

Bir dizi çalışma, ER, PR veya her ikisinin varlığının, reseptör negatif tümörlere kıyasla daha iyi bir klinik sonucu öngördüğünü göstermiştir. ER ve PR pozitif tümörleri olan hastalarda sağkalımda iyileşme yönünde bir eğilim bulunmuştur ancak bu düzey istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. ER ve PR yokluğunun ileri evre ve yüksek grade ile ilişkili olduğu görülmüştür<sup>58</sup>.

P16 ve P53 tümör süpressör genlerinin defekti yüksek riskli endometrium kanserlerinde tespit edilmiştir. P53 gen defekti daha çok non-endometrioid tip kanserlerde izlenmektedir<sup>59</sup>.

## 11.Demografik faktörler

Beyaz kadınlar, siyah kadınlardan daha fazla endometriyal kanser gelişimi riski altındadır; bununla birlikte, siyah kadınların bu hastalıktan ölme olasılığı daha yüksektir. Bunun yanında siyah kadınlarda obezite, diyabet ve hipertansiyon prevalansı daha yüksektir<sup>60</sup>.

Lenf nodu metastazı ile ilişkisi gösterilememesine rağmen, ileri yaşın kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olduğu bilinmektedir. 65 yaş üstü hastaların yaşam beklentisi genç hastalara kıyasla %10 daha kötüdür<sup>21</sup>. Retrospektif bir çalışmada endometrioid tip endometrium kanserlerinde diabetes mellitusun eşlik etmesinin, rekürrens olsun olmasın hasta yaşamını

olumsuz etkilediği görülmüştür. Obez hasta grubunda endometrium kanserine bağlı mortalitenin azaldığı görülmüştür. BKİ'de her bir birim azalma mortalitede %3'lük azalma ile ilişkili bulunmuştur. Afro-Amerikan endometrium kanserli kadınların Kafkas kadınları ile genel yaşam beklentisi benzer olsa da hastalık bazlı yaşam süreleri daha kötü bulunmuştur<sup>35</sup>.

## **12.Hematolojik parametreler**

İleri evre hastalıkta paraneoplastik sendrom, tümör nedeniyle oluşan, kemik iliği tutulumuna bağlı kanama sonucunda oluşan anemi, trombositoz, lökositoz, görülebilir. Bu bulgular ileri evre ve hastalığa bağlı kötü prognoz ile ilgilidir. Paraneoplastik sendromlar sıklıkla önemli morbiditeye neden olduğundan, etkili tedavi hastanın yaşam kalitesini iyileştirebilir<sup>61</sup>.

## **13.Preoperatif histoloji**

Anormal uterin kanaması olan veya olmayan hastalarda endometriyal anormallikleri teşhis etmek için birkaç endometriyal örnekleme tekniği kullanılır. Endometriyal biyopsi teknikleri, dilatasyon ve küretaj (D&C), aspirasyon teknikleri (ofis örnekleme) ve histereskopi olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır<sup>62</sup>.

Ameliyat öncesi tümör derecelendirmesi histerektomi sırasında lenf nodu diseksiyonunun gerekli olup olmadığına karar vermek için intraoperatif myometrial invazyon derinliği ve histolojik alt tipin değerlendirilmesi ile birlikte sıklıkla kullanılır<sup>63,64</sup>.

Endometrial biyopsi ile histopatolojik değerlendirme endometrium kanseri tanısını koymayı sağlamakla beraber histolojik tip ve diferansiyasyon tedavinin kararını etkileyebilmektedir. Kötü differansiye veya endometrioid olmayan alt gruplardan biri olması halinde lenfadenektominin dahil edileceği genişlikte bir cerrahi operasyon planlanır<sup>64</sup>.

Endometrial biyopsinin high-grade endometrial patolojiyi belirlemede sensitivitesi %99.2'dir. Yüksek riskli grupta preoperatif ve postoperatif histoloji %85.7 oranında uyumlu bulunmuştur. Atrofik endometriumlu hastalarda dahi endometrial biyopsi sonuçları güvenilirdir, küretaj ile doğrulamaya gerek yoktur<sup>65</sup>.

## 14.Görüntüleme

Tanı konulduktan sonra akciğer metastazlarını dışlamak için göğüs röntgeni ile görüntüleme yapılabilir. Preoperatif görüntüleme yöntemleri myometrial invazyon veya ekstrasuterin yayılımı değerlendirmek için kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve/veya PET/BT hastalığın boyutunu değerlendirmek ve herhangi bir metastatik hastalığı değerlendirmek için düşünülebilir; ancak görüntüleme çalışmalarının, vakaların en az %90'ında sıklıkla mikroskopik olan lenf nodu tutulumunu saptamada önemli sınırlamaları vardır.

Biyopsi ile kanıtlanmış seröz ve berrak hücreli tümörler durumunda, görüntüleme daha faydalı olabilir çünkü bu tip II tümörlerde, kliniğe başvuru anında uterus dışı hastalığın yayılma olasılığı daha yüksektir. Bu durumlarda görüntüleme, radyasyon tedavisi (RT) ve/veya kemoterapi ile birincil tedavi gerektiren, rezeke edilemeyen hastalığı ortaya çıkarabilir veya daha invaziv bir cerrahi (örneğin, laparotomi ve sitoredüksiyon) ihtiyacı konusunda danışmanlık yapma fırsatı verebilir<sup>66</sup>.

Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, ekstrapelvik hastalığın varlığını araştırmak için endikedir. Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRI), servikal tutulumu değerlendirmek için en iyi araçtır Birkaç çalışmada MRG'nin myometrial invazyon derinliğini doğru bir şekilde değerlendirdiği gösterilmiştir. MRI ve ultrasonografiyi (US) karşılaştıran ileriye dönük bir ortak çalışma, US'nin doğruluğunun MRI tarafından sağlananla karşılaştırılabilir olduğunu bildirdi. US'nin en önemli sınırlaması, bildirilen doğruluk oranları %77 ile %91 arasında değişen operatör bağımlılığıdır<sup>67</sup>.

## 15.Ultrason

Miyometrial invazyonun operasyon öncesi değerlendirilmesi cerrahi prosedürlerin daha iyi planlanmasına ve gereksiz lenf nodu diseksiyonlarının önlenmesine yardımcı olabilir. Günümüzde transvajinal ultrason (TVS) ve transabdominal ultrason (TAUSG) miyometrial invazyon derinliğini preoperatif olarak değerlendirmek için kullanılan en yaygın tekniklerdendir. Transvajinal USG uterusu daha yakın mesafede olması, daha yüksek frekans kullanması nedeniyle değerlendirmede daha başarılıdır<sup>68,69</sup>.

Son meta-analizler, transvajinal ultrasonun miyometrial invazyonu

saptamak için %78-%85 duyarlılığa ve %82-%84 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.

Diğer görüntüleme yöntemlerinin aksine maliyeti ve kolay ulaşılabilirliği dikkate alındığında, endometriyal kanserli kadınlarda, özellikle düşük riskli vakalarda, miyometrial invazyonu değerlendirmek için TVS'nin ilk görüntüleme tekniği olarak rolü olabileceğine inanılıyor<sup>69</sup>.

Myometrial invazyon derinliği (DOI), endometrial invazyonun en derin noktası ile endometrial bileşke arasındaki mesafe olarak tanımlanır. Myometrial invazyon (MI) yüzdesi, mevcut Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) evreleme sisteminde (%50'den büyük ve %50'den az) kullanılır ve DOI ve miyometrial kalınlık ölçümünden hesaplanır. Bununla birlikte, DOI ölçümü, endometriyal bileşkenin düzensizliği, tümörün adenomiyotik odaklara yayılması, ekzofitik tümörler ve neoplazmın stroması içindeki geniş düz kas metaplazisi gibi kafa karıştırıcı faktörlerden etkilenir. Bu nedenle, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, gözlemciler arası ve gözlemciler arası önemli bir değişkenlik vardır<sup>69</sup>.

## **16.Doppler USG**

Tümör dokusunda meydana gelen neovaskülarizasyon sonucunda tunika media tabakasının zayıf olmasına bağlı damar direncinde azalma meydana gelir. Arteryal diastolik kan akım hızı normal dokuya göre belirgin olarak artar. Doppler USG ile farklı indeksler kullanılmakla beraber rezistans indeks(RI), pulsatilite indeksi(PI), sistolik ve diastolik akımın oranı (S/D) en yaygın kullanılanlardır. Tümör dokusunda diastolik akım hızı artar, Doppler indeks değerlerinde azalma izlenir. Sınır değer olarak genelde  $PI < 1,0$ ,  $RI < 0,4$  kullanılır<sup>70</sup>.

## **17.Manyetik rezonans görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) endometrium kanseri vakalarında preoperatif değerlendirmede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. Transvajinal USG'nin aksine MRG ekstrapelvik hastalığın, lenf nodlarının ve intraperitoneal diğer organların değerlendirilmesine olanak sağlar. Bildirilen MRG çalışmalarının bir meta-analizi, endometriyal kanserli hastalarda derin myometrial invazyonun preoperatif tanımlanmasının en iyi,



yaklaşık %91 doğrulukla pelvisin kontrastlı MRG ile gerçekleştirildiğini göstermektedir Lenf nodu invazyonu olasılığı ve evreleme lenfadenektomi ihtiyacı, endometriyal doku örneklemesinde yüksek dereceli histoloji ve MRG ile saptanan derin myometrial veya servikal invazyon ile de belirtilir<sup>71</sup>.

Endometriyal kanser için MR evreleme kriterleri cerrahi olarak patolojik temelli FIGO sınıflandırmasının kılavuzlarını takip eder. Evre 0 tümörleri (karsinoma in situ) MRI'da görüntülenmez. Evre I endometriyal kanserde, tümör uterus korpusu ile sınırlıdır. Evre II endometriyal kanser, tümörün servikse uzanması ile karakterize edilir, ancak uterusun ötesine geçmez. Evre III'te tümör uterusun ötesine uzanır, ancak gerçek pelvisle sınırlıdır. Evre IV endometriyal kanser, tümörün gerçek pelvisin ötesine yayılması veya mesane veya rektal mukozanın tutulumu ile tanımlanır. MRG bulguları, mesane veya rektal duvarın düşük sinyal yoğunluğunun bozulmasını, kontrastlı sekanslarla en iyi şekilde tanımlanan mukozal veya lümen içi kitleyi (evre IVA) içerir<sup>72</sup>.

