



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE OVER TUTULUMUNU ETKİLEYEN
KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. HALİSE MELTEM BATUR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2020

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

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE OVER TUTULUMUNU ETKİLEYEN
KLİNİK VE PATOLOJİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

Dr. HALİSE MELTEM BATUR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Doç. Dr. MURAT GÜLTEKİN

ANKARA 2020

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında sabırla yanımda olan, tezin fikir aşamasından hasta verilerinin toplanmasına, verilerin değerlendirilmesi ve yorumlanmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat Gültekin'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemi eğitimimize katkılarını esirgemeyen, tecrübelerini bizlere aktaran, zorda kaldığımız anlarda her zaman yardımımıza koşan tüm hocalarıma, tüm uzman doktorlarımıza teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürecim boyunca iyi, kötü günlerde, zorlu nöbetlerde birlikte çalıştığım, dostluk kurduğum tüm asistan, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi almam için elinden gelen her türlü maddi ve manevi desteği esirgemeyen eşim, annem ve babam başta olmakla tüm aileme özellikle minnettarım.

Dr. Halise Meltem BATUR

ÖZET

Batur HM, Endometrium Kanserinde Over Tutulumunu Etkileyen Klinik ve Patolojik Faktörlerin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2020. En sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium adenokarsinomları cerrahi olarak evrelenir ve bu evreleme yaştan bağımsız olarak total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi içerir. Ooforektomi premenopozal endometrium adenokarsinomlu hastalarda yaşam kalitesini bozan birtakım olumsuz etkilere neden olur. Bu nedenle son zamanlarda premenopozal endometrium adenokarsinomlu hastalarda, özellikle de erken evre hastalık varlığında cerrahi sırasında overlerin korunması görüşü ortaya çıkmıştır. Çok sayıda çalışma bu yaklaşımın onkolojik sonuçları olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında endometrium adenokarsinomu tanısıyla opere edilen hastalardan overe metastaz saptananların klinik ve patolojik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Toplam 725 hasta çalışma grubunu oluşturdu ve bunların 76'sı (%10.5'i) premenopozal idi. Over tutulumu sadece 66 hastada (%9.1) mevcuttu. Literatürde overlerin korunmasının düşünülebileceği ifade edilen grade 1-2, endometrioid tip, derin myometrial invazyonu olmayan ve yaşı 45'in altında olan 39 hasta vardı. Bu hastaların hiçbirinde overde tutulum yoktu. Ayrıca özellikle erken evre hastalıkta lenfovasküler alan tutulumunun ve servikal tutulumun da over metastazının etkileyen faktörler olduğu görüldü. Sonuç olarak endometrium adenokarsinomu tanısı konan tüm hastalarda bilateral ooforektomi yapmak şart değildir. Uygun seçilmiş hastalarda overlerin korunması onkolojik prognozu olumsuz etkilemez ve kısa ve uzun dönem östrojen eksikliğinden kaynaklanacak sorunların önüne geçerek hastaların yaşam kalitelerinin artmasını sağlayabilir. Bu yaklaşımın düşünülebileceği hastalar cerrahi sırasında gros uterus dışı yayılımı olmayan, overleri normal görünen, yaşı 45'in altında olup grade 1 veya 2, endometrioid tip endometrium adenokarsinomu olup derin myometrial invazyonu, lenfovasküler alan tutulumu ve servikal tutulumu olmayan hastalardır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Endometrium adenokarsinomu, Over metastazı, Ooforektomi, Overlerin korunması.

ABSTRACT

Batur HM, The Investigation of Clinical and Pathological Factors Related to Ovarian Involvement in Endometrial Cancer, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara 2019. Endometrial adenocarcinoma which is the most common gynecologic cancer is surgically staged. This staging includes total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy regardless of age. In premenopausal women with endometrial adenocarcinoma, oophorectomy leads to some adverse effects which are associated with poor quality of life. Therefore, ovarian preservation concept has recently emerged in premenopausal endometrial adenocarcinoma patients especially in those with early stage disease. Several studies have shown that such approach does not adversely impact the oncologic prognosis. This study aimed to retrospectively investigate the clinical and pathological characteristics of patients with ovarian metastasis who were subjected to surgery with a diagnosis of endometrial adenocarcinoma at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between the years 2000-2016. The study group consisted of 725 patients and 76 (10.5%) of these patients were premenopausal. Ovarian metastasis was detected in only 66 (9.1%) of the patients. 39 patients younger than 45 years of age with grade 1-2, endometrioid type disease without deep myometrial invasion were detected in the study group who are considered to be acceptable for ovarian preservation according to literature. Ovarian metastasis was detected in none of these patients. Also, lymphovascular space invasion and cervical involvement were found to be associated with ovarian metastasis especially in early stage disease. In conclusion, bilateral oophorectomy is not necessary in all patients with a diagnosis of endometrial adenocarcinoma. Ovarian preservation does not impact the oncologic prognosis adversely in selected patients and it can improve the quality of life of these patients by precluding the short and long-term problems caused by estrogen deprivation. Such an approach may be considered for patients younger than 45 years of age with grade 1-2, endometrioid type endometrial adenocarcinoma without deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion or cervical involvement who have normal-appearing ovaries and no gross extrauterine disease during the surgery.

Key Words: Endometrial cancer, Endometrial adenocarcinoma, Ovarian metastasis, Oophorectomy, Ovarian preservation.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Uterus Korpus ve Endometrium Kanserlerinde Epidemiyoloji.....	2
2.2 Endometrium Adenokarsinomlarında Sınıflama	6
2.3 Endometrium Adenokarsinomlarında Risk Faktörleri.....	9
2.4 Endometrium Adenokarsinomlarında Koruyucu Faktörler	13
2.5 Endometrium Adenokarsinomlarında Bulgular ve Belirtiler	16
2.6 Endometrium Adenokarsinomlarında Tanı	17
2.7 Endometrium Adenokarsinomlarında Tarama.....	19
2.8 Endometrium Adenokarsinomlarında Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	19
2.9 Endometrium Adenokarsinomlarında Evreleme ve Cerrahi Tedavi.....	20
2.10 Endometrium Adenokarsinomunda Adjuvan Tedavi	28
2.11 Endometrium Adenokarsinomunda Prognoz.....	31
2.12 Endometrium Adenokarsinomunda Tedavi Sonrası Takip.....	32
2.13 Endometrium Adenokarsinomunda Rekürrens ve Rekürrense Yaklaşım.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1 Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri.....	35
3.2 Klinik ve Patolojik Veriler	35
3.3 İstatiksel Analiz.....	36

4. SONUÇLAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR.....	47
EK: Etik Kurul Onam Raporu.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

GLOBOCAN 2018	: Global Cancer Data 2018
BRCA 1 ve 2	: Breast Cancer 1 ve 2
CA 125	: Cancer Antigen 125
CA 19-9	: Cancer Antigen 19-9
CA 15-3	: Cancer Antigen 15-3
STIC	: Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi
VATS	: Video-Asiste Torakoskopik Cerrahi
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
GIS	: Gastrointestinal Sistem

ŞEKİLLER

Şekil Sayfa

1. Tanı anında uterus korpus kanserinin yaşlara göre dağılımı.....3
2. Tanı anında uterus korpus kanserinin evrelere göre dağılımı
.....3
3. Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları.....4
4. Uterus korpus kanseri hastalarının ölüm anındaki yaş dağılımı.....4
5. Ülkemizde kadınlarda en sık görülen 10 kanser ve bu kanserlerin görülme yüzdeleri..5
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ülkemizde uterus korpus kanserlerinin tanı anında evrelere göre dağılımı
.....5
7. Endometrium adenokarsinomlarında moleküler sınıflamaya göre prognoz
.....9

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. Endometrium adenokarsinomlarında patogenetik sınıflama.....	7
2. Endometrium adenokarsinomlarında moleküler sınıflama.....	8
3. Tip 1 endometrium adenokarsinomunda risk faktörleri	10
4. Endometrium adenokarsinomlarında koruyucu faktörler.....	13
5. Endometrium adenokarsinomlarında FIGO 2009 revize cerrahi evreleme sistemi.....	21
6. Endometrium adenokarsinomlarında preoperatif ve intraoperatif değerlendirme ile saptanabilen prognostik parametreler.....	22
7. Endometrium adenokarsinomunda risk grupları.....	24
8. Medikal inoperabl endometrium adenokarsinomlu hastalarda kullanılan FIGO klinik evreleme sistemi.....	27
9. Risk gruplarına göre adjuvan tedavi önerileri	29
10. Endometrium adenokarsinomunda cerrahi evreye göre 5 yıllık genel sağkalım oranları.....	31
11. Hastaların klinik ve klinik patolojik özellikleri.....	37
12. Hastalara yapılan cerrahiler ve saptanan hastalık evreleri.....	38
13. Hastaların diğer patolojik özellikleri.....	39
14. Over tutulumunun klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi.....	40
15. Over tutulumunun etkileyen klinik ve patolojik faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	41
16. Over tutulumunun etkileyen uterusla ilişkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.....	42
17. Literatürde önerilen over koruma kriterleri uygulandığında saptanan over tutulum oranları.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uterus korpus kanserleri gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (1,2). Yıllık yeni vaka sayısı 382.000 iken her yıl 90.000 kadın bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde ise yıllık yeni tanı konan hasta sayısı 5500 iken hastalıktan kaybedilenlerin sayısı 1000 civarındadır (3). Uterus korpus kanserleri esasen postmenopozal dönemin hastalığı olup hastaların ortalama tanı yaşı 62'dir ve tanı anında en az 2/3 hastada uterusu sınırlı hastalık söz konusudur (4).

Uterus korpus kanserleri arasında en sık görülen endometrium adenokarsinomudur ki bu hastalık aynı zamanda tüm kadın kanserlerinin %6'sını teşkil etmektedir. Bir kadının doğumundan itibaren yaşamı boyunca endometrium adenokarsinomu geliştirme riski gelişmiş ülkelerde %2.5-3 civarındadır. Bu risk gelişmekte olan ülkelerde %1'in altındadır (2,4). Endometrium adenokarsinomları sıklıkları, risk faktörleri ve prognozları çok farklı olan 2 grup halinde incelenir. Tip 1 tümörler daha sık görülür, östrojen uyarısı ile gelişirler ve tipik histoloji grade 1-2 endometrioid tip adenokarsinomdur. Premalign bir lezyon zemininde gelişen bu tümörler tanı anında uterusu sınırlı olma eğilimindedir ve iyi prognozludurlar. Tip 2 tümörler ise çok daha nadir görülür. Gelişmelerinde östrojen uyarısının rolü yoktur ve prekürsör lezyon mevcut değildir. Bunlar yüksek grade'li tümörler olup tanı anında yaygın hastalık olma ihtimali fazladır, bu nedenle de prognozları kötüdür (5-7). Endometrium adenokarsinomları sıklıkla düşük grade'li endometrioid tip olduğu ve tanı anında %80 hastada uterusu sınırlı hastalık saptandığı için prognozları oldukça iyidir ve evre 1'de 5 yıllık yaşam %80-90 kadar yüksektir (8). Endometrium adenokarsinomları da tüm korpus kanserleri gibi postmenopozal döneme özgü bir hastalıktır ve hastaların %85-90'ı 50 yaş üzerinde tanı alır, medyan tanı ise yaşı 61'dir. Hastaların sadece %10-15'i premenopozal olup %5'i 40 yaş altında tanı alır (9,10).

Endometrium adenokarsinomları cerrahi olarak evrelenir ve burada FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından son şekli 2009 yılında verilen evreleme sistemi kullanılır (11). Buna göre standart cerrahi yaklaşımın temelini histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi oluşturur, hastaların bir grubunda ise lenfadenektomi de cerrahiye eklenir (9,10). Genel öneri yaştan bağımsız olarak bu cerrahinin tüm hastalara uygulanması şeklindedir. Bunun en önemli nedeni hastaların önemli bir kısmının östrojen bağımlı bir hastalığa sahip olması itibarıyla ooforektomi yapılarak premenopozal hastalarda endojen östrojen kaynağının ortadan kaldırılmasıdır. Çünkü östrojen uyarısı devam ederse teorik de olsa mikroskobik rezidülerden artmış rekürrens riski söz

konusudur. Aynı zamanda klinik evre 1 hastalıkta %5'e varan ovaryan metastaz riski vardır. Ayrıca özellikle genç hastalarda %5-15 oranında senkron endometrium-over kanseri riski mevcuttur (12,13). Fakat ooforektomi yapılması premenopozal kadınlarda cerrahi menopoz anlamına gelmektedir ki bu durumda hasta erken ve geç dönemde birtakım ciddi olumsuz etkiler yaşama riski taşır. Bunlar vazomotor semptomlar, vajinal atrofi ve bununla ilişkili cinsel disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, osteoporoz ve bununla ilişkili kalça kırıkları ile kognitif disfonksiyondur (14,15). Premenopozal hastalarda endometrium adenokarsinomunun prognozu çok daha iyidir, çünkü bu hasta grubunda iyi diferansiye ve erken evre tümörler daha sık görülmektedir (16). Dolayısıyla uzun yaşam süresi beklenen bu hastalarda tedaviden sonraki yaşam kalitesinin önemi daha da artmaktadır (17). Bundan ötürü genç, premenopozal endometrium adenokarsinomlu hastalarda, özellikle de erken evre hastalık varlığında cerrahi sırasında overlerin korunması görüşü son zamanlarda öne çıkmaya başlamıştır. Nitekim erken evre hastalığı olan genç, premenopozal kadınlarda overlerin korunmasının onkolojik sonuçları olumsuz etkilemediğini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (17-20). Yapılan meta-analizler de seçilmiş hasta grubunda overlerin korunmasının güvenli bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur (9,10). Avrupa ve Amerika rehberleri de genç hastalarda belli koşullar altında overlerin korunmasının uygun olduğunu ifade etmektedir (21,22)

Bu uzmanlık tezi çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasındaki dönemde endometrium adenokarsinomu ön tanısıyla opere edilen hastalardan overe metastaz saptananların klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi ve hangi hastalarda overlerin güvenle korunabileceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