MRG'nin teknik olarak uzun sürmesi, abdominal duvarın hareketine, barsak peristaltizmine bağlı artefakt oluşması, kapalı alan çekimine bağlı klostrifobik hastalarda huzursuzluk oluşturması gibi eksi yönleri bulunmaktadır. Kanıtlanmış veya şüphelenilen endometriyal kanserli MRG endikasyonları; yüksek dereceli, seröz veya berrak hücreli adenokarsinomlar, servikal stroma uzantısı ve evre III ve IV hastalığın doğrulanması dahil ileri hastalık şüphesi, lenf nodu örneklemesi için bir yol haritası olarak lenf nodu büyümesi taramasıdır, cerrahi evreleme için tıbbi kontrendikasyon, kürtaj yapamayan şüpheli endometrial kanser (örneğin, servikal stenoz). MRG'nin en önemli avantajı, evre IC hastalığı, dış miyometriyal invazyon veya evre II hastalığı, servikal tutulumu, aksi takdirde yetersiz evrelendirilecek veya yetersiz tedavi edilecek vakalarda göstermesidir. Ancak patolojik lenf nodlarının büyümeden tespitinde yeterli olmayabilir. Lenf nodu metastazları pelvisi atlayabildiğinden ve primer olarak para-aortik bölgede meydana geldiğinden, görüntüleme protokolüne retroperiton da dahil edilmelidir. Lenf nodu metastazının ya da ileri evre hastalığın (FIGO Evre III-IV) tespitinde sensitivite %46-100, spesifite %88-99'dur<sup>72,73</sup>.

## **18.Bilgisayarlı Tomografi**

Yapılan bir çalışmada BT taramalarının myometrial invazyon derinliğini ve servikal ve parametrial yayılımı tahmin etmede duyarlılığı sırasıyla %10, 9 ve 17 idi ve herhangi bir derecedeki myometrial invazyon, lenf nodu metastazını öngörmeye duyarlılığı, adneksiyal tutulum ve peritoneal sitolojide malign hücre varlığı sırasıyla %61, 50, 60 ve 57 idi<sup>74</sup>.

Bilgisayarlı tomografinin(BT) güncel yaklaşımda endometrial patolojiyi net olarak gösterememesinden dolayı myometrial invazyonun değerlendirilmesinde kullanımı uygun değildir. Rutin preoperatif BT taraması tedaviyi nadiren değiştirir ve nodal hastalığın kötü bir öngördürücüsüdür. Postoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi nüks hastalığın tespiti ve takibinde yardımcı olabilir. Bu nedenle, endometriyal kanserli herhangi bir kadının BT taraması, semptomları değerlendirmek için yapılmadığı sürece önerilmemelidir<sup>74,75</sup>.

## **19.Pozitron Emisyon Tomografi**

Pozitron emisyon tomografi (PET) ile hedef dokuyu tarama amacıyla fonksiyonel görüntüleme yapılır. PET radyotraser kullanarak kanser hücrelerini görüntüler. Tümör dokusunun aktif metabolizmasından faydalanılır, floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET), malign tümör hücrelerinin artan glikoz metabolizmasına dayanan fonksiyonel bir yöntem olduğundan en sık olarak kullanılır<sup>76</sup>.

Endometrial karsinomda PET/BT kullanımı yerel uygulamalara göre değişiklik göstermektedir. Endometrium kanserinin preoperatif yayılım ve rekürrens riskinin değerlendirilmesinde PET/BT kullanılabilir. Myometrial invazyonun değerlendirilmesinde MRG'nin PET/BT'den daha güvenilir olduğuna dair çalışmalar vardır ancak servikal invazyonun değerlendirilmesinde iyi sonuçlara PET/BT ile ulaşılmaktadır<sup>76</sup>.

PET/BT'nin en değerli olduğu alan ise artmış metabolik aktiviteye bağlı metastatik lenf nodlarını gösterebilmesidir(%78-100) Günümüzde PET/BT'nin maliyeti ve ulaşımının sınırlı olması rutin kullanımını kısıtlamaktadır<sup>76</sup>.

## **20.Serum Belirteçleri**

### **20.1.CA125**

Malignite düşünülen hastalarda serum belirteçleri sıklıkla kullanılır

1981'de epitelyal over kanseri olan hastalarda dolaşımdaki bir antijen olarak ilk piyasaya sürülmesinden bu yana, serum kanser antijeni 125 (CA-125) seviyeleri endometriyal kanserli hastalar için klinik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. CA125 glikoprotein yapıdadır. Birçok epitelyal yapıda bulunmaktadır. Örneğin plevra, periton, perikard, fallop tüpleri, endometrium ve endoservikste bulunur. CA125 sonucunu yorumlarken sadece malignite durumlarında değil, gebelik, endometriozis, diabetes mellitus veya siroz gibi bir çok etkene bağlı olarak yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>77</sup>.

Yapılan birçok çalışma CA-125 düzeylerinin tümör evresi, tümör derecesi, lenf nodu metastazı varlığı, miyometriyal invazyon ve kanser hücrelerinin pozitif yıkama sitolojisi ile önemli ölçüde korele olduğunu ve lenf nodunun önemli bir bağımsız belirleyicisi gibi görüldüğünü göstermektedir<sup>78</sup>.

Araştırmacılar, geriye dönük bir çalışmada, CA-125 düzeylerinin > 35 U/ml'nin ekstrauterin hastalığı güçlü bir şekilde öngördüğünü ve endometriyal kanserli hastalarda kötü prognozun güçlü bir öngördürücüsü olduğunun gösterildiğini bildirmiştir. Preoperatif CA-125 ölçümünün endometriyal kanserli hastalarda klinik olarak yararlı bir test olduğu bulunmuştur. CA-125, hastalığın ekstrauterin yayılımının önemli bir bağımsız öngörücüsü gibi görünmektedir ve hastalığın invazyon derinliği veya derecesinden daha iyi bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Bu kanıt, CA-125 seviyeleri ile hastalığın evresi arasındaki güçlü ilişkiyi destekleyen ve giderek büyüyen bir literatürü tamamlar ve CA-125 seviyelerinin endometriyal kanserli tüm hastalar için preoperatif çalışmanın bir parçası olarak dahil edilmesi gerektiğini öne sürer<sup>78</sup>.

## **20.2.HE4**

İnsan epididim proteini HE4 (WFDC2) ilk olarak Kirchhoff ve diğerleri (1991) tarafından tanımlandı ve spesifik olarak epididim kanalının epitel hücrelerine lokalize edildi. Daha yakın zamanlarda, HE4 ekspresyonu, erkek üreme sistemi dışındaki bir dizi normal insan dokusunda ve ayrıca EC dahil olmak üzere çeşitli insan karsinomlarında rapor edilmiştir<sup>79</sup>.

Moore ve arkadaşlarının yakın tarihli bir makalesi, HE4 preoperatif serum düzeylerinin EC hastalarını sağlıklı postmenopozal kadınlardan ayırt ettiğini ve bunun tek başına veya kombinasyon halinde kullanılacak tanısal serolojik belirteç olarak umut verici değerini ortaya koyduğunu göstermiştir<sup>80</sup>.

Birkaç yeni çalışma, endometriyal maligniteler için umut verici bir serum belirteci olarak yumurtalık kanseri için aday bir moleküler belirteç olan HE4'ü önermiştir<sup>81</sup>.

Endometrium kanserinde HE4 düzeyinin myometrial invazyon derecesi ve hastalığın yayılımı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek HE4 düzeyinin endometrium kanserinin agresif seyreden alt gruplarıyla ilişkili olduğu görülmüştür<sup>82,83</sup>.

Macrophage coloni-stimulating factor (M-CSF), karsinoembriyogenik antijen (CEA), CA153, ovarian cancer antigen X1 (OVX1) üzerine çalışmalar henüz sürmektedir<sup>84,85</sup>.

### **20.3.Anjiogenetik faktörler**

Anjiyogenez adet döngüsü sırasında ve sonrasında endometriyumun normal işleyişi gibi vücudun fizyolojik süreçlerinin çoğunda esastır. Karsinogenezde, tümör hipoksisinin neden olduğu faktörler, “anjiyojenik geçiş” süreci yoluyla anjiogenetik faktörler aracılığıyla tümörü oksijen ve besinlerle beslemek için yeni kan damarlarının oluşumunu artırır. Bu süreç, tümör gelişimi ve metastaz için oldukça önemlidir<sup>86</sup>.

### **20.4.Vascular endotelial growth factor**

Vascular endotelial growth factor (VEGF) mitojenik aktiviteye sahip bir glikoproteindir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve matris metalloproteinaz (MMP), özellikle endometriyal dejenerasyon ve yeniden şekillenme sürecinde en çok ifade edilen anjiyojenik faktörlerdir. VEGF, üzerinde en çok çalışılan anjiyojenik faktördür ve tümör anjiyogenezi için kritik öneme sahip olarak kabul edilir<sup>87</sup>.

Saarelainen ve arkadaşları, endometrial kanser ile başvuran 98 kadının ameliyat öncesi serumlarından endometrial kanserde VEGF'nin prognostik önemini değerlendirirken, VEGF ve reseptörlerinin serum konsantrasyonlarının enzime bağlı immünosorbent tahlili ile değerlendirildiğini

bildirdi. Sonuçlar derin (>%50) myometrial invazyon ve metastaz varlığı ile ilişkilendirildi. VEGF'nin serum konsantrasyonu metastazı olan grupta metastazı olmayan gruba göre daha yüksektir<sup>88</sup>.

VEGF, üzerinde en çok çalışılan anjiyojenik faktördür ve tümör anjiyogenezi için kritik öneme sahip olarak kabul edilir; VEGF'nin aşırı ekspresyonunun, tümör ilerlemesini ve metastatik yayılmayı desteklediği bilinmektedir. VEGF genellikle birçok tümör tipinde hasta sonucu için negatif bir prognostik faktör olarak kabul edilir<sup>89</sup>.

Endometriumda tümör anjiyogenezinin önemli bir düzenleyicisi olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), flt-1 ve KDR/flk-1, vasküler proliferasyonun iyi belirteçleridir. Anjiyogenez, ilerleyici hastalığın gelişiminin bir öncüsü olduğu için, uterus malignitelerinde VEGF, flt-1 ve KDR/flk-1 ekspresyonunun nicelleştirilmesinin, FIGO tümör derecesi, derinlikten daha üstün bir metastatik potansiyel ve sağkalım öngörücüsü olduğu varsayılmıştır<sup>90,91</sup>. 2013 yılında yapılan bir çalışmada VEGF düzeyi ve tip I endometrium kanseri arasında ilişki bulunmazken, tip II endometrium kanseri ile ilişkili bulunmuştur<sup>92</sup>.

## **20.5.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**

Sentinel lenf nodu (SLN) servikse floresan özellikte boya veya radyoopak mavi boya enjeksiyonu yapılarak tespit edilir. Ameliyat sırasında makroskopik olarak patolojik lenf nodunun olmadığı ve klinik olarak düşük-orta riskli evre I kanserlerde uygulanır. SLN biyopsisi, klasik lenf nodu değerlendirilmesiyle tespit edilemeyen mikrometastazların tespitine imkan verir. Mikrometastaz oranı tümörün grade ve myometrial invazyona bağlı olarak artar<sup>93</sup>.

Sentinel lenf nodu (SLN) haritalaması , hastalığı barındırma olasılığı en yüksek olan lenf nodlarını seçmek için lenfatik drenajı doğru bir şekilde belirlemeye çalışır ve aynı zamanda sistemik lenfadenektomi ile ilişkili morbiditeyi azaltır. SLN'lerin metastatik hastalık içerme olasılığının SLN olmayanlara göre üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>93</sup>.

2011'de yayınlanan prospektif bir çalışmada (SENTI-ENDO) sensitivite %84, negatif prediktif değer ise %97 bulunmuş. Sonuçlar SLN biyopsisinin cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi endikasyonları ile ilişkisini desteklemek-

tedir. Bu nedenle, muhtemelen örneklem büyüklüğüne bağlı olarak RFS'de bir fark olmamasına rağmen, EC yönetimine odaklanan ileri çalışmalar sadece SLN biyopsi sonuçlarını değil, aynı zamanda adjuvan tedavileri SLN durumuna göre sınıflandırmayı da hesaba katmalıdır<sup>94,95</sup>.

## **20.6.Kombine metot kullanımı**

Kore Jinekolojik Onkoloji Grubu (KGOG), endometriyal kanserde lenf nodu metastazı için preoperatif düşük risk kriterlerini önerdi. Endometrioid alt tip, CA-125 seviyesinin düşük olması, manyetik rezonans görüntülemeye myometrial invazyon, Büyümüş lenf nodu olmamış (kısa ekseninde < 1 cm), uterus korpusu dışında tümör tutulumu olmaması düşük risk olarak tanımlanmıştır.

Preoperatif değerlendirmede, birçok risk değerlendirmelerinin birlikte değerlendirilmesi en doğru yaklaşım olabilir. Birçok farklı değerlendirme mevcuttur. Örnek çalışmalar aşağıdaki tablolarda verilmiştir<sup>96</sup>. (Tablo 6)

## **21.Tedavi**

Endometrium kanseri öncelikle cerrahi ile tedavi edilir ve cerrahi evreleme, hem prognostik sınıflandırma hem de kemoterapi veya radyasyon tedavisinden (RT) fayda görebilecek hastaların belirlenmesi için endometriyal kanserin ilk yönetiminin bir parçası olmuştur. Endometrium kanseri tedavisinin temel noktası histerektomi ve BSO'dur. Genel olarak önerilen protokol, dikey bir orta hat insizyonu ile karının açılmasını ve pelvis ve karından hemen alınan periton yıkamalarını ve ardından karın içi içeriğin dikkatli bir şekilde araştırılmasını içerir. Omentum, karaciğer, peritoneal çıkmaz ve adneksiyal yüzeyler herhangi bir olası metastaz için incelenmeli ve palpe edilmelidir. Bu prosedürleri, aort ve pelvik bölgelerdeki şüpheli veya büyümüş düğümler için dikkatli bir palpasyon izlemelidir<sup>97</sup>. Hastaya uygun tedavi planlaması oluşturulmaya çalışılmaktadır (Tablo 7)

**Tablo 6. Preoperatif Risk Değerlendirme Örnekleri**

Referans çalışma	Hasta sayısı	Düşük risk kriteri	Yöntem	Düşük riskli hasta oranı	Lenf nodu metastazı riski
Lee <sup>52</sup>	110	Grade 1 endometrioid kanser CA125 ≤70 U/ml MI nın olmaması Korpusta sınırlı hastalık En az 3 kriteri sağlamalı	Endometrial biyopsi CA125 ölçümü MRG	%57	%0
Kang <sup>96</sup>	319	Endometrioid tip kanser CA125< 35U/ml MI <%50, >1cm Lenf nodu olmaması Korpusa sınırlı tümör	Endometrial biyopsi CA-125 ölçümü MRI	%51	%1,4

## 22.Cerrahi tedavi

Endometrium kanserinin temel tedavisi cerrahidir.Uterus ve serviksın çıkarılmasıyla birlikte total ekstrasfasyal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) standarttır. Bu minimal invaziv veya açık yaklaşımlarla yapılabilir. En azından şüpheli görünen lenf bezlerinin çıkarılması ile lenf nodu değerlendirmesi önerilir. Büyük ekstrauterin metastaz varlığında şüpheli dokudan biyopsi alınmalı ve mümkün olan her yerden çıkarılmalıdır. Periton sitolojisi, 2009 yılında cerrahi evreleme sisteminden çıkarılmış olmasına rağmen, sağlayıcının takdirine bağlı olarak gerçekleştirilir, özellikle minimal invaziv cerrahide. Omentektomi genellikle şeffaf hücreli, seröz ve bazen

karsinosarkom histolojileri için dahil edilir; buna rağmen, görünür makroskopik hastalığın yokluğunda mikroskobik tutulum riski düşük olmasına rağmen omentektomi yapılabilir<sup>98</sup>.

Son çalışmalarda laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi (LAVH) veya total laparoskopik histerektomi (TLH) arasında major komplikasyon olarak belirli bir fark bildirilmemektedir. Aynı zamanda laparoskopik cerrahi işlemler daha az hastanede kalış süresi, daha az aljezi, daha az majör cerrahi risk ve daha hızlı iyileşme ile ilişkilidir. Laparoskopik cerrahinin yüksek riskli endometrial kanserde de güvenli olduğu bildirilmektedir<sup>98</sup>.

Endometrium kanseri evrelemesinde lenf nodu diseksiyonu önemli yer tutmaktadır. Ancak lenf nodu diseksiyonunun endikasyonu ve kapsamıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Erken evre endometrium kanserinde lenfadenektominin yeri tartışmalıdır fakat lenfadenektomi FIGO evrelemesi nedeniyle zorunlu kılınmaktadır. ASTEC cerrahi denemesi, pelvik lenfadenektominin endometriyal kanserli kadınların sağkalımını iyileştirip iyileştiremeyeceğini araştırdı. Yapılan en geniş çaplı çalışmaydı. Bu çalışmaya göre erken evre endometriyal kanserli kadınlarda pelvik lenfadenektomi için genel veya nüksüz sağkalım açısından hiçbir yarar kanıtı göstermemektedir<sup>99</sup>.

Bunu yanında birkaç retrospektif çalışma, lenf nodu diseksiyonunun terapötik bir faydasını göstermiştir. Kilgor et al., sınırlı veya hiç lenf nodu örnekleme yapılmayan bir hasta grubuyla karşılaştırıldığında, çok bölgeli lenf nodu örnekleme yapılan hastaların retrospektif bir serisini bildirdi. Ek karşılaştırmalar için hastalar ayrıca düşük risk grubu (rahim ile sınırlı hastalık) ve yüksek risk grubu (rahim dışındaki hastalık) olarak ayrıldı. Çok bölgeli lenf nodu örnekleme yapılan hastalarda, düğümsüz örneklemeyle kıyasla daha iyi bir sağkalım vardı. Çok bölgeli lenf nodu örnekleme yapıldığında, radyasyon tedavisi alan ve tedavisi olmayan ve kötü farklılaşmış tümörler için yüksek risk grubuna kıyasla düşük risk grubunda sağkalım da iyileşmiştir. Diğer retrospektif çalışmalar, erken evre endometriyal kanserli hastaların tedavisinde selektif lenfadenektominin olası terapötik faydasını da desteklemiştir<sup>100</sup>.

Tüm bunların yanında lenf nodu diseksiyonu, uzun operasyon süresi, buna bağlı artmış kan kaybı ve postoperatif enfeksiyon risklerini de



beraberinde getirir. Diseksiyona bağlı geç başlangıçlı komplikasyonlar olabilir; alt ekstremitelerde lenfödem gelişebilir ve intraabdominal lenfokist oluşabilir. Lenfokistler enfeksiyon riski taşıırken, lenfödem hastanın hayat kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler. Literatür incelendiğinde postoperatif alt ekstremitelerde lenfödem riski %1-38 arasında izlenmektedir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun açık cerrahi ile yapıldığı vakalar lenfatik sistem komplikasyonları için en riskli grubu oluşturmaktadır<sup>100,101</sup>.

Cerrahi tedavi genel olarak açık ve kapalı yöntemlerle gerçekleştirilir. Total laparoskopik histerektomi (TLH) ve bilateral salpingo-ooferektomi daha az invazivdir ve özellikle obez kadınlarda daha düşük morbidite ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Birkaç prospektif kontrollü çalışma, laparoskopik histerektominin benign endikasyonlar için TAH'a etkili, minimal invaziv ve güvenli bir alternatif olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların çoğu, laparotomiye kıyasla laparoskopik yaklaşımla tedaviyle ilişkili morbidite, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı, daha az ağrı ve günlük aktivitelere daha hızlı devam etme insidansını karşılaştırılabilir veya önemli ölçüde daha düşük buldu. Açık cerrahi ve laparoskopik cerrahinin kıyaslandığı çalışmalarda, laparoskopi daha güvenilir ve maliyet-etkin bulunmuştur, uzun dönem onkolojik etkileri ise benzer bulunmuştur<sup>101</sup>. Pelvik lenf nodu diseksiyonu laparoskopi ile yapılabilir, ancak paraaortik lenf nodu diseksiyonu seçilmiş hasta gruplarında uygulanabilir<sup>102</sup>.

**Tablo 7. Endometrioid Tip Kanseri İçin Tedavi Planlama**

Evre		Tedavi
Evre I	IA G1-G2	Histerektomi +BSO
	IA G3	Histerektomi+BSO ± PPLND
	IB G1-G2-G3	Histerektomi+BSO ± PPLND
Evre II		Radikal histerektomi+BSO+ PPLND
Evre III		Maksimum cerrahi sitoreduksiyon
Evre IV	IV A	Anterior ve posterior ekzenterezyon
	IV B	Sistemik terapötik yaklaşım + palyatif cerrahi

### 23.Adjuvan tedaviler

Endometrial karsinomda adjuvan tedavi olarak radyoterapi ve/veya kemoterapi kullanılabilir. Postoperatif histopatoloji sonucuna göre hastanın rekürrens riskine ve adjuvan tedavi ihtiyacına karar verilir. Genellikle adjuvan tedavi ihtiyacına karar vermek için hastaları düşük, orta ve yüksek riskli diye gruplara ayıran yaklaşımlar mevcuttur. Örneğin Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından FIGO evrelemesine göre yapılan gruplama sistemi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir<sup>103</sup>. (Tablo 8)

**Tablo 8. Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi İçin Risk Kategorileri**

Risk kategorisi	Histoloji
Düşük	Evre IA
Orta	Evre IB ve II
• Orta-düşük	Patolojik risk faktörü yok
• Orta-yüksek	Patolojik risk faktörü var
Yüksek	Evre III-IV Endometrial histoloji yok

Düşük risk grubundaki hastalarda prognoz iyidir ve adjuvan tedaviye gerek yoktur<sup>104</sup>. Yapılan iki prospektif çalışmada (Gynecologic Oncology Group(GOG) ve PORTEC çalışmaları) orta riskli hasta grubuna adjuvan radyoterapi verilmesinin lokal rekürrensi azaltmakla beraber, beklenen yaşam süresine katkısının olmadığı görülmüştür. İstatistiksel olarak belirgin anlamlı olmasa da hastaların yaşı ve histopatolojik sonuçları göz önüne alınarak yüksek riskli grupta adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir<sup>105,106</sup>.