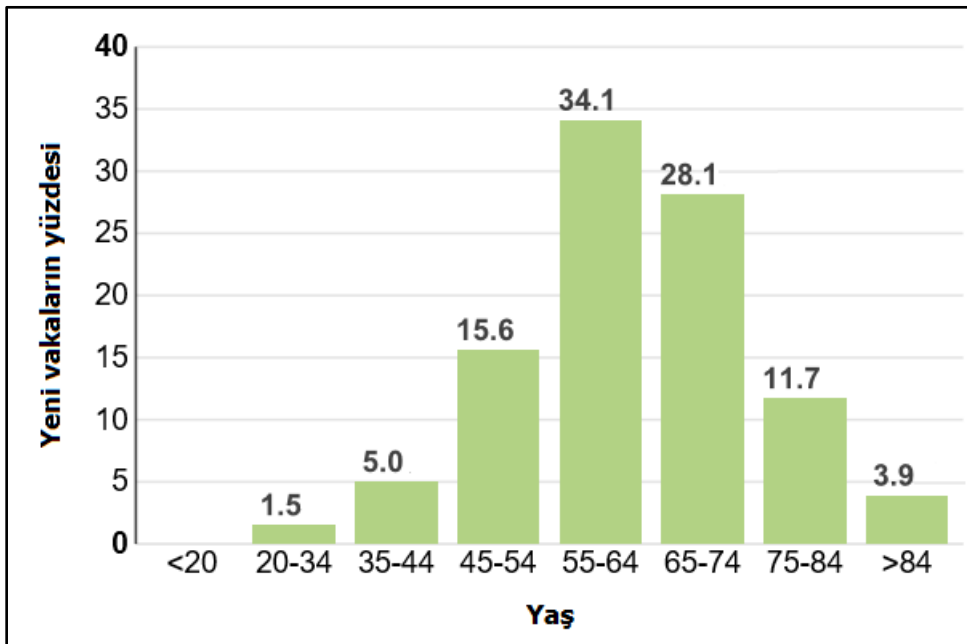
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Uterus Korpus ve Endometrium Kanserlerinde Epidemiyoloji

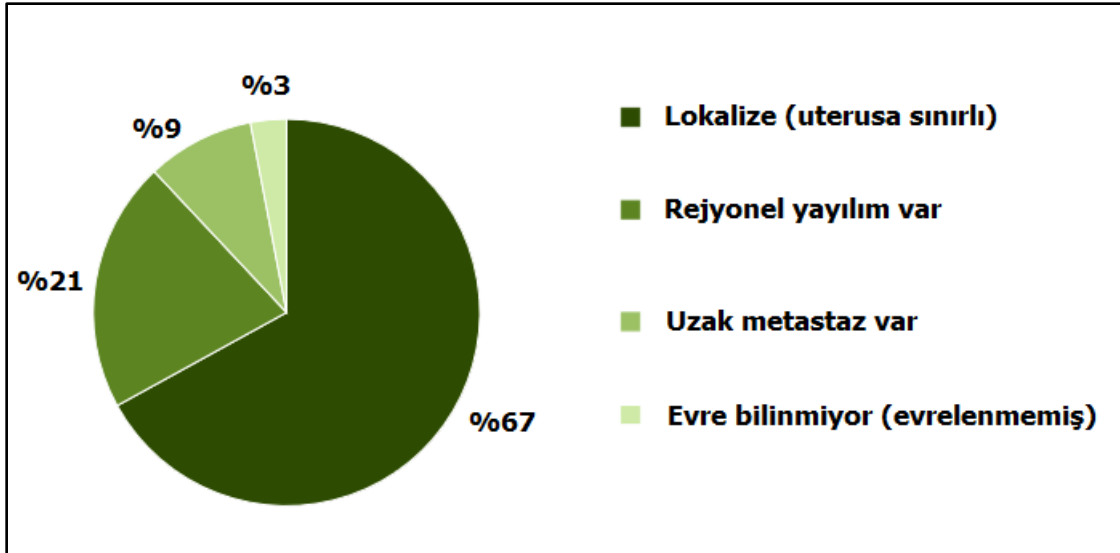
Uterus korpus kanserleri gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinin ardından ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). GLOBOCAN 2018 verilerine göre yıllık yeni vaka sayısı 382.000 iken her yıl 90.000 kadın bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde ise yıllık yeni tanı konan hasta sayısı 5500 iken hastalıktan kaybedilenlerin sayısı 1000 civarındadır (3). Gelişmiş ülkelerde insidans

100.000'de 14.7, mortalite 100.000'de 2.3 iken gelişmekte olan ülkelerde bu rakamlar sırasıyla 100.000'de 5.5 ve 100.000'de 1.5'tir (2).

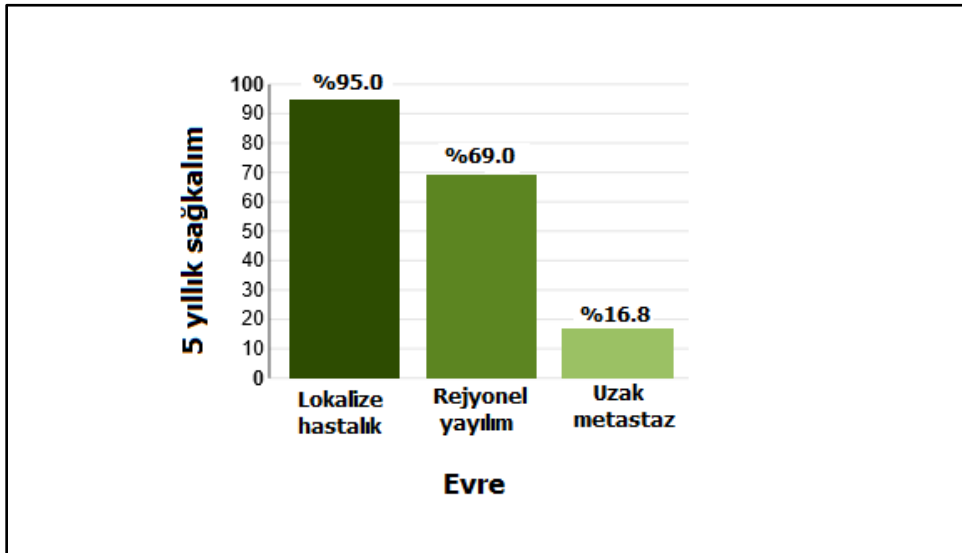
Uterus korpus kanserleri esasen postmenopozal dönemin hastalığı olup hastaların ortalama tanı yaşı 62'dir. Hastaların %62 kadarı 55-74 yaş arasında tanı alır, en sık ise 55-64 yaş aralığında tanı konur (Şekil 1). Tanı anında hastaların %67'sinde uterusu sınırlı hastalık söz konusu iken rejiyonel yayılım %21, uzak metastaz ise %9 hastada görülür (Şekil 2). Genel 5 yıllık sağkalım oranı %81 olup lokalize hastalık varlığında bu rakam %95'e çıkar, rejiyonel yayılım varlığında %69'a, uzak metastaz varlığında ise yaklaşık %17'ye iner. Medyan ölüm yaşı ise 70 olup ölümler en sık 65-74 yaş aralığında görülür (Şekil 4) (4).



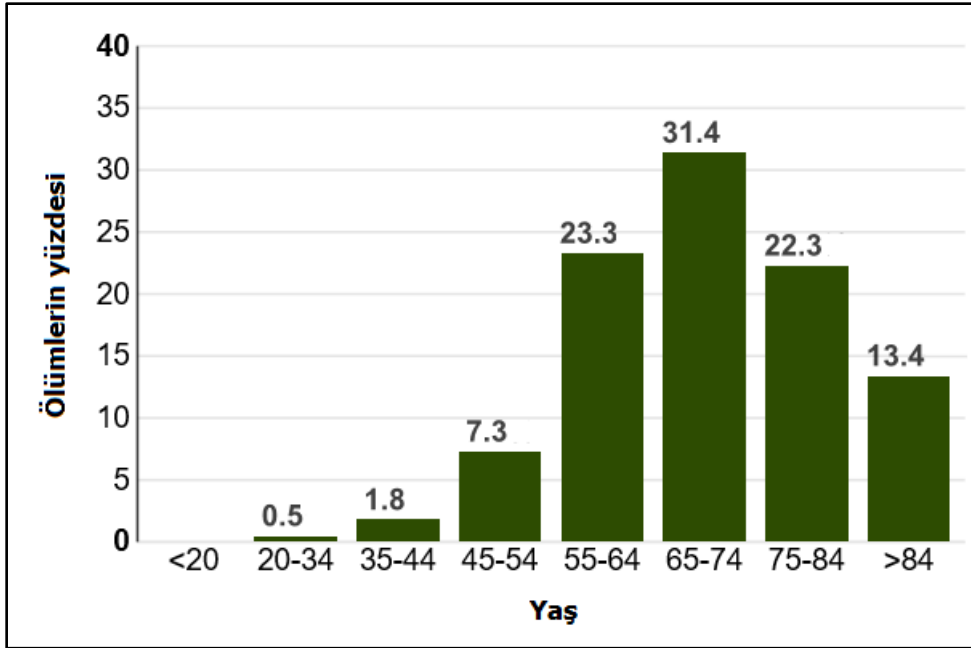
Şekil 1. Tanı anında uterus korpus kanserinin yaşlara göre dağılımı



Şekil 2. Tanı anında uterus korpus kanserinin evrelere göre dağılımı

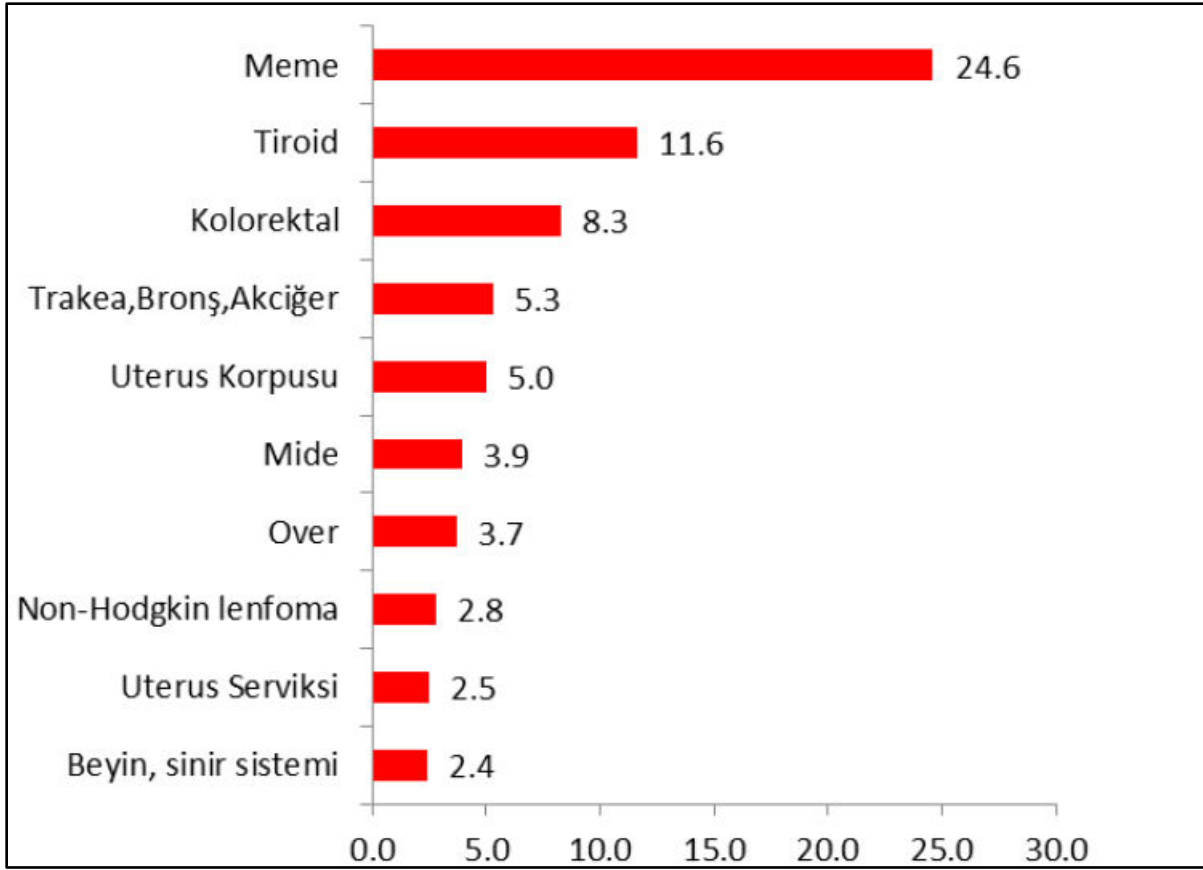


Şekil 3. Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağkalım oranları

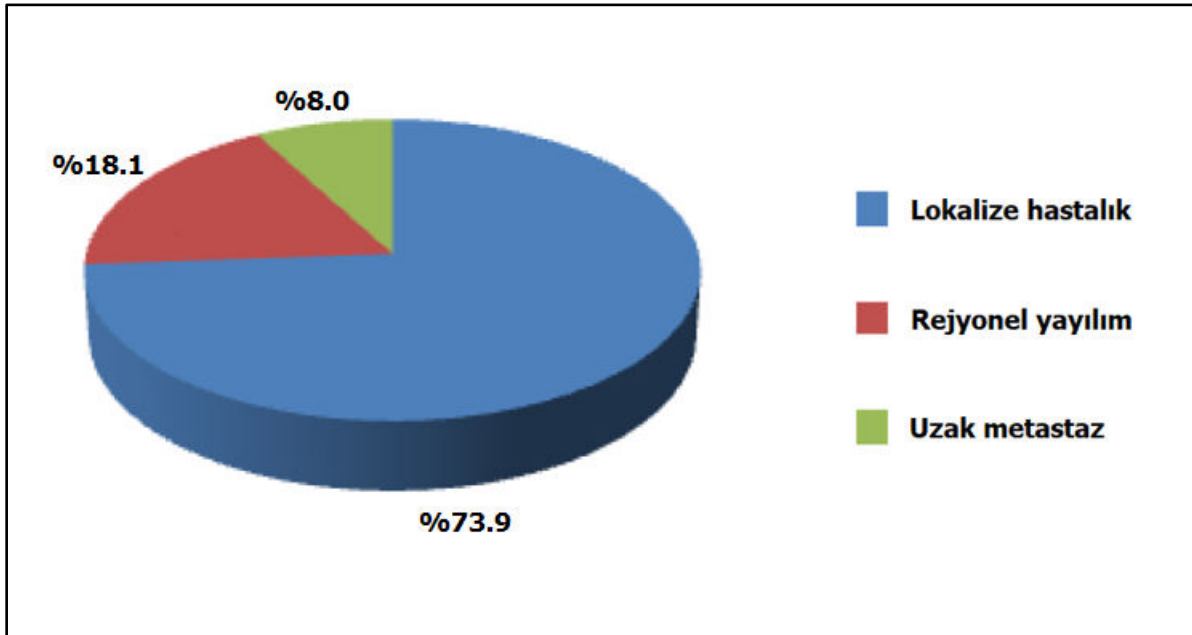


Şekil 4. Uterus korpus kanseri hastalarının ölüm anındaki yaş dağılımı

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ise uterus korpus kanserinin ülkemizdeki insidansı 100.000’de 9.8’dir. Kadın kanserleri arasında 5. sırada yer alır ve tüm kadın kanserlerinin %5’ini oluşturur (Şekil 5). Hastalar en fazla tanı 60-69 yaş aralığında tanı alır. Tanı anında hastaların %73.9’unda hastalık lokalize iken %18.1 hastada rejiyonel yayılım saptanır, uzak metastaz ise sadece %8.0 hastada vardır (Şekil 6) (23).