Yüksek riskli grupta veya ileri evre hastalıkta kemoterapi için doxorubicin ve sisplatin kullanılabilir. Bunların seçilmiş bir kısmında pelvik RT ile kombine tedavi uygulanabilir. Seröz ve berrak hücreli kanserlerde evreye bakılmaksızın çoğu hastanın tedavisine KT eklenmektedir<sup>106</sup>.

Rekürrens riski yüksek hastalarda kemo-radyoterapi kombinasyonu kabul edilebilir bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak kombine kemo-radyoterapi ve radyoterapi kıyaslandığında sonuçlar çelişkili olarak

bulunmuştur. Bazı çalışmalar kombinasyonun üstün olmadığını söyler<sup>106</sup>. Ancak NSGO/EORTC (Nordic Society of Gynecologic Oncology/European Organization for the Research and Treatment of Cancer) çalışmasında kombinasyon tedavisini nüks ve ölüm riskinde %36 azalmayla ilişkili bulunmuştur<sup>107</sup>. Aynı şekilde Lee ve Viswanathan çalışmasında lenf nodu pozitif endometrium kanseri hastalarında beş yıllık yaşam beklentisine yönelik tedavi başarısı kombine tedavi için %90, tek başına radyoterapi için %67 olarak bulunmuştur<sup>106</sup>.

Orta riskli hasta grubunda postoperatif vajinal brakiterapi kullanılabilir. Vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapi PORTEC-2 çalışmasında kıyaslanmıştır. Vajinal brakiterapinin gastrointestinal toksisitesinin daha az olduğu ancak lokal rekürrensi önlemede benzer oranlar olduğu görülmüştür<sup>108</sup>.

Endometrium kanserli hastalarda progestinlerle hormon replasman tedavisi palyatif amaçlı kullanılabilir. Postoperatif adjuvan tedavide yaşam beklentisine katkısı gösterilememiştir<sup>109</sup>.

#### **24.Fertilite koruyucu tedavi**

Gelişmiş ülkelerde artan ilk doğum yapma yaşı, EH ve erken evre endometrium kanserinde fertilite koruyucu tedaviyi ön plana çıkarmaktadır. En sık kullanılan tedavi progestin kullanımınıdır. Burada amaç gerekirse yardımcı üreme teknikleri kullanılarak sağlanan gebelik boyunca hastaliksız dönemi sağlamaktır. Konservatif tedavi uygulanan hastalarda doğum sonrası histerektomi ile tedavi tamamlanmalıdır<sup>109</sup>.

#### **25.Nüks endometriyum kanseri tedavisi**

Endometrium kanserinde nüks oranları düşüktür, toplam nüks %13tür. Nüks vakalarının üçte ikisi, ilk 3 yıl içinde gerçekleşir, %50'den fazlası semptomatiktir. Hastalar genelde ağrı, vajinal kanama, halsizlik, kilo kaybı, gastrointestinal semptomlarla başvurur<sup>110</sup>. Lokal nüks vakaları hariç olmakla beraber nüks olması kötü prognoz göstergesidir. Nüks veya ilk tanı esnasında metastaz saptanan 1203 hasta retrospektif olarak incelenmiş, kemoterapiye yanıt %42 olarak bulunmuştur. Yeni tanı konan hastalardan farklı olarak histolojinin, nüks olgularında tedaviye yanıtı tahmin etmekte yeri

yoktur<sup>111</sup>.

İzole vajinal cuff veya pelvik nükslerde RT (daha önce RT almamış olmak şartıyla) veya cerrahi (tamamen rezeksiyonu sağlamak şartıyla) ile tedavi şansı sağlanabilir. Nükslerin çoğuna pelvik RT veya brakiterapi uygulanırken bir kısmına cerrahi uygulanır. Hastaların %89'unda tamamen remisyona sağlanır. Başlangıç tedavisine göre nüks oranları değişmekle beraber, sağkalım oranları benzerdir<sup>112</sup>.

Daha önce RT alan hastalar cerrahi için uygun olmayıp, vajinal ve pelvik nüks tedavisi açısından bireysel değerlendirilmelidir. KT veya yüksek doz progesterin uygulanabilir. Uzak ve çok sayıda nüks durumunda medikal tedavi düşünülmelidir<sup>112</sup>.

## **26.Takip**

Tedavi sonrası rutin takip üzerine henüz görüş birliği sağlanamamıştır. Nüks hastalığı taramak dışında tedaviye bağlı olarak meydana gelebilecek yan etkileri saptamayı ve psikolojik destek sağlamayı da amaçlamalıdır. Spekulum muayenesi ve rektal muayeneyi içeren fizik muayene yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda rutin akciğer grafisi veya sitolojik değerlendirmenin faydası gösterilememiştir. Nüks düşünülen hastalarda semptomaya yönelik tarama yapılması daha maliyet-etkin ve yararlıdır.

Paklitaksel kullanılan hastaların neredeyse %30'unda 3. veya 4. derece nöropati görülebilmektedir. Nöropati tedavisinde trisiklik antidepresanlar, gabapentin, pregabalın veya baklofen, ketamin içeren topikal jeller kullanılabilir<sup>106</sup>.

Seksüel disfonksiyon ve menapozal semptomlar tedavi sonrası görülebilir. Pelvik RT alan ve almayan hastalar arasında seksüel disfonksiyon sıklığı benzerdir. Aynı şekilde vajinal brakiterapi ve pelvik RT alan hastalarında sonuçları benzer bulunmuştur<sup>108</sup>.

Menapozal semptomlar için oral progesteron, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri, selektif norepinefrin geri-alım inhibitörleri, gabapentin ve pregabalın kullanılabilir<sup>106</sup>.

Tedavi sonrası alt bacakta ödem sık görülmektedir. 1200 hasta üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmada lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların %3,4'ünde alt bacakta ödem gelişmiştir<sup>113</sup>. Cerrahi olarak tedavi

edilen 1048 hastayı kapsayan anket bazlı bir çalışmada ise hastaların % 47'si alt bacakta ödem olduğunu belirtmiş. Ancak %23'ü lenfadenektomi ile ilişkilendirebilmiştir<sup>114</sup>.

Pelvik RT alan hastaların önemli bir kısmında, hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek düzeyde barsak fonksiyonlarında değişikliğin meydana geldiği görülür. %10'a varan hastada ikincil kanser, transfüzyon ihtiyacı gerektiren rektal kanama, barsak tıkanıklığı, fistül gelişimi gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir<sup>115</sup>.

## 27.Prognoz

Hastalığın ilk tanı aldığındaki evresi prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Ulusal Kanser Enstitüsünün (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database) Amerika verilerine göre oluşturduğu veritabanına göre endometrium kanseri evrelerine göre beş-yıllık sağkalım oranları aşağıda tabloda verilmiştir<sup>1</sup>. (Tablo 9)

**Tablo 9. Endometrium Kanseri Evre ve Beş Yıllık Sağ Kalım Oranları**

FIGO evre	Oran*	Beş-yıllık sağkalım
IA	%59,0	%89,6
IB	%10,3	%77,6
II	%2,0	%73,5
IIIA	%2,6	%56,3
IIIB	%0,4	%36,2
IIIC1	%2,3	%57,0
IIIC2	%1,2	%49,4
IVA	%0,2	%22,0
IVB	%4,1	%21,1

## İstatiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyum kontrolü Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov istatistikleri ile değerlendirildi. Değişkenlere ait özet istatistikler (ortalama±standart sapma) ve (min, maks - medyan (%25-%75)) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde cinsinden verilmiştir.

İkiden çok kategorisi olan grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler normal dağılıma uyumlu olmadığı için parametrik olmayan Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Farklılık elde edilen durumlar için Conover post hoc istatistiği kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson Ki-kare ve Likelihood Ratio testi sonuçları kullanılmıştır. Farklılık elde edilen sonuçlarda farkın kaynağının tespiti için iki oran t testi yapılmıştır.

Preoperatif ve postoperatif değerlendirmeler arasındaki uyum (inter-rater agreement) kontrolü Cohen'in Kappa istatistiği ile değerlendirildi. Beraberinde her bir grade için tanı testleri (Duyarlılık, Seçicilik, Negatif ve Pozitif Kestirim Değeri) hesaplandı. Elde edilen katsayılar %95 güven aralıkları ile özetlendi.

İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Jinekoloji Onkoloji polikliniğine başvurmuş olan ve endometrial kavite örnekleme olup sonrasında ameliyat olan ve ameliyat sonrası nihai patoloji sonucu endometrium kanseri ile uyumlu 66 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmanın protokolü; Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.10.2021 tarih ve 2021/660 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 9 Aralık 2019 – 6 Eylül 2021 tarihleri arasında ameliyat olan, 37(dahil) – 75 (dahil) yaş grubunda olan, operasyon öncesi endometrial biyopsi yapılan ve nihai patolojisi endometrium kanseri ile uyumlu olan hastalar alındı.

Çalışmadan, 9 Aralık 2019 – 6 Eylül 2021 tarihleri dışında ameliyat olan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dışında ameliyat olan, 37(dahil) – 75 (dahil) yaş grubunda olmayan, operasyon öncesi endometrial biyopsi yapılmayan, final patolojisi endometrium kanseri ile uyumlu olmayan hastalar dışlanmıştır.

Tüm katılımcıların hasta dosyaları ve hastane dijital veri tabanından retrospektif taranarak elde edilecektir. Verilerin istatistiksel analizi yapılacak ve ameliyat öncesi biyopsi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarının cerrahi sonuçlarını tahmin etme gücü tespit edilecektir. Biyopsinin kanseri öngörmedeki gücü ve etki eden parametreler araştırılacaktır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $59,85 \pm 9,28$  yıldır. (Tablo 10)

**Tablo 10. Hastaların yaş dağılımı**

Yaş	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
	66	37	85	59,85	9,28

Hastaların 45'inde (%68,2) komorbidite bir hastalık mevcuttu. (Tablo 11)

**Tablo 11. Hastaların komorbidite mevcudiyeti**

Komorbidite	Sayı	Yüzde
Yok	21	31,8
Var	45	68,2
Toplam	66	100,0

Tüm katılımcılara uygulanan cerrahi prosedürlerin dağılımı Tablo 12'de özetlenmiştir. En sık uygulanan cerrahi prosedür total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) + pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PPLND) + omentektomidir.