Şekil 5. Ülkemizde kadınlarda en sık görülen 10 kanser ve bu kanserlerin görülme yüzdeleri



Şekil 6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre ülkemizde uterus korpus kanserlerinin tanı anında evrelere göre dağılımı

Uterus korpus kanserleri arasında en sık görülen ise korpus kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan endometrium adenokarsinomudur ki bu hastalık aynı zamanda tüm kadın kanserlerinin %6'sını teşkil etmektedir. Bir kadının doğumundan itibaren yaşamı boyunca endometrium adenokarsinomu geliştirme riski gelişmiş ülkelerde %2.5-3 civarındadır. Bu risk geliştirmekte olan ülkelerde %1'in altındadır (2,4).

Endometrium adenokarsinomları da postmenopozal döneme özgü bir hastalıktır ve hastaların %85-90'ı 50 yaş üzerinde tanı alır, medyan tanı ise yaşı 61'dir. Hastaların %10-15'i premenopozal olup sadece %5'i 40 yaş altındadır (9,10).

Endometrium adenokarsinomları sıklıkla düşük grade'li olduğu ve tanı anında %80 hastada uterusu sınırlı hastalık saptandığı için prognozları oldukça iyidir ve evre 1'de 5 yıllık yaşam %80-90 kadar yüksektir (8).

2.2 Endometrium Adenokarsinomlarında Sınıflama

Endometrium adenokarsinomları sıklıkları, risk faktörleri ve prognozları çok farklı olan ve tip 1 ve tip 2 tümörler şeklinde adlandırılan 2 grup halinde incelenir.

Tip 1 tümörler endometrium adenokarsinomlarının %80-90'ını oluşturur. Östrojen bağımlı olan bu grup tümörler karşılanmamış endojen veya eksojen östrojen etkisiyle ortaya çıkarlar ve atipili endometrial hiperplazi veya endometrial intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılan premalign bir lezyon zemininde gelişirler. PTEN tümör supresör gen mutasyonu riski artırır. Tipik olarak daha genç yaşta obez, diabetik ve hipertansif perimenopozal hastalarda görülürler, daha iyi diferansiye olma eğilimindedirler ve endometrioid tip histolojiye sahiptirler. Tanı anında sıklıkla uterusu lokalize hastalık saptanır ve bundan ötürü iyi prognozludurlar (Tablo 1) (5-7).

Tip 2 tümörler ise tüm endometrium adenokarsinomlarının %10-20'sini oluşturur. Burada östrojen uyarısı etkili değildir ve hastalık premalign bir lezyondan değil, atrofik endometriumdan gelişir. Bu hastalarda p53 mutasyonu daha sık görülür. Hastalık tipik olarak daha yaşlı, postmenopozal ve zayıf kadınlarda görülür. Bu grupta en sık saptanan histolojiler grade 3 endometrioid tip adenokarsinomlar ile non-endometrioid tümörlerden seröz ve şeffaf hücreli adenokarsinomlar ile karsinosarkomlardır. Bu tümörler daha az diferansiyedir ve daha agresif seyir beklenir. Tanı anında yaygın hastalık olma ihtimali daha fazla olduğu için de prognozları çok daha kötüdür. Seröz kanserlerde %70 hastada, şeffaf hücreli kanserlerde ise

%50 hastada tanı anında evre 3-4 hastalık saptanır (24,25). Endometrium kanserine bağlı ölümlerin yaklaşık %50'sinden bu az görülen tümör tipleri sorumludur (Tablo 1) (5-7).

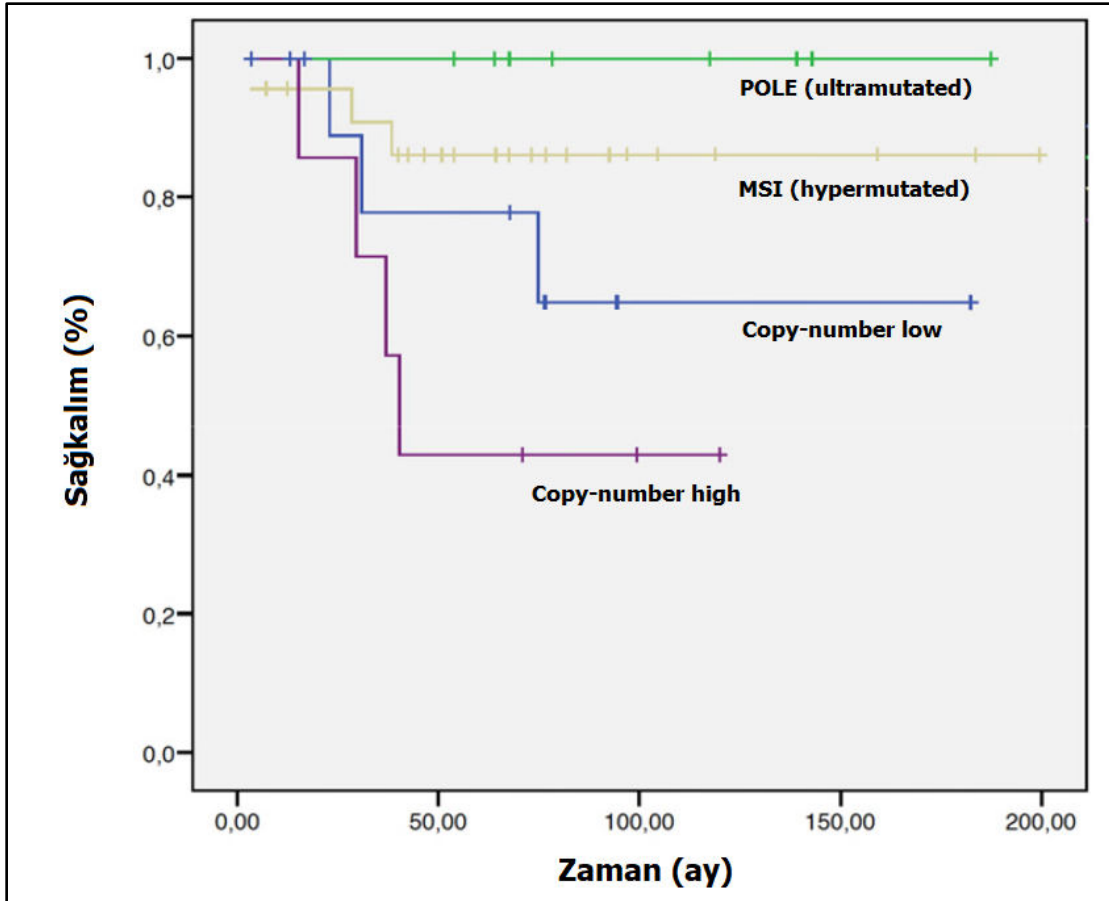
Tablo 1. Endometrium adenokarsinomlarında patogenetik sınıflama

Özellik	Tip 1 endometrium kanseri	Tip 2 endometrium kanseri
Sıklık	%80-90	%10-20
Yaş	Genç, perimenopozal	Yaşlı postmenopozal
Fenotip	Obes, diabetik, hipertansif	Zayıf
Genotip	PTEN mutasyonu	P53 mutasyonu
Östrojenle ilişki	Var	Yok
Geliştiği zemin	Premalign endometrium	Atrofik endometrium
Diferansiyasyon	İyi (grade 1-2)	Az (grade 3)
Evre	Erken	İleri
Prognoz	İyi	Kötü
Tipik histoloji	Endometrioid	Seröz papiller ve şeffaf hücreli

Bu patogenetik sınıflama dışında Cancer Genome Atlas çalışmaları kapsamında ise endometrium adenokarsinomlarının farklı prognozlara sahip 4 moleküler alt grubu olduğu ortaya konmuştur. Grup 1 (POLE ultramutated) POLE mutant endometrium kanserleridir, endometrioid tip tümörleri içeren bu grup iyi prognozludur. Grup 2 (MSI hypermutated) mikrosatellit instabilitesi içeren kanserlerden oluşur, bu grup da endometrioid tip tümörleri içerir, ama prognoz daha kötüdür. Grup 3 (copy-number low) yine endometrioid tip tümörleri içerir ve prognoz grup 2'ye benzerdir. Grup 4 (copy-number high veya serous-like) ise çoğunlukla seröz tümörleri içerir, ama bu grupta endometrioid (genellikle grade 3 endometrioid) tümörler de bulunur ve bu grup en kötü prognoza sahip olan hastaları içerir (Tablo 2) (Şekil 7) (26,27).

Tablo 2. Endometrium adenokarsinomlarında moleküler sınıflama

Özellik	POLE (ultramutated)	MSI (hypermuted)	Copy-number low (endometrioid)	Copy-number high (serous-like)
Sıklık	%7	%28	%39	%26
Mikrosatelit instabilitesi	Yüksek, düşük veya stabil	Yüksek	Stabil	Stabil
Mutasyon hızı	Çok yüksek	Yüksek	Düşük	Düşük
Sıklıkla saptanan mutant genler	POLE PTEN PIK3CA PIK3R1 FBXW7 ARID 1A KRAS ARID5B	PTEN RPL22 KRAS PIK3CA PIK3R1 ARID 1A	PTEN CTNNB1 PIK3CA PIK3R1 ARID1A	TP53 PPP2R1A PIK3CA
Histolojik tip	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Seröz Endometrioid Mikst
Prognoz	İyi	Orta	Orta	Kötü



Şekil 7. Endometrium adenokarsinomlarında moleküler sınıflamaya göre prognoz

2.3 Endometrium Adenokarsinomlarında Risk Faktörleri

2.3.1 Tip 1 Endometrium Adenokarsinomlarında Risk Faktörleri

Tip 1 tümörler östrojenle ilişkili oldukları için esas risk faktörü uzun süreli, progesteronla karşılanmamış endojen (obesite, anovulasyon veya östrojen salgılayan tümörlere bağlı) veya eksojen (postmenopozal progesteronsuz östrojen tedavisi veya tamoksifene bağlı) östrojen maruziyetidir. Östrojen endometrial hücrelerde mitotik aktiviteyi artırır, bu ise malign fenotip oluşumu ile sonuçlanan DNA replikasyon hataları ve somatik mutasyonların artmasına neden olur. Diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, progesteronsuz östrojen tedavisi, tamoksifen, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, polikistik over sendromu, obesite, diabetes mellitus, hipertansiyon, östrojen salgılayan tümörler, Lynch sendromu, Cowden sendromu ve aile öyküsü vardır (Tablo 3) (28,29).

Tablo 3. Tip 1 endometrium adenokarsinomunda risk faktörleri

Risk faktörü	Risk düzeyi
İleri yaş	50-70 yaş arasında prevalans %1.4
Postmenopozal progesteronsuz östrojen tedavisi	RR: 2 - 10
Tamoksifen	RR: 2
Erken (<12 yaş) menarş	RR: 1.8
Geç (>55 yaş) menopoz	RR: 2
Nulliparite	RR: 2
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)	RR: 3
Obesite	VKİ; <ul style="list-style-type: none"> • 25.0-30.0 kg/m² ise RR: 1.5 • 30.0-35.0 kg/m² ise RR: 2.5 • 35.0-39.9 kg/m² ise RR: 4.5 • ≥40.0 kg/m² ise RR: 7.1
Diabetes mellitus	RR: 2
Hipertansiyon	RR: 1.6
Östrojen salgılayan tümörler (granulosa hücreli tümörler, tekoma)	Tanı anında risk %5-25
Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal kanser)	Yaşam boyu risk %20-50
Cowden sendromu	Yaşam boyu risk %15-20
Ailede endometrium, over, meme veya kolon kanseri öyküsü	RR: 1.8

RR: Rölatif risk; VKİ: Vücut kitle indeksi

Endometrium kanseri esasen postmenopozal dönemin hastalığı olduğu için risk yaşla artar. Genç yaşta endometrium kanseri geliştiren hastalarda genellikle obesite, kronik anovulasyon veya östrojen salgılayan tümör gibi risk faktörleri söz konusudur (30).

Uterusu olan bir kadında sistemik östrojen tedavisi progesteronsuz uygulandığında endometrial hiperplazi ve kanser riskinden belirgin artış olur. Bu risk östrojenin dozu ve kullanım süresi ile ilişkili olarak artar. Bu şekilde tedavi 1 yıl verildiğinde endometrial hiperplazi riski gelişme %20-50'dir (31). Östrojene progesteron eklendiğinde ise

endometrium kanseri riskinde artış olmaz, hatta bu riskte belirgin azalma dahi söz konusu olabilir (32,33).

Selektif bir östrojen reseptör modülatörü olan ve hem agonist, hem de antagonist etkiler gösterebilen tamoksifen; postmenopozal dönemde kullanılırsa doz ve kullanım süresi ile orantılı olarak endometrial kanser riskini artırır (34). Tamoksifen kullanan hastalarda uterin sarkom riski de artar. Bitkilerde doğal olarak bulunan non-steroid bileşikler olan fitoöstrojenlerin kullanımının endometrium kanseri ile ilişkisi konusu ise tartışmalıdır. Bunlar arasında en bilinen grup soya ürünleridir. Bunlar bazen anti-östrojenik etki de gösterebilmektedir. Bazı çalışmalara göre bunların kullanımı riski artırmaz, hatta kullanımları azalmış riskle ilişkili olabilir (35,36). Ama bazı çalışmalar özellikle uzun süre kullanımın endometrial hiperplazi riskini artırdığını ortaya koymuştur (37).

Erken menarş ve geç menopoz varlığında östrojen uyarısının süresi daha uzun olduğu için endometrium kanseri riski artar. Ayrıca bu dönemler anovulasyon sıklığının fazla olduğu dönemler olduğu için de risk artışına katkı sağlar (38).

Endometrium kanseri riski parite ile ters orantılı olup nulliparite ve infertilite riski artırmaktadır. Ama nulliparite ve infertilite bağımsız bir risk faktörü değildir ve burada fertilite sorunu yaratan anovulasyonun rolü daha önemli gibi görünmektedir. Ovulasyon indüksiyonun etkisiyle ilgili veriler ise tartışmalıdır (39,40).

Anovulasyon menarş sonrası ve menopoz öncesi yaygın görülen bir durumdur. Polikistik over sendromu ise anovulasyonla ilişkili en sık görülen endokrin bozukluktur. Anovulasyona neden olan diğer sık görülen endokrin hastalıklar tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemidir. Anovulasyon varlığında kronik ve non-siklik olarak üretilen östrojen progesteronla karşılanmadığı için endometriumda sürekli proliferasyon meydana gelir. Bu durum endometrial hiperplazi ve kansere neden olabilir (41).

Obes kadınlarda periferik yağ dokusunda (adipositlerde) aromatisasyonla adrenal prekürsörlerden aşırı östron ve estradiol dönüşümü meydana gelir. Bu dönüşüme bağlı hiperöstrojenemi endometrium kanseri riskini artırır. Vücut kitle indeksindeki 5 kg/m^2 'lik artış durumunda endometrium kanseri için rölatif risk 1.6'dır (42). Artmış vücut kitle indeksi ayrıca genç (45 yaş altında) endometrium kanseri gelişme riskiyle de ilişkilidir (16). Obes kadınlarda kanser riski ile ilişkili başka sorunlar da söz konusu olabilir. Örneğin bunlarda seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri düşük olabilir ki bu durum artmış östrojen aktivitesine neden olur. Ayrıca IGF (insuline-like growth factor) düzeylerinde değişiklikler ve insülin

rezistansı da bu hastalarda mevcut olabilir (43). Premenopozal obes kadınlarda, özellikle de polikistik over sendromlu olanlarda saptanan anovulasyon da riski artıran bir diğer ilave faktördür. Obesite ile ilişkili bu risk artışı vücuttaki yağın dağılımı ile ilişkili değildir (44). Klas 3 obesitesi olan (vücut kitle indeksi $\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ olan) endometrium kanserli hastalarda daha az agresif histolojiler çok daha sık görülmesine rağmen muhtemelen metastatik malign hücrelerin endojen östrojen tarafından sürekli stümulasyonu veya diyabet veya kardiyovasküler hastalıklar gibi obesite ile ilişkili ek medikal sorunların daha sık görülmesi nedeniyle bu hastaların ölüm riski normal kilolu hastalara kıyasla belirgin olarak daha fazladır (45).

Diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığında endometrium kanseri riski artar. Bu risk büyük oranda eşlik eden obesite ilgili olmasına rağmen diyabet ve hipertansiyonun bağımsız risk faktörleri olduklarını gösteren çalışmalar da vardır. Tip 2 diyabette risk tip 1 diyabete göre daha fazladır. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve IGF düzeylerindeki artış diyabetik hastalardaki endometrial proliferasyon ve kanser gelişiminde rol oynarken hipertansiyonun rolü tam olarak belirlenememiştir, ama apoptozu engellemesi ve insülin direnciyle ilişkili olması hipertansiyonlu hastalarda suçlanan faktörler arasındadır (46,47).

Östrojen salgılayan tümörlerden granuloza hücreli over tümörleri ve tekomalara endometrial hiperplazi ve kanserle birlikte olabilir. Tanı anında endometrium kanseri saptanma riski granuloza hücreli tümörlerde %5-10 iken tekomalarda bu risk %25'tir (48).

Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal kanser) DNA mismatch repair genlerinden bazılarında mutasyonla karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Bu mutasyon kolon ve over kanseri dışında endometrium kanseri riskini de artıran bir durumdur. Tüm endometrium kanserlerinin %2-5'inden sorumlu olan bu sendromda hastalık daha genç yaşlarda ortaya çıkma eğiliminde olup ortalama tanı 50 yaş civarında konur ve yaşam boyu endometrium kanseri geliştirme riski %20-50 gibi oldukça yüksektir (49).

Cowden sendromu da otozomal dominant kalıtılır ve PTEN tümör supresör geninde mutasyonla karakterizedir. Bu sendromda yaşam boyu endometrium kanseri geliştirme riski %15-20'dir (50).

Meme kanseri öyküsü olanlarda endometrium kanseri gelişme riski artmıştır. Burada tamoksifen kullanımı önemli rol oynar. Fakat her iki kanserin de obesite ve nulliparite gibi ortak risk faktörleri taşıması da etkilidir. Bununla birlikte seröz histolojiye sahip hastalarda endometrioid histolojiye sahip hastalara kıyasla özgeçmişinde meme kanseri öyküsü olma ihtimali daha fazladır (51).

Diyetin endometrium adenokarsinomu gelişimindeki rolü açık değildir. Glisemik yükün yüksek olduğu, karbonhidrattan zengin beslenme şeklinde riskin arttığı yönünde bulgular olmasına rağmen bu durum daha çok sebep olduğu kronik hiperinsülinemi ve obesite üzerinden etki yapar (52). Alkol kullanımı artmış östrojen düzeyleri ile ilişkilidir, ama endometrium kanseri riskini artırdığı ortaya konamamıştır (53).

2.3.2 Tip 2 Endometrium Adenokarsinomlarında Risk Faktörleri

Daha nadir görüldükleri için tip 2 tümörler hakkında daha az veri mevcuttur. Ama obezitenin tip 1 tümörler kadar olmasa da bu tümörler için de risk yarattığı yönünde yayınlar vardır (54). Ayrıca bu hastalar nullipardan çok paröz olma eğilimindedirler (55). Meme kanseri öyküsü olanlarda seröz karsinom riski normale göre fazladır ve bu kanserin BRCA 1 mutasyonu ile ilişkili olduğu yönünde veriler mevcuttur (51,56).

2.4 Endometrium Adenokarsinomlarında Koruyucu Faktörler

Endometrium adenokarsinomlarında koruyucu faktörler Tablo 4'te sıralanmıştır.

Tablo 4. Endometrium adenokarsinomlarında koruyucu faktörler

Koruyucu faktör	Koruyuculuk düzeyi
Hormonal kontraseptifler	Riskte %30-50 azalma
Artmış gravida ve parite	RR: 0.53 - 0.66 Gebelikle geçen her yıl ile riskte %22 azalma
Son doğumun ileri yaşta olması	Son doğum; <ul style="list-style-type: none"> • >35 yaşta ise riskte %32 azalma • ≥40 yaşta ise riskte %44 azalma
Emzirme	Riskte %11 azalma
Sigara	RR: 0.71
Artmış fiziksel aktivite	RR: 0.70 - 0.80
Kahve ve çay tüketimi	RR; <ul style="list-style-type: none"> • Kahve için 0.64 - 0.87

	<ul style="list-style-type: none"> • Çay için 0.80
Aspirin kullanımı	RR; <ul style="list-style-type: none"> • Tüm kadınlarda 0.87 • Obes kadınlarda 0.72 • ≥ 2 tablet/hafta alanlarda 0.54

RR: Rölatif risk

Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı endometrial kanser riskini %30-50 oranında azaltır. Koruyucu etki KOK kesildikten sonra 20 yıldan daha uzun süre devam edebilir. Yüksek potentli progesteron içeren KOK'lerde koruyucu etki daha fazla gibi görünmektedir, çünkü hormonal kontraseptiflerin koruyucu etkisi temel olarak progesteronun endometrial proliferasyonu suprese etmesinden kaynaklanır (57). Sadece progesteron içeren kontraseptifler de koruyucu etki gösterir. Bunlar arasında implantlar, depo medroksiprogesteron asetat ve progesteron salan RİA (rahim içi araç) vardır (57-59).

Endometrium kanseri gelişme riski gravida ve parite ile ters orantılıdır. İlk gebelik düşükle sonuçlandığında rölatif riskin 0.53, doğumla sonuçlandığında ise 0.66 olduğu hesaplanmıştır. Burada özellikle gebelik oluştuktan sonra ilk haftalarda progesteron/östrojen oranındaki hızlı artışın etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca gebeliğin oluşması endometriumun ve endokrin sistemin sağlıklı olduğunun bir göstergesidir. İlave her gebelik riski daha da azaltır. Gebelikle geçen her yıl endometrium kanseri riskinde %22'lik azalma ile ilişkilidir (60).

İleri yaşta doğum yapma parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak endometrium kanseri açısından koruyucu rol oynar ve bu koruyucu etki uzun süre devam eder. Örneğin son doğumunu 35 yaşın üzerinde yapanlarda risk %32 daha düşük iken son doğumunu 40 yaş ve üzerinde yapanlarda risk %44 daha düşüktür. Son doğumdaki her 5 yıllık gecikme varlığında riskte %13'lük bir azalma beklenir. İleri yaşta gebe kalabilme de sağlıklı endometriumun ve daha az anovuluar siklus varlığının göstergesi olduğu için koruyucudur. Ayrıca endometrium kanseri gelişme riskini fazla olduğu ileri yaşlarda gebelik varlığında artan progesteronun koruyucu etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar. Burada etkili bir diğer faktör ise ileri yaşta bulunma ihtimali daha fazla olan premalign ve malign hücrelerin doğum sırasında uterusun iç yüzeyinden atılarak uzaklaştırılmasıdır (61).

Emzirme de koruyucu rol oynar. Emzirme öyküsü olanlarda hiç emzirmeyenlere göre risk %11 azalmıştır. Koruyucu etki için emzirmenin en az 3 ay devam ettirilmesi gerekir. Etki emzirmenin süresi ile orantılıdır, ama 6-9 aylık emzirmeden sonra koruyucu etkideki artış devam etmez. Emzirme ovulasyonu baskılayıp östrojen düzeylerini azalttığı için koruyucu etki gösterir (62).

Sigara kullanımı postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini azaltır. Sigara içmekte olanlarda veya geçmişte sigara içenlerde hiç içmeyenlere kıyasla rölatif risk 0.71'dir. Burada karaciğerde östrojen metabolizmasının artması, kilo kaybı ve daha erken yaşta menopoza girme etkendir. Premenopozal hastalarda ise benzer koruyucu etki saptanamamıştır (63).

Artmış fiziksel aktivite varlığında endometrium kanseri gelişimi açısından rölatif riskin 0.70-0.80 olduğu rapor edilmiştir. Burada obesitede, insülin direncinde, endojen seks hormonlarının düzeylerinde ve kronik inflamasyonda azalma ile immun sistem fonksiyonlarındaki düzelmelerin rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat bu koruyucu etkinin daha çok normal kilosu normalin üzerinde olan kadınlarda geçerli olduğu gözlenmiştir (64).

Kahve ve çay (özellikle yeşil çay) tüketim miktarı ile orantılı olarak endometrium kanseri riskini azaltır. Rölatif riskin kahve için 0.64-0.87, çay için 0.80 olduğu rapor edilmiştir. Kahve karsinojenlerin detoksifikasyonunda rol oynayan enzimleri indükleyerek ve hücre içi anti-oksidan savunma mekanizmalarını stimüle ederek etkili olur. Ayrıca kahve hayvan modellerinde insülin direncini ve glukoz konsantrasyonlarını azaltır. Çayda bulunan kimyasallar ise serbest estradiol düzeylerini azaltarak, seks-hormon bağlayıcı globülün düzeylerini artırarak, anti-oksidan etki yaparak, detoksifikasyon enzimlerini düzenleyerek ve apoptozu indükleyerek koruyucu etki yapar. Çayda ayrıca anti-östrojenik özelliklere sahip fitoöstrojenler de bulunur (65,66).

Aspirin kullanımının da koruyucu etki gösterdiği, bu etkinin obes kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (rölatif risk tüm kadınlarda ve obes kadınlarda sırasıyla 0.87 ve 0.72). Koruyucu etki dozla orantılıdır ve hiç kullanmayanlarla karşılaştırıldığında haftada 2 veya daha fazla 300-600 mg'lık aspirin kullananlarda riskin neredeyse yarıya indiği belirlenmiştir (rölatif risk 0.54). Burada koruyucu etkinin prostoglandin sentezindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sayede kanser gelişimine yol açan kronik inflamasyon azalmış olur. Ayrıca aspirin apoptozu ve anjiogenezi etkileyerek de koruyucu rol oynar.

Benzer koruyucu etki diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçları veya parasetamolü kullananlarda saptanamamıştır (67).

2.5 Endometrium Adenokarsinomlarında Bulgular ve Belirtiler

Endometrial adenokarsinomda hastalar tipik olarak anormal uterin kanama ile başvurur ve bu şikayet hastaların %80-95'inde görülür (68). Tanı da en sıklıkla anormal uterin kanaması olan bu hastalarda yapılan ileri değerlendirme ile konur. Hastaların büyük kısmı postmenopozal olduğu için de anormal kanama en sık postmenopozal kanama şeklindedir ve yapılan bir meta-analiz endometrium kanserli hastalarda postmenopozal kanama prevalansının %91 olduğunu ortaya koymuştur. Postmenopozal kanama hastalık evresinden bağımsız bir şikayet olarak ortaya çıkmaktadır ve postmenopozal kanaması olanlarda bu çalışmaya göre endometrium kanseri saptanma riski %9'dur (69). Premenopozal hastalarda ise ara kanamaları, sık kanama, aşırı miktarda kanama veya uzun süren kanama şeklinde anormal uterin kanama olabilir. Fakat genç hastalarda anovulasyon nedeniyle uzun (≥ 6 ay) süren amenore dönemleri de saptanabilir.