**Tablo 12. Cerrahi prosedür dağılımı**

Operasyon Tipi	Sayı	Yüzde
TAH±BSO	7	10,6
TAH+BSO+PLND	3	4,5
TAH+BSO+PPLND	6	9,1
TAH+BSO+OMENTEKTOMİ	1	1,5
TAH+BSO+PLND+OMENTEKTOMİ	23	34,8
TAH+BSO+PPLND+OMENTEKTOMİ	25	37,9
PPLND±OMENTEKTOMİ±EK CERRAHİ	1	1,5

TAH: Total abdominal histerektomi, BSO: Bilateral salpingooferektomi, PLND: pelvik lenf nodu disseksiyonu, PPLND: Pelvik + paraaortik lenf nodu disseksiyonu



Tüm hastaların biyopsi sonuçları Tablo 13’de gösterilmiştir. En sık karşılaşılan sonucun Grade 1 olduğu görülmüştür.

**Tablo 13. Biyopsi sonuçları**

<b>Biyopsi</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Benign	11	16,7
Grade 1	40	60,6
Grade 2	11	16,7
Grade 3	4	6,1
Toplam	66	100,0

Biyopsi sonuçlarına ve hastaların klinik durumlarına göre uygulanan farklı cerrahilerin histopatolojik incelenmesinde tüm hastaların endometrioid tip olduğu görüldü. Buna ek olarak benzer şekilde hastaların en sık grade 1 olduğu saptanmıştır. (Tablo 14)

**Tablo 14. Histopatolojik inceleme sonuçları**

<b>Histopatoloji</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Grade 1	50	75,8
Grade 2	11	16,7
Grade 3	5	7,6
Toplam	66	100,0

Ayrıca diğer parametrelerden; lenfovasküler invazyon (Tablo 15), servikal invazyon (Tablo 16), omental metastaz (Tablo 17), tümörün lokalizasyonu (Tablo 18), tümörün pateni (Tablo 19) ve evrelemesi (Tablo 20)’de özetlenmiştir.

**Tablo 15. Lenfovasküler invazyon varlığı**

<b>Lenfovasküler invazyon</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Yok	55	83,3
Var	11	16,7
Toplam	66	100,0

**Tablo 16. Servikal invazyon varlığı**

Servikal invazyon	Sayı	Yüzde
Yok	55	83,3
Var	11	16,7
Toplam	66	100,0

**Tablo 17. Omentum metastazı varlığı**

Omentum metastazı	Sayı	Yüzde
Yok	42	63,6
Var	2	3,0
Omentektomi yapılmamış	22	33,3
Toplam	66	100,0

**Tablo 18. Tümörün lokalizasyonu**

Tümör lokalizasyonu	Sayı	Yüzde
Fundus	3	4,5
Korpus	58	87,9
İstmus	2	3,0
Yaygın	3	4,5
Toplam	66	100,0

**Tablo 19. Tümörün paterni**

Tümör paterni	Sayı	Yüzde
Polipoid 2 cm veya daha küçük	16	24,2
Polipoid 2 cm'den büyük	42	63,6
İnfiltratif fokal	5	7,6
İnfiltratif yaygın	3	4,5
Toplam	66	100,0

**Tablo 20. Tümörün evrelemesi**

Evre	Sayı	Yüzde
1a	45	68,2
1b	10	15,2
2	3	4,5
3b	1	1,5
3c	5	7,6
4a	1	1,5
4b	1	1,5
Toplam	66	100,0

Hastaların geçirdikleri cerrahilerin sonucunda elde edilen sitoloji sonuçları ise Tablo 21’de açıklanmıştır.

**Tablo 21. Sitoloji sonuçları**

Sitoloji	Sayı	Yüzde
Negatif	56	84,8
Pozitif	2	3,0
Alınmamış	8	12,1
Toplam	66	100,0

Preoperatif ve postoperatif değerlendirmeler arasındaki uyum (inter-rater agreement) kontrolü Cohen’in Kappa istatistiği ile değerlendirildi. Yapılan analiz sonucunda biyopsi ve postoperatif değerlendirme arasında istatistiksel anlamlı ancak zayıf seviyede bir uyum olduğu belirlenmiştir ( $p=0,027$ ) ( $\kappa=0,236$ ). Değerlendirmeye dahil edilen toplam 66 hastadan 37’sinin (%56,1) aynı grade derecelerine sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 22)

**Tablo 22. Sonuçlara ait çapraz tablo**

Biyopsi	Postoperatif			Toplam
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Grade 1	32	7	1	40
Grade 2	8	2	1	11
Grade 3	0	1	3	4
Toplam	40	10	5	55

Her bir grade için ayrı ayrı hesaplanan tanı testlerinden elde edilen sonuçlara göre;

Grade 1 kategorisinde olduğu belirlenen hastaların biyopsi ile de tespit edilebilme gücünün %80 (GA %64,35 - 90,95) olduğu belirlenmiştir. Diğer gradelere göre en yüksek başarı oranı buradadır.

Grade 2 kategorisinde olduğu belirlenen hastaların biyopsi ile de tespit edilebilme gücünün %20 (GA %2,52 - 55,61) olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu kategoride spesifitenin %80 (GA %65,40 - 90,42) daha yüksektir.

Grade 3 kategorisinde olduğu belirlenen hastaların biyopsi ile de tespit edilebilme gücünün %60 (GA %14,66 - 94,73) olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra bu kategoride spesifitenin %98 (GA %89,35 - 99,95) olduğu ve diğer grade seviyelerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yani biyopsinin grade 3 olmayanları belirleme gücü en yüksektir.

Pozitif kestirim değeri (PPV) ve negatif kestirim değerine (NPV) bakıldığında ise;

Biyopsinin Grade 1 olarak belirlediklerinin gerçekte de Grade 1 olma olasılığının %80 (GA %70,85 - 86,81) ve en yüksek oran olduğu ancak biyopsinin Grade 2 olarak belirlediklerinin gerçekte de Grade 2 olma olasılığının %18,18 (GA %5,34 - 46,66) olduğu görülmüştür.

Biyopsinin Grade 3 olmadığını belirlediklerinin gerçekte de Grade 3 olmama olasılığının %96,08 (GA %89,32 - 98,62) ve en yüksek oran olduğu ancak biyopsinin Grade 1 olmadığı belirlediklerinin gerçekte de Grade 1 olmama olasılığının %46,67 (GA %27,76 - 66,58) olduğu görülmüştür. (Tablo 23)

**Tablo 23. Tanı testi performansları**

Tanı Testleri	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	%	%95 GA	%	%95 GA	%	%95 GA
Sensitivity	80	64,4 - 91	20	2,5 - 55,6	60	14,7 - 94,7
Specificity	46,7	21,3 - 73,4	80	65,4 - 90,4	98	89,4 - 99,9
PPV	80	70,9 - 86,8	18,2	5,3 - 46,7	75	27,5 - 96
NPV	46,7	27,8 - 66,6	81,8	76,2 - 86,4	96,1	89,3 - 98,6

Lenfovasküler invazyon varlığı ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardır ( $p<0,001$ ). Bu ilişki özellikle grade 3'deki hastalardan kaynaklanmaktadır. Grade 3 olan tüm hastalarda lenfovasküler invazyon görülmüştür.

Sırasıyla, benign grup ile Grade 3 arasında ( $p=0,001$ ), Grade 1 ile Grade 3 arasında ( $p<0,001$ ) ve Grade 2 ile Grade 3 arasında ( $p=0,016$ ) olacak şekilde farklılıkları elde edilmiştir. (Tablo 24)

**Tablo 24. Lenfovasküler invazyon ve biyopsi sonucu**

Lenfovasküler invazyon		Biyopsi					p
		Benign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	
Yok	Sayı	10	37	8	0	55	<0,001
	Yüzde	%90,9	%92,5	%72,7	%0,0	%83,3	
Var	Sayı	1	3	3	4	11	
	Yüzde	%9,1	%7,5	%27,3	%100,0	%16,7	
Toplam	Sayı	11	40	11	4	66	
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Servikal invazyon varlığı ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki vardır ( $p=0,025$ ). Bu ilişki özellikle grade 3'deki hastalardan kaynaklanmaktadır. Grade 3 olan tüm hastaların %75'inde servikal invazyon görülmüştür.

Sırasıyla, benign grup ile Grade 3 arasında ( $p=0,014$ ) ve Grade 1 ile Grade 3 arasında ( $p=0,001$ ) olacak şekilde farklılıkları elde edilmiştir. (Tablo 25)

**Tablo 25. Servikal invazyon ve biyopsi sonucu**

Servikal invazyon		Biyopsi					p
		Benign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	
Yok	Sayı	10	36	8	1	55	0,025
	Yüzde	%90,9	%90,0	%72,7	%25,0	%83,3	
Var	Sayı	1	4	3	3	11	
	Yüzde	%9,1	%10,0	%27,3	%75,0	%16,7	
Toplam	Sayı	11	40	11	4	66	
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Omental metastaz varlığı ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,068$ ). (Tablo 26)

**Tablo 26. Omental metastaz ve biyopsi sonucu**

Omental Metastaz		Biyopsi					p
		Benign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	
Yok	Sayı	5	29	5	3	42	0,068
	Yüzde	%45,5	%72,5	%45,5	%75,0	%63,6	
Var	Sayı	0	1	0	1	2	
	Yüzde	%0,0	%2,5	%0,0	%25,0	%3,0	
Omentektomi yapılmamış	Sayı	6	10	6	0	22	
	Yüzde	%54,5	%25,0	%54,5	%0,0	%33,3	
Toplam	Sayı	11	40	11	4	66	
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Sitoloji sonuçları ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,329$ ). (Tablo 27)

**Tablo 27. Sitoloji sonuçları ve biyopsi sonucu**

Sitoloji		Biyopsi					p
		Benign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	
Negatif	Sayı	8	35	10	3	56	0,329
	Yüzde	%72,7	%87,5	%90,9	%75,0	%84,8	
Pozitif	Sayı	0	1	0	1	2	
	Yüzde	%0,0	%2,5	%0,0	%25,0	%3,0	
Alınmamış	Sayı	3	4	1	0	8	
	Yüzde	%27,3	%10,0	%9,1	%0,0	%12,1	
Toplam	Sayı	11	40	11	4	66	
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Tümör paterni ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,468$ ). (Tablo 28)