Endometrium kanserli hastalar anormal servikal sitoloji ile de başvurabilir. Burada saptanan anormallik en sık atipik glandüler hücre ve adenokarsinoma şeklindedir. Endometrium kanseri cerrahisinden 2 hafta – 3 ay önce Pap test yapılan hastaları inceleyen bir çalışmada anormal sitolojinin hastaların %55'inde saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışma anormal sitolojinin özellikle yüksek grade'li histoloji ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (70).

Bazı hastalarda ise tek anormal bulgu görüntüleme yöntemlerinde saptanan endometrial kalınlık artışı veya endometrial kavitede sıvı görünümüdür. Postmenopozal kanaması olmayanlarda 11 mm'nin üzerinde endometrial kalınlık varsa endometrium kanseri bulunma riski %6.7'dir. Bu risk postmenopozal kanaması olup endometrial kalınlığı >5 mm ölçülenlerinkine benzerdir ki bu grupta endometrium kanseri saptanma riski %7.3'tür. Bu nedenle asemptomatik postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık >11 mm ise endometrial örnekleme yapılması önerilir. Örnekleme için eşik değer bu alındığında kanser bulunma riski yaş arttıkça daha da yükselir, örneğin risk 50 yaşta %4.1 iken 79 yaşta %9.3'tür. Öte yandan postmenopozal kanaması olanlarda endometrial kalınlık ≤ 5 mm ise endometrium kanseri görülme riski %0.07 iken asemptomatik olup endometrial kalınlığı ≤ 11 mm olanlarda risk %0.002'dir (71). Kanaması olmayan postmenopozal kadınlarda

endometrial kavitede sıvı görünümü sıklıkla atrofiye bağlı servikal stenozdan kaynaklanır ve beraberinde ölçülen endometrial kalınlık <3 mm ise hiperplazi veya kanser görülme riski yoktur. Ama kalınlık 3 mm'nin üzerinde ise asemptomatik sıvı varlığında örnekleme öneren otörler vardır (72,73).

Nadiren de hastalık benign ön tanılarla yapılan histerektomi sonrası spesimende tesadüfen saptanır. Geniş kapsamlı bir çalışmada benign endikasyonlarla histerektomi yapılan kadınlarda yaklaşık %1 oranında okult uterin kanser saptandığı, bunların da %75'inin endometrium adenokarsinomu olduğu rapor edilmiştir. Bu risk de yaşla artmakta olup ≥ 75 yaştakilerde %4.5 civarında okult uterin kanser varlığı söz konusudur. Bu şekilde saptanan endometrium kanserlerinin %70 kadarı lokalize hastalık şeklindedir (74).

Endometrium adenokarsinomlu hastaların pelvik muayenesi genellikle normaldir, ama ileri evre hastalık varlığında uterus fikse olabilir veya boyut artışı saptanabilir. Tip 2 histolojiler varlığında ise tanı anında peritoneal yayılım ve buna bağlı asit söz konusu olabilir.

Laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlardadır, fakat uzun süre devam eden anormal kanama varlığında anemi saptanabilir, yine tip 2 hastalık varsa batin içi yayılıma bağlı olarak CA 125 düzeyleri yükselebilir.

Görüntüleme yöntemleri arasında en sık kullanılan TVUSG (transvajinal ultrasonografi)dir. Burada daha önce de belirtildiği gibi endometrial kalınlık önemlidir ve sagittal planda ölçülen çift duvar kalınlığı rapor edilmelidir. Varsa kavitedeki sıvı ölçüme dahil edilmemelidir ve ölçüm bir bazalis tabakasından diğerine kadar ölçülmelidir, kalınlık 4-5 mm'nin altında ise kanser riski düşüktür. Endometrium adenokarsinomlu hastalarda ortalama kalınlık 20 mm civarındadır (75,76).

2.6 Endometrium Adenokarsinomlarında Tanı

Endometrium adenokarsinomu tanısı histopatolojik olarak konur. Bunun için gerekli doku ofis koşullarında yapılan endometrial biyopsiyle veya ameliyathane koşullarında yapılan dilatasyon ve küretajla elde edilir.

Ofis koşullarında yapılan örneklemede hastaların en az %90'ında yeterli örnek elde edilir (77). Burada en sık kullanılanlar düşük basınçlı Pipelle (<3 mm çaplı) ve yüksek basınçlı Karman (4-6 mm çaplı) vakum aspirasyon cihazlarıdır. Bunlarla yapılan endometrial örnekleme körlemesine yapılan bir işlem olup güvenilir olmaları için kavitenin en az

%50'sinin hastalıkla tutulmuş olması gerekir. Çünkü hastaların yarısından fazlasında kavitenin yarısından azı örneklenebilir. Yine de endometrium kanseri tanısındaki sensitivite $\geq 90\%$ 'dır. Patoloji benign olmasına rağmen hastada endometrium kanseri bulunma riski %0.9'dur. Bununla birlikte polip gibi fokal patolojiler varlığında yalancı-negatiflik riski artmaktadır (78,79).

Fırça kullanılarak da endometrial örnekleme yapılabilir. Burada endoservikal örnekleme yapmak için kullanılan fırçaya benzer bir fırça kullanılır. Tao brush bu amaçla kullanılan bir fırça olup örnek yeterlilik açısından bu teknik en az ofis örnekleme yöntemleri kadar etkilidir, hatta postmenopozal hastalarda fırça ile yeterli spesmen elde etme oranları daha fazladır (80).

Hastada endometrium kanseri için risk faktörleri mevcut, persistan semptomlar var veya endometrial patolojiyi düşündüren görüntüleme bulguları söz konusu iken ofis koşullarında yapılan örnekleme benign ise ameliyathane koşullarında D&C (dilatasyon ve küretaj) yapılması önerilir. Ofis koşullarında örneklemeyi tolere edemeyen hastalarda, servikal stenoz varlığında veya elde edilen spesmen non-diagnostik olduğunda da aynısı geçerlidir.

Histeroskopi ise endometrial kavitenin direkt görüntülenmesini sağladığı için körlemesine yapılan örnekleme yöntemleri tarafından atlanma riski olan polip gibi fokal patolojilerin saptanmasında faydalıdır. Bazen endometrium adenokarsinomu sadece poliple sınırlı olabilmektedir (81,82). Ama fokal lezyon saptanıp histeroskopi eşliğinde çıkarılsa bile kalan endometrium için de vakum aspirasyon veya D&C yapılmalıdır. Fokal lezyonları saptamada kullanılabilecek bir diğer işlem ise salin infüzyon sonografisidir, ama doku tanısına imkan vermemesi dezavantajıdır. Histeroskopi ve salin infüzyon sonografisinde teorik bir endişe malign hücrelerin periton boşluğuna yayılmasıdır. Ama histeroskopi yapılanlarla yapılmayanların karşılaştırıldığı bir meta-analizde işlemin pozitif peritoneal sitoloji sıklığını artırmadığı ortaya konmuştur (83). Aynı zamanda pozitif peritoneal sitoloji yeni evrelemede hastalığın evresini değiştirmemekte ve tek başına prognoza olumsuz bir etki yapmamaktadır; çünkü bu malign hücrelerin peritona ulaşması implantasyonla sonuçlanmamaktadır (84).

Endometrial örnekleme işleminin en önemli komplikasyonlarından biri uterin perforasyondur. Ofis koşullarında örnekleme yapıldığında %0.1-0.2 uterin perforasyon riski vardır. Bu risk D&C yapılanlarda %0.3-2.6'dır. Postmenopozal hastalarda perforasyon riski

premenopozal hastalara kıyasla daha fazladır (85). Servikal hasar, enfeksiyon, kanama ve intrauterin adezyon oluşumu daha nadir görülen olası komplikasyonlardandır.

2.7 Endometrium Adenokarsinomlarında Tarama

Genel popülasyonda endometrium adenokarsinomu açısından tarama önerilmez, çünkü hastalığın prevalansı düşüktür, çoğu hastada spesifik semptom vardır, tanı anında genellikle erken evre hastalık mevcut ve bundan ötürü de tedavi ile yüksek sağkalım oranları elde edilir (86). Ayrıca tarama yapılmasının hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığı yönünde veri mevcut olmadığı gibi tanıya imkan verecek yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip non-invazif bir test de mevcut değildir. Dolayısıyla genel popülasyonda hastalığın semptomları konusunda bilgi vermek ve semptom olduğunda hekime başvurmalarını öğütlemek yeterlidir.

Lynch sendromu olan kadınlarda ise 30-35 yaşından itibaren her 1-2 yılda bir endometrial biyopsi yapılması önerilir (86,87). Bu hastalarda fertilitate tamamlandıktan sonra veya 40-45 yaş civarında profilaktik total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi de önerilir ki bu cerrahi hem endometrium, hem de over kanseri açısından etkin bir risk azaltıcı cerrahi anlamına gelir (86). Benzer öneriler Cowden sendromulu hastalar için de geçerlidir.

2.8 Endometrium Adenokarsinomlarında Tedavi Öncesi Değerlendirme

Endometrium adenokarsinomu tanısı konan hastalar tedavi öncesinde öykü, genel fizik muayene ve pelvik muayeneyi içeren tam bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Herediter kanser sendromları açısından hastanın ailesi de sorgulanmalıdır.

Tümörün histopatolojik özellikleri (histolojik tip ve grade) ile hastanın genel medikal durumu ve eşlik eden hastalıkları primer ve adjuvan tedavilerin planlaması açısından önemlidir.

Tümör marker düzeyleri rutinde faydalı değildir, ama bunlardan cancer antigen 125 (CA-125) ve human epididymis protein 4 (HE-4) düzeylerinin evre, grade, lenf nodu metastazı, myometrial invazyon ve servikal tutulumla korele olduğu yönünde yayınlar

mevcuttur (88-90). Bununla birlikte uygun bir eşik değeri belirlenmemiştir ve marker değerlendirilmesinin klinik açıdan faydalı olduğunu gösteren yeterince veri mevcut değildir. Dolayısıyla tümör marker'larının preoperatif değerlendirme kapsamındaki rolleri açık değildir. Yine de jinekolojik onkolojide en sık kullanılan marker olan CA 125'in bazal serum düzeylerinin metastatik hastalık şüphesi olanlarda, tip 2 tümörlerde ve grade 3 hastalık varlığında belirlenmesi önerilir. Bu tedavi yanıtını değerlendirmede ve rekürrensleri belirlemede fayda sağlar (21).

Cerrahi olarak evrelenen bir hastalık olduğu için cerrahiden önce her hastada görüntüleme ile rutin metastaz taraması yapmak gerekmez. Fakat metastatik hastalık şüphesi varlığında görüntüleme de gündeme gelir. Bu kapsamda akciğer metastazlarını ekarte etmek için ilk değerlendirmenin bir parçası olarak akciğer grafisi çektirilmelidir. Grafide anormal bulgular saptanırsa toraks BT (bilgisayarlı tomografi) istenmelidir. Görüntüleme ayrıca uterusun boyutlarını belirleyerek hastanın minimal invazif cerrahi yaklaşıma uygun bir aday olup olmadığını saptamak için de gerekli olabilir, burada pelvik USG yeterlidir. Bunun dışında abdomen ve pelvisin görüntülenmesi tip 1 hastalık varlığında nadiren gerekli iken tip 2 hastalık tanısı konanlarda veya klinik ileri evre hastalık söz konusu olduğunda peritoneal ve parankimal metastazları ekarte etmek için aksiyal görüntülemeye ihtiyaç duyulabilir. Cerrahiye tolere edemeyecek veya fertilitate koruyucu yaklaşım isteyen hastalarda da klinik evreleme amacıyla görüntüleme gereklidir ki burada en çok kontrastlı MRG (manyetik rezonans görüntüleme) faydalıdır. MRG aynı zamanda primer tümörün serviks ya da endometrium orijinli olduğu ayırtılamayan hastalarda kökeni belirlemek amacıyla kullanılır (21,22,91,92).

Tanı konan hastalardan özellikle postmenopozal olanlarda endojen veya eksojen östrojen kaynağı da araştırılmalıdır. Burada obezite, hormon tedavisi, bitkisel ajanlar veya tamoksifen kullanımı söz konusu değilse östrojen salgılayan tümör varlığı açısından hasta değerlendirilmelidir. Bu açıdan başta ultrasonografi olmak üzere görüntüleme yöntemleri faydalıdır. Ayrıca özellikle genç yaşta endometrium kanseri tanısı konan hastaların Lynch sendromu açısından araştırılmaları önerilir. Bu araştırma tümör dokusundaki testleri ve aile öyküsünü kapsar (86).

2.9 Endometrium Adenokarsinomlarında Evreleme ve Cerrahi Tedavi

Endometrium adenokarsinomu günümüzde cerrahi olarak evrelenen bir hastalıktır ve FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tarafından en son 2009 yılında revize edilen cerrahi evreleme sistemi kullanılır (Tablo 5) (11). Bu hastalıkta tedavi yaklaşımının tarihçesine bakıldığında FIGO'nun 1971 yılında klinik evreleme önerdiği göze çarpar (93). Bunda temel neden o dönemde cerrahi ve anestezi ile ilişkili risklerin önemli boyutlarda olmasıydı. Bu klinik evreleme sisteminde genel anestezi altında muayene, fraksiyone küretaj ve bunlara ilaveten az sayıda tetkik yapılarak evre belirlenirdi. Fakat klinik değerlendirmenin önemli limitasyonları söz konusu idi. Burada özellikle prognostik faktörlerin belirlenememesi ve klinik değerlendirme ile cerrahi bulgular arasında %20-25'lik uyumsuzluk ciddi sorunlar olarak öne çıkmaktaydı. Aynı zamanda preoperatif ve postoperatif bakımda, anestezi uygulamalarında ve cerrahi tekniklerde de zaman içinde önemli gelişmeler sağlanmıştı ki bu sayede hastaların neredeyse tümü cerrahiye uygun adaylar hale gelmişti. Bundan ötürü FIGO klinik evreleme sisteminden vazgeçmiş ve 1988 yılında ilk defa cerrahi evreleme sistemini benimsemiştir (94). Bugün için klinik evreleme sisteminin sadece ciddi medikal sorunları nedeniyle cerrahiye uygun aday olmayan hastalarda kullanılması önerilir. 1988'de tanımlanan cerrahi evreleme sistemi de daha önce belirtildiği gibi 2009 yılında değiştirilerek bugün kullanılan revize edilmiş cerrahi evreleme sistemi halini almıştır (11). İki cerrahi evreleme sistemi arasındaki temel farklar şu şekildedir:

- Evre 1a ve 1b birleştirilerek evre 1a şeklinde tanımlanmış, evre 1c ise evre 1b halini almıştır.
- Servikal glandüler tutulum varlığında bahsedilen evre 2a kaldırılmış, sadece servikal stromal tutulum olanlarda evre 2 hastalık tanımlanmıştır. Servikal glandüler tutulum olanlar ise evre 1 şeklinde değerlendirilmiştir.
- Pozitif peritoneal sitoloji evre 3a tanımından çıkarılmıştır. Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmeksizin rapor edilen bir parametre halini almıştır.
- Sadece vajinal metastazın belirlediği evre 3b vajinal ve/veya parametrial tutulum şeklinde değiştirilmiştir.
- Retroperitoneal lenf nodu tutulumu olanlarda evre 3c şeklinde tek bir evre yerine pelvik lenf nodu tutulumu varlığında evre 3c1, paraaortik lenf nodu tutulumu varlığında ise evre 3c2 tanımları yapılmıştır.

Tablo 5. Endometrium adenokarsinomlarında FIGO 2009 revize cerrahi evreleme sistemi

Evre	Özellik
------	---------

1	Korpus ile sınırlı
• 1a	• Uterin kavite <8 cm
• 1b	• Uterin kavite >8 cm
2	Korpus ve serviks tutulmuş, ama uterus dışına yayılım yok
3	Uterus dışına yayılım var, ama gerçek pelvisin dışına yayılım yok
4	Gerçek pelvisin dışına yayılım var veya mesane veya rektum mukozasında aşikar tutulum var
• 4a	• Komşu organlara yayılım var
• 4b	• Uzak organlara yayılım var

Cerrahi evreleme sistemine göre endometrium adenokarsinomunda standart cerrahi yaklaşımın temelini histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi oluşturur. Uterus dışı hastalık riski olanlarda ise buna ilaveten pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ile omentektomi veya omental biyopsi de içeren tam cerrahi evreleme yapılır (9,10). Bu şekilde bir cerrahi yaklaşımı mantığını hastalığın en fazla direkt ve lenfatik yolla yayılması ve prognostik parametrelerin sadece patolojik inceleme ile en doğru şekilde saptanabilmesi oluşturur (Tablo 6). Zaten bu şekilde saptanan prognostik parametreler ışığında oluşturulan risk grupları da adjuvan tedaviyi yönlendirmektedir. Seröz ve şeffaf hücreli histolojilerde epitelyal over kanseri gibi peritona yayılım eğilimi söz konusu olduğu için normal görünen omentum varlığında omentektomi bu hasta grubunda mutlaka yapılmalıdır (21,22). Preoperatif muayenede veya görüntülemelerde uterus dışı pelvik veya intraabdominal yayılım görülen hastalarda veya cerrahi sırasında gross ileri evre hastalık saptandığında amaç yine epitelyal over kanserlerinde olduğu gibi geride tümör bırakılmayacak şekilde cerrahi sitoredüksiyon (debulking) yapılması olmalıdır. Fakat bu durum oldukça nadir olup endometrium adenokarsinomlu hastaların %5 veya daha azında görülmesi beklenir. Bu grupta sitoredüksiyon sağkalım avantajı oluşturur gibi görünmesine rağmen bu avantaj over kanserli hastalarındakine göre daha azdır. Bu ileri evre endometrium adenokarsinomlu hastalarda nadir uygulanan bir diğer tedavi yaklaşımı ise yine ileri evre epitelyal over kanserlerinde uygulanan neoadjuvan kemoterapi ve interval sitoredüksiyondur, bu yaklaşım primer cerrahiyle benzer hastaliksız ve genel sağkalım rakamları sunarken optimal rezeksiyon şansını artırır, cerrahi süresini kısaltır, hastanede yatış zamanını azaltır (95-97).

Tablo 6. Endometrium adenokarsinomlarında preoperatif ve intraoperatif değerlendirme ile saptanabilen prognostik parametreler

Prognostik parametre	Kriter
Histolojik tip	Endometrioid veya non-endometrioid
Grade	1-2 veya 3
Myometrial invazyon	Yok-yüzeyel veya derin
Tümör çapı	≤2 cm veya >2 cm
LVSI*	Yok veya var
Adneksiyal tutulum	Yok veya var
Lenf nodu metastazı	Yok veya var

*Lenfovasküler alan invazyonu

Endometrium adenokarsinomlu hastalar yaşlıdır, çoğunlukla obestir ve eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi ciddi medikal hastalıklara sahiptir. Bu nedenle perioperatif komplikasyon riskleri fazladır. Dolayısıyla da bu hastalarda cerrahinin kapsamı, yani radikalitesi önemli hale gelmektedir. Gereksiz cerrahiden, özellikle de lenfadenektomiden kaçınılmalıdır (98). Zaten her hasta tam cerrahi evrelemeden fayda görmez, bir başka deyişle tam cerrahi her endometrium adenokarsinomlu hastada gerekmez. Çünkü hastaların önemli bir kısmında tanı anında uterusu sınırlı hastalık vardır. Klinik erken evre hastalığa sahip hastalar tam cerrahi evrelemeye tabi tutulduklarında sadece %20'sinde cerrahi ileri evre hastalık saptanır ki lenf nodu metastazı oranı klinik erken evre hastalıkta sadece %10'dur (99-101). Bugün için klinik erken evre endometrium adenokarsinomlu hastalara cerrahi yaklaşımda iki tartışmalı husus mevcut olup bunlar tam cerrahi evrelemenin ve lenfadenektominin gerekli olup olmadığı ile ilgilidir. Tam cerrahi evrelemeden fayda görecektir hastaları preoperatif olarak doğru şekilde öngörmek mümkün olmayıp cerrah ve patoloğ tarafından intraoperatif değerlendirme de yapmak gerekir. Bu değerlendirme her ne kadar merkezlere göre farklı sonuçlar verse de hasta bazında cerrahinin genişliği (kapsamı) buna göre belirlenir (99-101).

Erken evre gibi görünen hastalıkta lenf nodu metastazı riski düşük olmasına rağmen nodal hastalığı kesin doğrulukla belirleyen tek yöntem sistematik pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu sonrası yapılacak olan histopatolojik incelemedir. Burada görüntülemenin rolü sınırlı olduğu gibi intraoperatif palpasyon da yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Zira metastatik lenf nodlarının sadece %10'u palpe edilebilir, %30'dan azı şüpheli palpasyon bulgusuna yol açar. Yine metastatik lenf nodlarının yaklaşık 2/3'ü 10 mm'nin

altında, 1/3'ten fazlası ise 2 mm'nin altında boyuta sahiptir. Aynı zamanda metastatik olmayan lenf nodlarının da %30 kadarı 1 cm'den daha büyüktür (92,102-106). Retrospektif çalışmalar lenf nodu diseksiyonunun bu hastalarda faydalı olduğunu sonucunu ortaya koymuştur. Hatta fazla sayıda lenf nodu çıkarılmasının sağkalım açısından daha fazla yarar sağladığı belirlenmiştir, çünkü bu durumda metastatik lenf nodları daha fazla oranda yakalanır, evre daha doğru saptanır, adjuvan tedavi daha doğru kullanılır ve mikrometastazların rezeksiyonu ile terapötik etki sağlanabilir (107-110). Yapılan prospektif randomize çalışmalar ve meta-analizler ise lenfadenektominin gerek hastaliksız veya rekürrensiz sağkalım, gerekse genel sağkalım açısından faydasız olduğu sonucunu vermiştir (99,111,112). Ayrıca lenfadenektominin uzamış operasyon süresi, damar hasarı ve bununla ilişkili kanama, lenfokist ve altekstremitede lenödem oluşumu tromboz ve tromboemboli gibi birtakım önemli riskleri de söz konusudur (99). Bu nedenle endometrium adenokarsinomuna güncel cerrahi yaklaşımda erken evrede selektif cerrahi evreleme (selektif lenfadenektomi) öne çıkmıştır. Burada Avrupa ve Amerika kökenli rehberler ve özellikle de Mayo Clinic tarafından önerilen algoritma kullanılarak intraoperatif değerlendirme yapılır. Bu değerlendirme ile risk grupları ortaya konarak hem cerrahinin kapsamı, hem de adjuvan tedavi ihtiyacı belirlenir (Tablo 7) (21,22,113). Burada grade FIGO tarafından belirlenen kriterlere göre yapısal patern ve nükleer atipinin derecesine bakılarak patolojik inceleme ile ortaya konur. Buna göre non-skuamoz veya non-morular büyüme paterni \leq %5 ise grade 1, %6-50 ise grade 2, \geq %50 ise grade 3 hastalıktan bahsedilir. Grade 1 veya 2 hastalıkta yapısal grade ile uyumsuz belirgin nükleer atipi varsa grade bir derece artırılır. Seröz, şeffaf hücreli ve skuamoz hücreli karsinomlarda da nükleer grade göz önüne alınır. Skuamoz diferansiyasyonlu adenokarsinom glandüler komponentin nükleer grade'ine göre grade'lenir (11).

Tablo 7. Endometrium adenokarsinomunda risk grupları

Risk grubu	Tanım
Düşük (low)	Evre 1 endometrioid, grade 1-2, myometrial invazyon <%50, LVSI* negatif
Orta (intermediate)	Evre 1 endometrioid, grade 1-2, myometrial invazyon \geq %50, LVSI negatif
Yüksek-orta (high-intermediate)	• Evre 1 endometrioid, grade 3, myometrial invazyon <%50, LVSI önemsiz

	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1 endometrioid, grade 1-2, LVSI pozitif, myometrial invazyon önemsiz
Yüksek (high)	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1 endometrioid, grade 3, myometrial invazyon \geq%50, LVSI önemsiz • Evre 2 • Evre 3 endometrioid, rezidü hastalık yok • Non-endometrioid (seröz, şeffaf hücreli, indiferansiye karsinom veya karsinosarkom)
İleri (advanced)	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 3, rezidü hastalık var • Evre 4a
Metastatik (metastatic)	Evre 4b

*Lenfovasküler alan invazyonu

Bu güncel cerrahi yaklaşıma göre lenf nodu diseksiyonu gerekmeyen, yani lenf nodu metastaz riski ihmal edilebilecek kadar düşük olan 2 hasta grubu vardır (21,22,113):

1. Gros ekstrauterin yayılımı yok, endometrioid tip adenokarsinom, grade 1-2, Myometrial invazyon \leq %50, primer tümör çapı \leq 2 cm
2. Gros ekstrauterin yayılımı yok, endometrioid tip adenokarsinom, grade ve tümör çapından bağımsız endometriuma sınırlı hastalık

İntraoperatif değerlendirmede endometriuma sınırlı hastalığı belirlemek oldukça zor olduğu için bizimki dahil çoğu merkez ilk kriteri sınırlı cerrahi endikasyonu için kullanmaktadır. Bu grupta lenf nodu metastazı veya lenf nodu rekürrensi riski %0.3'tür ve bu grup tüm endometrium adenokarsinomlarının 1/3'ünü oluşturmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu dahil tam cerrahi evreleme gerektiren hastalar da 2 gruptur:

1. Grade 3 hastalığa sahip tüm hastalar (non-endometrioid ve grade 3 endometrioid)
2. Grade 1-2 hastalığı olanlardan $>$ %50 myometrial invazyonu olanlar, $>$ 2 cm tümör çapı olanlar, adneks tutulumu olanlar veya serviks tutulumu olanlar

Bu grup ise tüm endometrium adenokarsinomlu hastaların 2/3'ünü oluşturur (21,22,113).

Bu cerrahi yaklaşım algoritması uygulanan hastalarda akılda tutulması gereken önemli bir konu preoperatif elde edilen endometrial biyopsi spesmenlerinde saptanan histolojik grade ile histerektomi spesmeninde saptana grade arasında uyumsuzluğun olabilmesidir. Geniş bir

meta-analize göre %33 hastada grade uyumsuzluğu olduğu görülmüştür. Elde edilen örneklerin %25'inde downgrade, %21'inde ise upgrade şeklinde uyumsuzluk olmuştur. Grade uyumsuzluğu en fazla grade 2 hastalıkta görülmektedir. Farklı yaklaşım gerektiren grade 1-2 hastalık ile grade 3 hastalık arasındaki grade uyumsuzluğu ise daha önemli olup buna klinik açıdan anlamlı grade uyumsuzluğu adı verilir. Bu açıdan ise aynı meta-analiz %8 upgrade, %26 downgrade oranı ortaya koymuştur (114). Bu durum suboptimal cerrahi yönetime neden olabilmektedir. Klinik açıdan anlamlı upgrade olan hastalarda re-staging, downgrade olan hastalarda da hastaya fayda sağlamayacağı halde yapılmış olan lenfadenektomi sebebiyle perioperatif morbiditede artışlar görülebileceği bilinmelidir.

Lenf nodu metastazı olanların %51'inde pelvik lenf nodları ile birlikte, %16'sında ise izole paraaortik tutulum şeklinde olmak üzere %67'sinde paraaortik lenf nodlarında tutulum olduğu için diseksiyon pelvik lenf nodlarına ilaveten paraaortik lenf nodlarını da içermelidir. Paraaortik lenf nodu metastazı olanlarda ise %77 oranında inferior mezenterik arter üzerinde tutulum olduğu için diseksiyon sol renal ven seviyesine kadar yapılmalıdır (113).