**Tablo 28. Tümör paterni ve biyopsi sonucu**

Tümör paterni		Biyopsi					p
		Benign	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	
Polipoid 2 cm veya daha küçük	Sayı	4	8	4	0	16	0,468
	Yüzde	%36,4	%20,0	%36,4	%0,0	%24,2	
Polipoid 2 cm'den büyük	Sayı	7	27	5	3	42	
	Yüzde	%63,6	%67,5	%45,5	%75,0	%63,6	
İnfiltratif fokal	Sayı	0	3	1	1	5	
	Yüzde	%0,0	%7,5	%9,1	%25,0	%7,6	
İnfiltratif yaygın	Sayı	0	2	1	0	3	
	Yüzde	%0,0	%5,0	%9,1	%0,0	%4,5	
Toplam	Sayı	11	40	11	4	66	
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	

Normal dağılıma uyumlu olmayan sürekli değişkenler bakımından yapılan grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Miyometrial invazyon ve lenf nodu sayısı bakımından yapılan farklılık kontrolünde biyopsi kategorileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). (Tablo 29)

**Tablo 29. Biyopsi sonucu, miyometrial invazyon ve lenf nodu sayısı**

Biyopsi		Miyometrial İnvazyon	Lenf Nodu Sayısı	
Benign	N	11	11	
	Min	0	0	
	Max	52	48	
	Yüzdellik	25	5,00	0,00
		Medyan	10,00	19,00
75		30,00	30,00	
Grade 1	N	40	40	
	Min	0	0	
	Max	80	69	
	Yüzdellik	25	5,00	10,25
		Medyan	12,50	18,50
75		40,00	32,75	
Grade 2	N	11	11	
	Min	8	1	
	Max	100	55	
	Yüzdellik	25	25,00	17,00
		Medyan	50,00	32,00
75		75,00	43,00	
Grade 3	N	4	4	
	Min	20	31	
	Max	95	65	
	Yüzdellik	25	30,00	32,00
		Medyan	60,00	49,50
75		86,25	64,75	
p		0,004	0,014	

Farklılık Conover post hoc istatistiği ile değerlendirilmiştir. Miyometrial invazyon değişkeni için farklılık benign ve Grade 1 grupların, Grade 2 ve Grade 3 gruplardan farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır ( $p < 0,05$ ).

Lenf nodu sayısı değişkeni için farklılık benign gruptaki hastalar ile grade 2 ve grade 3'deki hastaların ayrıca grade 1 grubu ile grade 3 grubunun



farkından kaynaklanmaktadır. ( $p < 0,05$ ). Lenf nodu sayısı bakımından yapılan farklılık kontrolünde post-operatif grade kategorileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p = 0,008$ ).

Farklılık Conover post hoc istatistiği ile değerlendirilmiştir. Lenf nodu sayısı değişkeni için farklılık grade 1 ve grade 3 grupların farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır ( $p < 0,05$ ). (Tablo 30)

**Tablo 30. Histopatoloji sonucu ve lenf nodu sayısı**

Histopatoloji		Lenf nodu sayısı	
Grade 1	N	50	
	Min	0	
	Max	55	
	Yüzdellik	25	6,75
		Medyan	18,50
		75	32,50
Grade 2	N	11	
	Min	5	
	Max	69	
	Yüzdellik	25	17,00
		Medyan	29,00
		75	36,00
Grade 3	N	5	
	Min	29	
	Max	65	
	Yüzdellik	25	30,00
		Medyan	49,00
		75	64,50
p		0,008	

## TARTIŞMA

Endometrium kanseri Jinekoloji-Onkoloji polikliniklerinde sık karşılaşılan bir antite olup tedavinin temeli, bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomi, para-aortik ve pelvik lenfadenektomidir. Bu araştırma dahilindeki hastalara yapılan cerrahilerin dağılımına bakıldığında en sık uygulanan cerrahi prosedürün total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) + pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PPLND) + omentektomi olduğu görülmüştür<sup>12</sup>.

Bu yöntem lenf nodu disseksiyonu ile muhtemel metastazların tesbitini mümkün kılmakla birlikte adjuvan tedaviler için de (kemoterapi ve radyoterapi) kılavuz görevi görmektedir. Ayrıca vajinal histerektomi, abdominal muayeneyi ve lenfadenektomiyi engellediği için genellikle önerilmez<sup>16</sup>.

Bu hastalık sıklıkla 50 yaşından büyük kadınları etkiler. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 59,85 yıldır. Bu sonuç literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Özellikle erken menarş ve geç menapoz gibi karşılanmamış östrojenin yüksek olduğu hastalarda daha sık görülmektedir.

Hastaların biyopsi sonuçlarına göre en sık karşılaşılan form grade 1'dir (%60,6). Hastalığın iki alt tipi olmakla beraber tip 1, vakaların %70'inden fazlasını temsil eden en yaygın formdur. Tip 1 tümörler, karşılanmamış östrojen stimülasyonu ile ilişkilidir ve bu tümörler genellikle düşük derecelidir. Bizim araştırmamızdaki hastaların hepsinin endometrioid tip olduğu düşünüldüğünde bu bulgunun sebebi daha rahat anlaşılacaktır.

Benzer şekilde cerrahi sonuçlarında görülen lenfovasküler, servikal invazyon ve omentum metastazının düşük sıklıkta olması hasta popülasyonunun görece düşük evredeki hastalardan oluşmasından ileri gelmektedir.

Tümörün lokalizasyonu ise Amant ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada en sık korpus bölgesinde saptanmıştır. Bizim araştırmamızda da hastaların büyük kısmında tümörün tesbit edildiği yer korpus bölgesi olup bu sonucumuz literatür ile uyumludur<sup>97</sup>.

Çalışmamızın ana hedeflerinden birisi de cerrahi öncesi biyopsi sonucu ile cerrahi sonrası histopatolojinin sonucu arasındaki korelasyonun tesbitidir. Bu amaçla yapılan analiz sonucunda biyopsi ve cerrahi sonrası değerlendirme arasında istatistiksel anlamlı ancak zayıf seviyede bir uyum olduğu belirlenmiştir ( $p=0,027$ ). Biyopsi sonucu benign olmayan toplam 55 hastadan 37'sinin (%67,3) aynı grade derecelerine sahip olduğu görülmüştür.

Biyopsi sonucunun güvenilirliğine bakıldığında özellikle en yüksek başarı oranının grade 3 olmayan hastaları belirlemede olduğu saptanmıştır. Ayrıca grade 1'deki hastaların %80 başarılı bir şekilde tanınmıştır.

Bu verimiz özellikle biyopsi gibi görece kolay uygulanan, maliyeti düşük ve doğruluğu nisbeten yüksek olan yöntemlerin önemini vurgulamıştır. Ayrıca, biyopsi sonucuna göre hastalara izlem tedavisi ve/veya cerrahi tedavi önerilmesi neticesinde cerrahi geçiren hastalardaki nihai sonucun tahmininde de rol oynamaktadır.

Bir diğer önemli nokta ise lenfovasküler invazyon varlığı ve biyopsi sonucu arasındaki ilişki olup, lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların hiç birinin grade 3 olarak tesbit edilmemesi ve lenfovasküler invazyonu olan hastaların daha ileri evre hastalığa sahip olmasıdır ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde yine servikal invazyon varlığı olan hastalar ileri evre hastalığa sahiptirler.

Bu noktadan hareketle ileri evre hastalarda görülen lenfovasküler ve/veya servikal invazyonun biyopsi sonucu ile yüksek oranda doğruluk ile tespit edilebildiği söylenebilir.

Ayrıca, biyopsi sonucu ile miyometrial invazyon ve tutulan lenf nodu sayısının da ilişkili olduğu görülmektedir. Her ne kadar çalışma popülasyonu

genellikle düşük evre hastalardan oluşmakta olsa da miyometrial invazyonu olan hastaların ve etkilenen lenf nodu sayısı yüksek olan hastaların biyopsi sonuçlarının da daha yüksek yüzde ile grade 2 ve grade 3 olduğu görülmüştür.

Yine bu sonuçla uyumlu olacak şekilde histopatolojik inceleme sonucu ile etkilenen lenf nodu sayısı da ilişkili bulunmuştur. Özellikle ileri evre hastaların etkilenen lenf nodu sayısı belirgin olarak daha yüksektir.

Cerrahi öncesi evrelemede kullanılan farklı tekniklerin performansları hakkında literatürde pek çok çalışma yapılmıştır. D&C prosedürünün postoperatif evreyi tahmin etmedeki gücü %64,1 ile %93 arasında değişmektedir (%83,8 ± 9,5). Histereskopi eşliğindeki biyopsinin ise doğruluğu %80 civarındadır. Ofis ortamında yapılan endometrial biyopsi ise %78 dolaylarında doğruluğa sahiptir<sup>121</sup>.

Bizim çalışmamızda ise cerrahi öncesi grade 1 düzeyinde hastalık saptanan hastaların cerrahi sonrası evreleri %80 oranında doğruluğa ve cerrahi öncesi grade 3 saptanan hastaların cerrahi sonrası evreleri %75 oranında doğrulukla bulunmuştur. Bu oranlarla birlikte görece az sayıda hastayı analiz eden araştırmamız literatürdeki başarı oranları yakalanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; çalışma popülasyonunun görece az sayıda olması, hastalığın prognozuna ait bilgileri içermemesi ve genellikle düşük evre hastalarda yürütülmesidir. Gelecekte daha geniş katılımlı, farklı alt tipleri içeren ve prognoza ait faktörleri de değerlendiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada endometrium kanserli hastaların cerrahi öncesi biyopsi sonuçları ile yapılan cerrahi sonrası histopatolojik incelemelerin neticeleri arasındaki uyum araştırılmış ve bunlara ek olarak biyopsi sonucunun her bir grade'deki farklı başarı oranları hesaplanmıştır.

Sonuç olarak, biyopsi sonucu ile histopatolojik inceleme sonucu uyumlu görülmektedir. Buna ek olarak histopatolojik incelemenin gelecekte uygulanan tedavi rejimlerini planlamada fayda sağlayacağı bir gerçektir.