Benign endikasyonlarla histerektomi yapıp patolojik incelemede endometrium adenokarsinomu saptandığında risk faktörlerine göre yaklaşım önerilir. Burada grade 1-2 hastalık var, tümör <2 cm, derin myometial invazyon ve LVSI yok ise izlem önerilir. Diğer hastalarda ise re-staging yapılması veya görüntüleme bulgularına göre yaklaşılması önerilir (22).

Klinik erken evre hastalıkta sentinel lenf nodu uygulaması da düşünülebilir (22). Burada sensitivite ve spesifite rakamları oldukça yüksek, yalancı negatiflik ise düşüktür. Bu yaklaşım metastatik lenf nodlarının saptanma şansını 3 kata kadar artırarak erken evrede cerrahi evrelemenin terapötik faydasını artırabilir. Sentinel lenf noduna yapılan ultrastaging işlemi düşük hacimli nodal hastalığı belirleyerek konvansiyonel hematoksilen-eosin incelemesine ilave %5-15 hastada upstaging'e yol açar (115-117). Fakat bu yöntemle ilgili randomize kontrollü çalışma yoktur, optimal teknik henüz ortaya konmamıştır, sentinel lenf nodunun lokalizasyonu hastalara göre değişmektedir ve endometrium adenokarsinomunda sıralı bir lenfatik metastaz mevcut değildir. Bu nedenle Avrupa rehberi sentinel lenf nodu uygulamasını standart değil, deneysel bir yaklaşım olarak kabul eder (21).

Endometrium adenokarsinomu esasen postmenopozal dönemin hastalığı olmasına rağmen obesite, polikistik over sendromu veya genetik risk varlığında fertil yaşlarda görülebilmektedir. Bu hastalarda standart yaklaşım olmamasına rağmen fertilitate koruyucu

yaklaşım gündeme gelebilmektedir. Grade 1, endometrioid tip ve endometriuma sınırlı hastalık varlığında hasta fertiliye koruyucu yaklaşıma uygun bir adaydır ve bu durumda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %95'in üzerindedir. Myometrial invazyonun ekarte edilmesi için genellikle MRG, bazen ise USG tercih edilir. Burada oral yüksek doz progesteron (genellikle megestrol asetat) başlanır veya progesteron salan rahim içi araç uygulanır. İlki genellikle 6 ay sonra olacak şekilde kontrol endometrial biyopsiler alınır. Medyan cevap zamanı 18 hafta, ortalama tedavi süresi ise 9 aydır. Onkolojik sonuçlara bakıldığında %75 hastada tam cevap olduğu görülmektedir, ama medyan 15 ayda olmak üzere %30-40 rekürrens söz konusudur, hastalığa bağlı mortalite ise %1'in altında olup fertilitate koruyucu yaklaşım uygun seçilmiş hastalarda sağkalım dezavantajı oluşturmamaktadır. Cevap alınmaz gebelik önerilir, bu sayede rekürrens riski de azalmış olur. Gebelik oranları %30-40 kadardır. Hemen gebe kalamayanlarda ise idame progesteron verilmelidir. Rekürrens riski yüksek olduğu için doğumdan sonra histerektomi önerilir (21,22,118,119).

İleri yaş, morbid obesite ve eşlik eden kalp ve damar hastalıklarından dolayı endometrium adenokarsinomlu hastaların %5'ten azı medikal olarak inoperabl'dır. Bu durumda daha önce bahsedilen FIGO'nun 1971 yılında klinik evreleme sistemi kullanılır (Tablo 8) (93). Bu hastalarda tedavi seçeneği olarak primer radyoterapi kullanılabilir. Bu tedavi brakiterapi ± eksternal pelvik radyoterapi şeklinde uygulanır ve evre 1 hastalıkta 2 yıllık lokal kontrol oranları %90'ın üzerindedir. %90'a yakın 5 yıllık sağkalım oranı veren yayınlar vardır. Rekürrens oranı ise %14 civarındadır. Zaten bu hastalarda endometrium kanseri dışı nedenlerle ölüm riski de yaklaşık 3.5 kat fazladır (21,22,120,121). Primer RT dışında bu hastalarda hormon tedavisi de bir seçenektir ve burada en fazla progesteron (medroksiprogesteron asetat veya megestrol asetat) tercih edilir. Hormon tedavisinin grade 1-2 endometrioid tip tümörlerde etkili olma şansı daha fazladır (21). Grade arttıkça hormonal tedaviye yanıt oranları azalır. Geniş bir çalışmaya göre medroksiprogesteron asetata yanıt oranı grade 1 tümörlerde %37 iken grade 2'de %23'e, grade 3'te ise %9'a düşer (122). Hormon reseptörü pozitif olanlarda da hormonal tedaviye daha fazla yanıt beklenir. Randomize bir çalışmada östrojen-progesteron reseptörü pozitif ise cevap oranlarının %25-37, bu reseptörler negatif ise cevap oranlarının sadece %7-8 olduğu rapor edilmiştir (122,123).

Tablo 8. Medikal inoperabl endometrium adenokarsinomlu hastalarda kullanılan FIGO klinik evreleme sistemi

Evre	Kriter
1	Uterin korpus ile sınırlı hastalık var
<ul style="list-style-type: none"> • 1a • 1b 	<ul style="list-style-type: none"> • Myometrial invazyon yok veya yarıdan az • Myometrial invazyon yarıya kadar veya daha derin
2	Servikal stromal tutulum var
3	Lokal ve/veya rejyonel yayılım var
<ul style="list-style-type: none"> • 3a • 3b • 3c <ul style="list-style-type: none"> ○ 3c1 ○ 3c2 	<ul style="list-style-type: none"> • Uterus serozası ve/veya adneks tutulumu var • Vajen ve/veya parametrium tutulumu var • Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu var <ul style="list-style-type: none"> ○ Pelvik lenf nodu tutulumu var ○ Paraaortik (±pelvik) lenf nodu tutulumu var
4	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz var
<ul style="list-style-type: none"> • 4a • 4b 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu var • Uzak metastaz var (intraabdominal ve inguinal lenf nodu yayılımı dahil)

Standart abdominal cerrahiye tolere edemeyecek hastalarda vajinal yolla histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi de düşünülebilir. Bu yaklaşım lenfadenektomi gerektirmeyen hastalarda küratif olabilir (21).

2.10 Endometrium Adenokarsinomunda Adjuvan Tedavi

Cerrahi evreleme sonrasında adjuvan tedavi yaklaşımı hastalığın rekürrens riskine bağlı olarak belirlenir. Hastaların önemli bir kısmında rekürrens riski düşük olup sadece cerrahi yeterlidir. Ama rekürrens riski olan ve adjuvan tedaviden fayda görecektir bir grup hasta da vardır. Rekürrens riski hastalığın cerrahi evresi, histolojik alt tip, grade ve prognostik faktörlerle (risk faktörleriyle) ilişkilidir (21, 22). Rekürrens ile ilişkili risk faktörleri şunlardır:

- Yaş (>60 yaş)
- LVSI
- Myometrial invazyon derinliği

Gözlemsel çalışmalarda tümör boyutu ve bazı moleküler faktörlerin (örneğin; TP53 ve L1CAM'ın) prognostik önemi olduğu ileri sürülmesine rağmen bunlar rutin klinik pratikte kullanılmazlar ve bu konuda bir fikir birliği söz konusu değildir (21).

Adjuvan tedavi seçenekleri radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT)'dir, risk gruplarına göre bunlar tek başına veya kombine olarak kullanılır. RT eksternal pelvik RT, paraaortik bölgeyi de içeren genişletilmiş alan RT'si veya vajinal brakiterapi şeklinde uygulanır. Adjuvan RT kullanımı ile lokal ve reyonel rekürrensler azalırken uzak rekürrensler etkilenmez. Bu nedenle uzak rekürrens riski olanlarda KT endikasyonu vardır. Günümüzde en sık kullanılan KT paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur ve standart uygulama 3 hafta arayla verilen 6 kür şeklindedir (21,124,125).

2014 yılında oluşturulan Avrupa rehberine göre adjuvan tedavi önerileri risk gruplarına göre belirlenir. Buna göre adjuvan tedavi önerileri Tablo 9'da gösterilmiştir (21).

Tablo 9. Risk gruplarına göre adjuvan tedavi önerileri

Risk grubu	Adjuvan tedavi
Düşük • Sadece cerrahi ile rekürrens riski <5'tir	Adjuvan tedavi önerilmez
Orta • Sadece cerrahi ile rekürrens riski %14-20'dir	<ul style="list-style-type: none"> • Vajinal rekürrensi azaltmak için vajinal brakiterapi önerilir • Adjuvan tedavisiz izlem de bir seçenektir ve bu özellikle <60 yaşta geçerlidir
Yüksek-orta	<ul style="list-style-type: none"> • Vajinal rekürrensi azaltmak için vajinal brakiterapi önerilir • Adjuvan tedavisiz izlem de bir seçenektir • Lenfadenektomi yapılmamış hastalarda; <ul style="list-style-type: none"> ○ LVSI pozitif ise pelvik rekürrensi azaltmak için eksternal pelvik RT önerilir ○ Grade 3 olup LVSI negatif ise vajinal rekürrensi azaltmak için vajinal brakiterapi önerilir
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1 hastalıkta;

<ul style="list-style-type: none"> • Pelvik rekürrens ve uzak metastaz riski fazladır 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lokorejyonel rekürrensi azaltmak için eksternal pelvik RT önerilir ○ Vajinal rekürrensi azaltmak için vajinal brakiterapi de düşünülebilir ○ Lenfadenektomi yapılmamış hastalarda; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pelvik kontrolü sağlamak ve rekürrenssiz sağkalımı artırmak için eksternal pelvik RT önerilir ▪ Progresyonsuz sağkalımı ve hastalığa spesifik sağkalımı artırmak için adjuvan KT de düşünülebilir ▪ Eksternal pelvik RT ile KT'yi kombine kullanmanın tek başlarına kullanıma kıyasla daha iyi sonuç verdiği yönünde kanıtlar daha fazladır • Evre 2 hastalıkta; <ul style="list-style-type: none"> ○ Grade 1-2 ve LVSI negatif ise vajinal brakiterapi önerilir ○ Grade 3 hastalık veya LVSI pozitifliği varsa eksternal pelvik RT önerilir, vajinal brakiterapi de eklenebilir ○ Lenfadenektomi yapılmamışsa; <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eksternal pelvik RT önerilir, vajinal brakiterapi de eklenebilir ▪ Grade 3 hastalık veya LVSI pozitifliği varsa KT düşünülmelidir • Evre 3 hastalıkta; <ul style="list-style-type: none"> ○ Pelvik rekürrensi azaltmak, progresyonsuz ve genel sağkalımı artırmak için eksternal pelvik RT önerilir ○ Progresyonsuz sağkalımı ve hastalığa spesifik sağkalımı artırmak için adjuvan KT önerilir ○ Eksternal pelvik RT ile KT'yi kombine kullanmanın tek başlarına kullanıma kıyasla daha iyi sonuç verdiği yönünde kanıtlar daha fazladır
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Non-endometrioid kanserlerde; <ul style="list-style-type: none"> ○ Seröz ve şeffaf hücreli kanserlerde KT önerilir. Evre 1a ve LVSI negatif ise sadece vajinal brakiterapi önerilebilir. Evre 1b ve üzeri hastalık söz konusu ise KT'ye ilaveten eksternal pelvik RT de düşünülebilir ○ Karsinosarkom ve indiferansiye tümörlerde kemoterapi önerilir, ama eksternal pelvik RT de düşünülebilir
İleri	<ul style="list-style-type: none"> • KT önerilir, buna vajinal brakiterapinin eklenmesi düşünülebilir veya • Eksternal pelvik RT önerilir, buna KT veya vajinal brakiterapinin eklenmesi düşünülebilir
Metastatik	KT önerilir, buna eksternal pelvik RT ve vajinal brakiterapinin eklenmesi düşünülebilir

Bunun dışında özellikle ileri evre endometrioid tip hastalık söz konusu olduğunda hormonal tedavi de düşünülebilir. Burada progesteronlar en fazla tercih edilir, ama tamoksifen ve aromataz inhibitörleri gibi diğer hormonal tedaviler de kullanılabilir (21).

2.11 Endometrium Adenokarsinomunda Prognoz

Endometrium adenokarsinomunda prognozu belirleyen esas faktörler evre, grade ve histolojik tiptir. Çoğu hastada erken evre, düşük grade ve endometrioid tip hastalık mevcut olduğu için genel prognoz son derece iyidir. Genel 5 yıllık sağkalım oranı %81 civarındadır (4). Evre 1'de 5 yıllık sağkalım %90'ın üzerinde çıkabilmekte iken evre 3'te bu rakam %50'lere, evre 4'te ise %20'lere kadar düşmektedir. Tüm cerrahi evrelere göre 5 yıllık genel sağkalım oranları Tablo 9'da gösterilmiştir (8).

Tablo 10. Endometrium adenokarsinomunda cerrahi evreye göre 5 yıllık genel sağkalım oranları

FIGO cerrahi evresi	5 yıllık genel sağkalım (%)
1a	90.3

1b	80.8
2	80.5
3a	68.5
3b	53.1
3c1	58.3
3c2	51.2
4a	22.0
4b	21.1

Evre, grade ve histolojik tip dışında pozitif peritoneal sitolojinin de özellikle evre 1 ve 2 hastalıkta kötü prognostik bir faktör olduğu ortaya koyan ve bu grupta adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalımı iyileştirdiği yönünde sonuç bildiren yeni bir çalışma yayınlanmıştır (126). Fakat çoğu yayın pozitif sitolojinin diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu, bunlar yokken tek başına saptanan pozitif sitolojinin rekürrens ve sağkalım üzerine anlamlı bir etki oluşturmadığını saptamıştır (127).

2.12 Endometrium Adenokarsinomunda Tedavi Sonrası Takip

Endometrium adenokarsinomlu hastaların çoğunda prognoz iyi olduğu için jinekolojik kanserlerli hastalardan ilk tedavi sonrası hayatta kalanlar arasında en geniş hasta grubunu bu hastalar oluşturur (128). Bu geniş hasta grubunda tedavi sonrası takip önemlidir ve bu takibin temel amacı rekürren hastalığın erken tespitidir. Rekürrens açısından en riskli dönem bittikten sonraki ilk 2-3 yıllık dönemdir. Rekürrens riski yüksek olan hastalar ise tanı anında 60 yaş üstünde olanlar, tümörde yaygın LVSI olanlar, derin myometrial invazyonu olanlar ve ilk tanı sırasında ileri evre (evre 3-4) hastalığı olanlardır (22,129-131). Takip bu bilgiler doğrultusunda yapılmalı ve sıklık rekürrens riskine göre hasta bazında ayarlanmalıdır.