## KAYNAKLAR

1. Lewin SN, Herzog TJ, Medel NIB, et al. Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141–9.
2. Kirby TO, Leath CA, Kilgore LC. Surgical Staging in Endometrial Cancer. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2006 Jan;20(1):45–50; discussion 50, 53–4, 63.
3. Panici PB, Basile S, Maneschi F et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707–16.
4. Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of Systematic Pelvic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer (MRC ASTEC trial): a Randomised Study. *Lancet* [Internet]. 2009 Jan;373(9658):125–36.
5. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic Role of Lymph Node Resection in Endometrioid Corpus Cancer. *Cancer* [Internet]. 2006 Oct 15;107(8):1823–30.
6. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk Factors for Postoperative Lower-Extremity Lymphedema in Endometrial Cancer Survivors Who Had Treatment Including Lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Oct;119(1):60–4.
7. Lee J-Y, Kim YH, Lee J-M, et al. Role of Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Histological Assessment in Identifying Patients with a Low Risk of Endometrial Cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group Ancillary Study. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Dec 1;8(62):106009–16.
8. Mundt AJ, Falk SJ. Overview of Endometrial Carcinoma. *UpToDate* [Internet]. 2019;1–13.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2011 Mar;61(2):69–90.
10. GLOBOCAN Cancer 2018 [Internet] Erişim tarihi: 10.04.2022

11. T.C. Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. Ankara; 2018.
12. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017 Apr;26(4):444–57.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Jan 8;66(1):7–30.
14. Archer DF. The Effect of the Duration of Progestin Use on the Occurrence of Endometrial Cancer in Postmenopausal Women. *Menopause*. 2001;8(4):245–51.
15. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of Endometrial, Ovarian and Breast Cancer in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2014 Sep 1;20(5):748–58.
16. Hoogendoorn WE, Hollema H, Van Boven HH et al. Prognosis of Uterine Corpus Cancer After Tamoxifen Treatment for Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(1):99–108.
17. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, Physical Activity, and Endometrial Cancer Risk: Results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(21):1635–8.
18. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, et al. Recent Changes in Endometrial Cancer Trends among Menopausal-age US Women. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2013;37(4):374–7.
19. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes Mellitus and Risk of Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365–74.
20. Zhang Z-H, Su P-Y, Hao J-H, Sun Y-H. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2013 Feb;23(2):294–303.
21. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. The Role of Lymphadenectomy in The Management of Preoperative Grade 1 Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Mar;112(3):511–6.

22. Lathi RB, Hess AP, Tulac S, et al. Dose-Dependent Insulin Regulation of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in Human Endometrial Stromal Cells Is Mediated by Distinct Signaling Pathways. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Mar;90(3):1599–606.
23. Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL, et al. Improved Risk Assessment of Endometrial Cancer by Combined Analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/ $\beta$ -Catenin and P53 Pathway Activation. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Sep;126(3):466–73.
24. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen L, Lu KH, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):159–62.
25. Cloke B, Shah K, Kaneda H, et al. The poly(C)-binding Protein-1 Regulates Expression of the Androgen Receptor. *Endocrinology*. 2010;151(8):3954–64.
26. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2607–18.
27. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The Risk of Endometrial Cancer in Women with BRCA1 and BRCA2 Mutations. A Prospective Study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(1):7–10.
28. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of Endometrial Carcinoma Associated with BRCA Mutation. *Gynecol Oncol*. 2001;80(3):395–8.
29. Lavie O, Hornreich G, Arie A Ben, et al. BRCA1 Germline Mutations in Women With Uterine Serous Papillary Carcinoma. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Jul;96(1):28–32.
30. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial Cancer. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar;387(10023):1094–108.
31. Lee-may Chen, Berek JS. Endometrial Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors - UpToDate. UpToDate. 2019.
32. Steinhoff MM. Endometrial Carcinoma: Histopathology and Pathogenesis. UpToDate [Internet]. 2019;1–16.
33. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and Molecular Features of Uterine Carcinosarcomas. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):274–86.



34. Boruta DM, Gehrig PA, Groben PA, et al. Uterine Serous and Grade 3 Endometrioid Carcinomas: Is There a Survival Difference? *Cancer* [Internet]. 2004 Nov 15;101(10):2214–21.
35. Ko EM, Walter P, Clark L, et al. The Complex Triad of Obesity, Diabetes and Race in Type I and II Endometrial Cancers: Prevalence and Prognostic Significance. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 Apr;133(1):28–32.
36. Sherman ME. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach. *Mod Pathol*. 2000;13(3):295–308.
37. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The Behavior of Endometrial Hyperplasia. *Cancer*. 1985;56(2):403–12.
38. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The Accuracy of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Patients with Endometrial Carcinoma and Hyperplasia : a Meta-analysis. *Cancer* [Internet]. 2000 Oct 15;89(8):1765–72.
39. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of Strategies to Evaluate Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 1993;81(6):968–75.
40. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective Comparison of Biopsy Results from Curettage and Hysteroscopy in Postmenopausal Uterine Bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1423–6.
41. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, et al. Rate of Pathology from Atypical Glandular Cell Pap Tests Classified by the Bethesda 2001 Nomenclature. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1285–91.
42. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia. *JAMA* [Internet]. 2002 Oct 2;288(13):1610–21.
43. Develioglu OH, Bilgin T, Yalcin OT, Özalp S. Transvaginal Ultrasonography and Uterine Artery Doppler in Diagnosing Endometrial Pathologies and Carcinoma in Postmenopausal Bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268(3):175–80.
44. Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Two- and Three-dimensional Saline Contrast Sonohysterography: Interobserver Agreement,

- Agreement with Hysteroscopy and Diagnosis of Endometrial Malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):574–82.
45. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman WT. History of the FIGO Cancer Staging System. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;101(2):205–10.
  46. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, et al. Evaluation of Parametrial Spread in Endometrial Carcinoma. *Obstet Gynecol [Internet].* 2010 Nov;116(5):1027–34.
  47. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical Pathologic Spread Patterns of Endometrial Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer [Internet].* 1987 Oct 15;60(8 Suppl):2035–41.
  48. Mariani A, Webb MJ, Rao SK, Lesnick TG, Podratz KC. Significance of Pathologic Patterns of Pelvic Lymph Node Metastases in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80(2):113–20.
  49. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial Adenocarcinoma in Norway. A Study of a Total Population. *Cancer.* 1991;67(12):3093–103.
  50. Shah C, Johnson EB, Everett E, et al. Does Size Matter? Tumor Size and Morphology as Predictors of Nodal Status and Recurrence in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):564–70.
  51. Baak JPA, Snijders WP, Van Diest PJ, Armeé-Horvath E, Kenemans P. Confirmation of the Prognostic Value of the ECPI-1 Score (Myometrial Invasion, DNA-ploidy and Mean Shortest Nuclear Axis) in FIGO Stage I Endometrial Cancer Patients with Long Follow-up. *Int J Gynecol Cancer [Internet].* 1995 Mar;5(2):112–6.
  52. Lee JY, Jung DC, Park SH, et al. Preoperative Prediction Model of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(8):1350–5.
  53. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT et al. Lymphovascular Space Invasion is an Independent Risk Factor for Nodal Disease and Poor Outcomes in Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):31–5.
  54. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, et al. A Suggested Modification to FIGO Stage I Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol [Internet].* 2014 May;133(2):192–6.

55. Kwon JS, Qiu F, Saskin R, Carey MS. Are Uterine Risk Factors More Important Than Nodal Status in Predicting Survival in Endometrial Cancer? *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Oct;114(4):736–43.
56. Huszar M, Pfeifer M, Schirmer U, et al. Up-regulation of L1CAM is Linked to Loss of Hormone Receptors and E-cadherin in Aggressive Subtypes of Endometrial Carcinomas. *J Pathol* [Internet]. 2010 Apr;220(5):551–61.
57. Trovik J, Wik E, Werner HMJ, et al. Hormone Receptor Loss in Endometrial Carcinoma Curettage Predicts Lymph Node Metastasis and Poor Outcome in Prospective Multicentre Trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Nov;49(16):3431–41.
58. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of Estrogen and Progesterone Receptors to Clinical Outcome in Metastatic Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Aug;106(2):325–33.
59. Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB. Pathologic Expression of p53 or p16 in Preoperative Curettage Specimens Identifies High-risk Endometrial Carcinomas. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Oct;195(4):979–86.
60. Ruterbusch JJ, Ali-Fehmi R, Olson SH, et al. The Influence of Comorbid Conditions on Racial Disparities in Endometrial Cancer Survival. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Dec;211(6):627.e1-627.e9.
61. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: an Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(9):838–54.
62. Demirkiran F, Yavuz E, Erenel H, et al. Which is The Best Technique for Endometrial Sampling? Aspiration (pipelle) Versus Dilatation and Curettage (D&C). *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2012 Nov 6;286(5):1277–82.
63. Sakuragi N, Todo HHY, Yamada H, et al. Prognostic Significance of Serous and Clear Cell Adenocarcinoma in Surgically Staged Endometrial Carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(8):311–6.
64. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, et al. Endometrial Sampling Diagnosis of FIGO Grade 1 Endometrial Adenocarcinoma with a Background of Complex Atypical Hyperplasia and Final Hysterectomy

- Pathology. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 Mar;202(3):278.e1-278 e6.
65. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, et al. Accuracy of Preoperative Endometrial Sampling for the Detection of High-grade Endometrial Tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):243.e1-243.e5.
  66. Tangjitgamol S, Anderson BO, See HT, et al. Management of Endometrial Cancer in Asia: Consensus Statement from The Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Nov;10(11):1119–27.
  67. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi33–8.
  68. Chattopadhyay S, Galaal K, Patel A, et al. Tumour-free Distance from Serosa is a Better Prognostic Indicator than Depth of Invasion and Percentage Myometrial Invasion in Endometrioid Endometrial Cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Sep;119(10):1162–70.
  69. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, et al. Is There a Prognostic Difference Between Depth of Myometrial Invasion and The Tumor-free Distance from The Uterine Serosa in Endometrial Cancer? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003 Dec;91(3):547–51.
  70. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for Early Familial Ovarian Cancer with Transvaginal Ultrasonography and Colour Blood Flow Imaging. *BMJ* [Internet]. 1993 Apr 17;306(6884):1025–9.
  71. Kinkel K, Forstner R, Danza FM, et al. Staging of Endometrial Cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol* [Internet]. 2009 Jul 5;19(7):1565–74.
  72. Hori M, Kim T, Murakami T, et al. MR Imaging of Endometrial Carcinoma for Preoperative Staging at 3.0 T: Comparison with Imaging at 1.5 T *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(3):621–30.
  73. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA et al. Evaluation of Endometrial Carcinoma on Magnetic Resonance Imaging. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):188–96.
  74. Connor J. Computed Tomography in Endometrial Carcinoma. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 May;95(5):692–6.

75. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, Montz FJ. Inability of Preoperative Computed Tomography Scans to Accurately Predict the Extent of Myometrial Invasion and Extracorporeal Spread in Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78(1):67–70.
76. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and Ultrasound in the Preoperative Staging of Endometrial Cancer - A Multicenter Prospective Comparative Study. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):300–8.
77. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, Zurawski VR, Knapp RC, Bast RC. Elevation of Serum CA125 in Carcinomas of The Fallopian Tube, Endometrium, and Endocervix. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1984 Apr;148(8):1057–8.
78. Yildiz A, Yetimallar H, Kasap B, et al. Preoperative Serum CA 125 Level in the Prediction of The Stage of Disease in Endometrial Carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 Oct;164(2):191–5.
79. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with Whey-acidic-protein Motifs and Cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 Feb;7(2):167–74.
80. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, et al. Comparative Hybridization of an Array of 21 500 Ovarian cDNAs for the Discovery of Genes Overexpressed in Ovarian Carcinomas. *Gene* [Internet]. 1999 Oct;238(2):375–85.
81. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A Novel Multiple Marker Bioassay Utilizing HE4 and CA125 for the Prediction of Ovarian Cancer in Patients with a Pelvic Mass. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Jan;112(1):40–6.
82. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The Role of Novel Biomarker HE4 in Endometrial Cancer: a Case Control Prospective Study. *Tumor Biol* [Internet]. 2013 Feb 20;34(1):571–6.
83. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Serum HE4 Detection in Endometrial Carcinoma Patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Apr 5;104(9):1418–25.
84. Xu FJ, Yu YH, Daly L, et al. OVX1 as a Marker for Early Stage Endometrial Carcinoma. *Cancer*. 1994;73(7):1855–8.

85. Ławicki S, Bedkowska GE, Gacuta-Szumarska E, et al. The Plasma Levels and Diagnostic Utility of Stem Cell Factor in Patients with Endometrial Cancer and Myoma Uteri. *Pol Merkur Lekarski* [Internet]. 2009 Jun;26(156):609–15.
86. Mahecha AM, Wang H. The Influence of Vascular Endothelial Growth Factor-A and Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Angiogenesis, Metastasis, and Prognosis of Endometrial Cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017 Sep;Volume 10(1):4617–24.
87. Sitohy B, Nagy JA, Dvorak HF. Anti-VEGF/VEGFR Therapy for Cancer: Reassessing the Target. *Cancer Res* [Internet]. 2012 Apr 15;72(8):1909–14.
88. Kerbel R, Folkman J. Clinical Translation of Angiogenesis Inhibitors. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002 Oct;2(10):727–39.
89. Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, et al. Prognostic and Predictive Value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC Studies Comparing Cediranib, Bevacizumab and Chemotherapy. *Br J Cancer* [Internet]. 2013 Apr 28;108(6):1316–23.
90. Fine BA, Valente PT, Feinstein GI, Dey T. VEGF, flt-1, and KDR/flk-1 as Prognostic Indicators in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2000 Jan;76(1):33–9.
91. Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, et al. Neoangiogenesis and Expression of Hypoxia-inducible Factor 1 $\alpha$ , Vascular Endothelial Growth Factor, and Glucose Transporter-1 in Endometrioid Type Endometrium Adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2008 Mar;108(3):603–8.
92. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Kinalski M, Terlikowski SJ. Pretreatment Serum Levels of bFGF and VEGF and Its Clinical Significance in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Mar;128(3):454–60.
93. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel Lymph Node Mapping with Pathologic Ultrastaging: A Valuable Tool for Assessing Nodal Metastasis in Low-grade Endometrial Cancer with Superficial Myoinvasion. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):714–9.
94. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection Rate and Diagnostic Accuracy of Sentinel-node Biopsy in Early Stage

- Endometrial Cancer: A Prospective Multicentre Study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469–76.
95. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel Node Biopsy for The Management of Early Stage Endometrial Cancer: Long-term Results of The SENTI-ENDO Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Jan;136(1):54–9.
  96. Kang S, Todo Y, Odagiri T, et al. A Low-risk Group for Lymph Node Metastasis is Accurately Identified by Korean Gynecologic Oncology Group Criteria in Two Japanese Cohorts with Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Apr;129(1):33–7.
  97. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;119:S110-S7.
  98. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(4):258-79
  99. Kitchener H, Swart A, Qian Q, Amos C, Parmar M. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2008;373(9658):125-36
  100. Sonoda Y. Surgical treatment for apparent early stage endometrial cancer. *Obstetrics & gynecology science*. 2014;57(1):1-10.
  101. Mourits MJE, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of Laparoscopy Versus Laparotomy in Early-stage Endometrial Cancer: a Randomised Trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Aug;11(8):763–71.
  102. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, et al. Analysis of Disease Recurrence and Survival for Women with Uterine Malignancies Undergoing Robotic Surgery. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2013 Feb;128(2):309–15.
  103. Kong TW, Chang S, Paek J, Lee Y, Chun M, Ryu H. Risk Group Criteria for Tailoring Adjuvant Treatment in Patients with Endometrial Cancer : a Validation Study of the Gynecologic Oncology Group ( GOG ) Criteria. *J Gynecol Oncol*. 2014;26(1):32–9.
  104. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal Brachytherapy in FIGO Stage I Low-risk Endometrial Cancer: A Controlled Randomized Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):873–8.

105. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and Postoperative Radiotherapy Versus Surgery Alone for Patients with Stage-1 Endometrial Carcinoma: Multicentre Randomised Trial. *Lancet* [Internet]. 2000 Apr;355(9213):1404–11.
106. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III Trial of Surgery with or without Adjuvant External Pelvic Radiation Therapy in Intermediate Risk Endometrial Adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2004 Mar;92(3):744–51.
107. Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol cancer* [Internet]. 2010 Oct;20(11 Suppl 2):S57-9.
108. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, et al. Vaginal Brachytherapy Versus Pelvic External Beam Radiotherapy for Patients with Endometrial Cancer of High-intermediate Risk (PORTEC-2): an Open-label, Non-inferiority, Randomised Trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816–23.
109. Carneiro MM, Lamaita RM, Ferreira MCF, Silva-Filho AL. Fertility-preservation in Endometrial Cancer: Is It Safe? Review of The Literature. *J Bras Reprod Assist*. 2016;20(4):232–9.
110. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, et al. Surveillance Procedures for Patients Treated for Endometrial Cancer: A Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(6):985–92.
111. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The Relationship Between Histology and Outcome in Advanced and Recurrent Endometrial Cancer Patients Participating in First-line Chemotherapy Trials: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Jul;106(1):16–22.
112. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, et al. Survival After Relapse in Patients with Endometrial Cancer: Results from a Randomized Trial. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003;89(2):201–9.
113. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: A 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006 Nov;103(2):714–8.
114. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, et al. Lymphedema After Surgery for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2, PART 1):307–15.



115. Gillespie C, Goode C, Hackett C, Andreyev HJN. The Clinical Needs of Patients with Chronic Gastrointestinal Symptoms After Pelvic Radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jul 2;26(4):555–63.
116. Kılıç S. Kappa test. *J Mood Disord*. 2015;5(3):142.
117. Lago V, Martín B, Ballesteros E, Cárdenas-Rebollo JM, Minig L. Tumor Grade Correlation Between Preoperative Biopsy and Final Surgical Specimen in Endometrial Cancer: The Use of Different Diagnostic Methods and Analysis of Associated Factors. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2018 Sep 1;28(7):1258–63.
118. Cilesiz Goksedef BP, Akbayir O, Corbacioglu A, et al. Comparison of Preoperative Endometrial Biopsy Grade and Final Pathologic Diagnosis in Patients with Endometrioid Endometrial Cancer. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2012;13(2):106–10.
119. Colas E, Perez C, Cabrera S, et al. Molecular Markers of Endometrial Carcinoma Detected in Uterine Aspirates. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 15;129(10):2435–44.
120. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, et al. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):803–13.
121. Lukanović D, Matjašič M, Kobal B. Accuracy of preoperative sampling diagnosis for predicting final pathology in patients with endometrial carcinoma: a review. *Transl Cancer Res*. 2020 Dec;9(12):7785-7796.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği

BKI: Beden kütle indeksi

BSO: bilateral salpingooferektomi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA-125: Kanser antijeni 125

CA-153: Kanser antijeni 153

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

DOI: Myometrial invazyon derinliği

D&C: Dilatasyon ve küretaj

ER: Östrojen reseptörü

ERT: Östrojen replasman terapisi

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

FDG: Floro-2-deoksi-d-glukoz

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HE4: İnsan epididim proteini-4

KGOG: Kore Jinekolojik Onkoloji Grubu

LAVH: laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi

LVAI: lenfovasküler alan invazyonu

L1CAM: L1 hücre yapışma molekülü

M-CSF: Macrophage coloni-stimulating factor

MI: Myometrial invazyon

MMP: Matris metalloproteinaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NSGO: Nordic Society of Gynecologic Oncology

OVX1: Ovarian cancer antigen X1

PCOS: Polikistik over sendromu

PET: Pozitron emisyon tomografi

PI: Pulsatilité indeksi

PR: Progesteron reseptörü

RI: Rezistans indeks

RT: Radyasyon tedavisi

SERM: selektif östrojen reseptör modülatörü

SLN: Sentinel lenf nodu

TAUSG: Transabdominal ultrasonografi

TLH: Total laparoskopik histerektomi

TVS: Transvajinal ultrasonografi

US: Ultrasonografi

VEGF: Vascular endotelial growth factor

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

**TABLolar DİZİNİ**

Sayfa No

Tablo 1	(Endometrium Kanseri Risk Faktörleri)	10
Tablo 2	(Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflaması ve Sıklıkları)	14
Tablo 3	(Endometrium kanseri özellikleri)	15
Tablo 4	(Hiperplazi Tipleri ve Malignite Potansiyelleri)	16
Tablo 5	(FIGO Endometrium Kanseri Evreleme Sistemi)	19
Tablo 6	(Preoperatif Risk Değerlendirme Örnekleri)	31
Tablo 7	(Endometrioid Tip Kanseri İçin Tedavi Planlama)	32
Tablo 8	(Endometrium Kanseri Adjuvan Tedavi İçin Risk Kategorileri)	34
Tablo 9	(Endometrium Kanseri Evre ve Beş Yıllık Sağ Kalım Oranları)	38
Tablo 10	(Hastaların yaş dağılımı)	41
Tablo 11	(Hastaların komorbidite mevcudiyeti)	41
Tablo 12	(Cerrahi prosedür dağılımı)	41
Tablo 13	(Biyopsi sonuçları)	42
Tablo 14	(Histopatolojik inceleme sonuçları)	42
Tablo 15	(Lenfovasküler invazyon varlığı)	42
Tablo 16	(Servikal invazyon varlığı)	43
Tablo 17	(Omentum metastazı varlığı)	43
Tablo 18	(Tümörün lokalizasyonu)	43
Tablo 19	(Tümörün paterni)	43
Tablo 20	(Tümörün evrelemesi)	44
Tablo 21	(Sitoloji sonuçları)	44
Tablo 22	(Sonuçlara ait çapraz tablo)	45
Tablo 23	(Tanı testi performansları)	46
Tablo 24	(Lenfovasküler invazyon ve biyopsi sonucu)	46
Tablo 25	(Servikal invazyon ve biyopsi sonucu)	47
Tablo 26	(Omental metastaz ve biyopsi sonucu)	47
Tablo 27	(Sitoloji sonuçları ve biyopsi sonucu)	48
Tablo 28	(Tümör paterni ve biyopsi sonucu)	48
Tablo 29	(Biyopsi sonucu, miyometrial invazyon ve lenf nodu sayısı)	49
Tablo 30	(Gastropanel testinin yorumlanması)	50