Takibin esasını semptomlar ve muayene bulguları oluşturur ve genel olarak ilk 2-3 yıl 3-6 ayda bir, daha sonra ise 6-12 ayda bir olmak üzere semptomları sorgulanması ve muayene önerilir. Tanı anında yüksek ise CA 1125 düzeyine de bakılmalıdır. Sadece rekürrens şüphesi olanlarda görüntüleme yapılmalıdır (22). Çünkü asemptomatik rekürrenslerin saptanmasının klinik açıdan faydası tartışmalıdır (132). Ayrıca tüm hastalar rekürrens semptomları açısından bilgilendirilmeli ve bu semptomlar ortaya çıktığında sonraki rutin takip zamanını beklemeden hekime başvurmaları öğütlenmelidir (22).

Lynch sendromu tanısı olan hastalarda veya aile öyküsü Lynch sendromunu düşündürenlerde genetik danışma da tedavi sonrası takibin bir parçası olmalıdır.

Vajinal smear rekürrenslerin saptanmasında etkili değildir ve izole anormal sitoloji ile rekürrens tanısı konan hasta çoğu seride mevcut değildir. Bu nedenle takipte sitolojinin kullanımını genellikle önerilmez (132-134).

Bu hastaların tedavi sonrası takibinde önemli bir diğer husus da menopozal semptomlara yaklaşımdır. Hastaların sadece %10-15'i premenopozal olmasına rağmen klasik tedavi yaklaşımı cerrahi menopozla sonuçlandığı için bu hastalarda tedavi endikasyonu olan orta şiddette veya şiddetli vazomotor semptomların görülme ihtimali söz konusudur. Bu semptomlar açısından hormonal tedavi olarak progesteron kullanımı etkin ve güvenlidir (135). Bunun dışında non-hormonal tedaviler (selektif serotonin geri alım inhibitörleri, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, anti-epileptikler, klonidin) de tercih edilebilir (136,137). Endometrium adenokarsinomlu hastaların daha az bir kısmını oluşturan 40 yaş ve altındakilerde cerrahi menopozla ilişkili kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi uzun dönem olumsuz etkiler vazomotor semptomlara ilaveten göz önünde bulundurulması gereken bir diğer problemdir. Bu genç hastalarda düşük riskli endometrium adenokarsinomu saptanmışsa östrojen tedavisi ilk basamak tedavi modalitesi olarak düşünülebilir (4). Eksojen östrojenin dormant kanser hücrelerinin çoğalmasını stimüle edebileceği yönünde teorik bir risk olmasında rağmen bu hastalarda östrojen tedavisinin rekürrensi artırmadığını gösteren veri sınırlı da olsa mevcuttur. Bu tedavi sadece östrojeni içerebildiği gibi beraberinde progesteron da verilebilir, ama progesteron eklenmesinin rekürrens riskini azaltmayacağı konusunda bilgi mevcut değildir (138-140). Genç hasta orta veya yüksek riskli hastalığa sahipse non-hormonal tedaviler ön planda düşünülmelidir.

2.13 Endometrium Adenokarsinomunda Rekürrens ve Rekürrense Yaklaşım

Evre 1-2 hastalığa sahip olanlarda yaklaşık %15 oranında, evre 3-4 hastalığa sahip olanlarda ise %50'ye varan oranlarda rekürrens beklenir (129-131). Rekürrenslerin %50'den fazlası ilk 2 yıl içinde, %75 kadarı ise 3 yıl içinde ortaya çıkar. Rekürrens yeri büyük oranda ilk tedavi modalitesine bağlıdır. Buna göre sadece cerrahi tedavi uygulananlarda rekürrenslerin %50'den fazlası vajinal ve/veya pelvik rekürrens şeklinde gözlenirken ilk tedavisinde cerrahi ve RT'nin kombine olarak kullanıldığı hastalarda rekürrenslerin yaklaşık %70'i pelvis dışında ortaya çıkar ki bu durumda en sık rekürrens bölgeleri akciğer, batın içi,

lenf nodları (paraaortik, inguinal, supraklavikular), karaciğer, beyin ve kemiktir (141,142). Rekürrens yerini ve paternini etkileyen başka faktörler de vardır. Grade 3 hastalık ve LVSI vajinal rekürrens açısından risk faktörleri iken derin myometrial invazyon varlığında hematojen rekürrens riski artar. Servikal stromal invazyonu veya lenf nodu pozitifliği olanlar lenfatik rekürrens riski taşırlar. Evre 4 hastalık varlığında peritoneal rekürrens riski yüksektir, daha erken evrelerde (evre 2-3'te) ise servikal tutulum, pozitif peritoneal sitoloji, pozitif lenf nodları ve non-endometrioid histoloji olarak belirtilen risk faktörlerinden 2 veya daha fazlası mevcut ise peritoneal rekürrens riski fazladır (143-147).

Rekürrenslerin yaklaşık %30'u asemptomatik olup rutin takip muayeleri veya görüntüleme yöntemleriyle saptanır. Hastaların %70'inde ise rekürrens semptomatik olup bu semptomlar arasında kanama (vajinal, rektal veya üriner), ağrı (pelviste, karında, bel veya kalçada), öksürük, nefes darlığı, şişlik (karında veya bacakta), iştahsızlık ve kilo kaybı en önemlileridir. Akciğer metastazlarının yaklaşık yarısı asemptomatik iken diğer bölgelerdeki rekürrenlerin %90'ında rekürrens bölgesi ile ilişkili semptomlar ortaya çıkar (22,148).

İzole vajinal rekürrens varlığında prognoz daha iyi olup bu durumda %70 3 yıllık sağkalım beklenir. Pelvik rekürrens veya uzak metastaz varlığında ise prognoz çok daha kötü olup 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %8 ve %14'e düşer (130). Tümörü iyi diferansiye olanlarda ve ilk tedavinin bitmesini takiben 3 yıldan daha geç rekürrens gösterenlerde de daha iyi prognoz söz konusudur (149,150).

Rekürren hastalıkta yaklaşım rekürrens yerine ve paternine bağlıdır. Buna göre cerrahi, RT, KT ve hormonal tedavi tercih edilebilir.

Cerrahi izole vajinal rekürrens varlığında tercih edilebilir (151). Ama bu hastalarda uzak metastaz olup olmadığı görüntüleme yöntemleriyle araştırılmalıdır. Bu amaçla alt-üst abdomen BT + toraks BT veya PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi) kullanılabilir (22). Cerrahi izole akciğer metastazlarında da kullanılabilir. Daha önce RT almış olanlarda izole santral pelvik rekürrens nadir olup bu durumda seçilmiş bir hasta grubunda pelvik eksenterasyon uygulanabilir (152). Abdominal rekürrens söz konusu olduğunda ise sitoredüksiyon gündeme gelir, ama bu sadece komplet rezeksiyon mümkün ise tercih edilmelidir (96).

RT izole lokal-rejyonel rekürrens geliştiren ve daha önce RT verilmeyen hastalarda en iyi tedavi yaklaşımıdır. Bu hastalarda da RT'den önce görüntüleme yöntemleri kullanılarak uzak metastaz olmadığı gösterilmelidir (22). En iyi lokal kontrol eksternal RT ve sonrasında

verilen vajinal brakiterapi ile sağlanır. İzole vajinal rekürrenslerde bu yaklaşımla komplet remisyon oranları %40-80'dir (153,154).

Standart kemoterapi olarak rekürren hastalıkta da ileri evre hastaıkta olduğu gibi paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur. İkinci kuşak tedavide tek ajan tercih edilirse cevap oranları %4-27 arasında olup burada en etkili ajan paklitakseldir (21,155).

Hormonal tedavi ise asemptomatik rekürrensi olanlarda, özellikle de düşük grade ve hormon reseptör pozitifliği söz konusu ise en uygun tedavi yaklaşımıdır. Burada en sık medroksiprogesteron asetat veya megestrol asetat kullanılır ve cevap oranları %15-25 arasında değişir. Cevap elde etmek için tedavi en az 2-3 ay sürdürülmelidir ve hastalık stabil olduğu sürece tedaviye devam edilmelidir. Progesteron tedavisi kontrendike ise tamoksifen kullanılabilir, bu ajanla cevap oranları %10-20'dir. Progesteron ve tamoksifen ardışık olarak da verilebilir. Aromataz inhibitörleri de progesteron yerine kullanılabilir, ama cevap oranları daha düşük, toksiste daha fazladır (22,148,150,156). Hormonal tedavinin başarısız olduğu hastalarda kemoterapi başlanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Bu çalışmaya endometrium adenokarsinomu olan hastalar dahil edilmiştir. Bunun için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasındaki dönemde endometrium adenokarsinomu ön tanısı ile opere edilen hastalar belirlenmiş ve bu hastaların klinik ve patolojik özellikleri araştırılmıştır.

Daha önce jinekolojik kanser tanısı ile cerrahi veya medikal tedavi alanlar ve senkron over-endometrium kanseri tanısı konan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca endometrium adenokarsinom tanısı dış merkezde konan hastalardan patolojileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda doğrulanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Otoliz nedeniyle nihai patolojik incelemede grade ve histolojik tipleri net ortaya konamayan hastalarda biyopsi ile saptanan grade ve histolojik tipler dikkate alınmıştır, biyopside de grade ve histolojik tip net belirlenememişse bu hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Benzer şekilde nihai patoloji raporunda tümör çapı belirtilmeyen hastalar ve vajinal histerektomi yapıp bu cerrahi sırasında overleri çıkarılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bu uzmanlık tezi çalışması için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve çalışma bilimsel ve etik açılarından Etik Kurul'dan onay almıştır (T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: 2019/18-01) (Ek 1).

3.2 Klinik ve Patolojik Veriler

Hastaların klinik ve patolojik verileri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nin elektronik hasta kayıt sisteminden, hasta dosyalarından ve jinekolojik onkoloji konsey formlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Tüm cerrahi işlemler jinekolog onkologlar tarafından yapılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastaların yaş ve menopoz durumu gibi demografik özellikleri, uygulanan cerrahi işlem gibi operasyon bilgileri, endometriumdaki tümörün boyutu, histolojik tipi, myometrial invazyon varlığı ve derinliği, LVSI, serviks ve adneks tutulumu, peritoneal sitoloji pozitifliği, omentum ve retroperitoneal lenf nodu metastazı gibi patolojik bulguları belirlendi.

Operasyonlar çoğunlukla laparotomi ile yapılırken hastaların küçük bir kısmında laparoskopik cerrahi yaklaşım uygulandı. Cerrahinin kapsamına 2010 yılından sonra preoperatif ve intraoperatif değerlendirmede saptanan risk faktörlerine göre (21,22,113) karar verilirken önceki dönemde yapılan cerrahilerde hastaların medikal durumu engel oluşturmadığı takdirde tam cerrahi evreleme (11) yapıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için hastalara ait tüm verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Overe metastazı olan ve olmayan hastalardan oluşan iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi veya Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Over metastazını etkileme potansiyeli olan parametrelerin çok değişkenli analizi için ise lojistik regresyon kullanıldı. P değerinin <0.05 olması durumunda sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Toplam 725 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastaların ortalama yaşları 60.8 (± 10.2) iken en genç hasta 26, en yaşlı hasta ise 86 yaşında idi. 45 yaş altında 39 hasta (%5.4), 40 yaş altında ise sadece 14 hasta (%1.9) mevcuttu. Hastaların 76'sı (%10.5'i) premenopozal dönemde, kalan 649 hasta (%89.5) ise postmenopozal dönemdeydi (Tablo 10).

Histolojik tiplere bakıldığında %77.9 hastada endometrioid tip histoloji olduğu görüldü. Non-endometrioid histolojiler arasında en sık seröz tip hastalık mevcut olup bu toplam 67 hastada (%9.2) görüldü, bunu 43 hastada (%5.9) görülen karsinosarkom ve 25 hastada (%3.5) görülen şeffaf hücreli adenokarsinom izlemekteydi. Histolojik grade ise en sık grade 1 şeklinde olup bu 377 hastada (%52.0) saptandı. Grade 2 hastalık %19.0, grade 3 hastalık ise %29.0 oranında izlendi (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Özellik	Bulgu
Yaş (yıl) (ort \pm SD) (min-maks)	60.8 \pm 10.2 (26-86)
Yaş dağılımı (sayı,%)	
45 yaş altı	39 (5.4)
40 yaş altı	14 (1.9)
Menopozal durum (sayı,%)	
Premenopozal	76 (10.5)
Postmenopozal	649 (89.5)
Histolojik tip (sayı,%)	
Endometrioid	565 (77.9)
Non-endometrioid	160 (22.1)
<i>Seröz adenokarsinom</i>	67 (9.2)
<i>Karsinosarkom</i>	43 (5.9)
<i>Şeffaf hücreli adenokarsinom</i>	25 (3.5)
<i>Diğer</i>	25 (3.5)

Grade (sayı,%)	
1	377 (52.0)
2	138 (19.0)
3	210 (29.0)

ort: ortalama; SD: standart deviasyon; min: minimum; maks: maksimum

Hastaların 570'ünde (%78.6'sında) tam cerrahi evreleme yapıldı. Kalan cerrahiler arasında en sık yapılan %14.9 ile TAH+BSO idi. Cerrahi evreleme sonuçları, intraoperatif eksplorasyon bulguları ve/veya frozen inceleme raporları ışığında ortaya konan hastalık evrelerine bakıldığında ise 506 hastada (%69.8) evre 1 hastalık olduğu görüldü. Evre 2, 3 ve 4 hastalık oranları sırasıyla %7.5, %15.0 ve %7.7 idi (Tablo 2).

Tablo 12. Hastalara yapılan cerrahiler ve saptanan hastalık evreleri

Özellik	Sayı (%)
Yapılan cerrahi	
Tam cerrahi evreleme*	570 (78.6)
Tam cerrahi evreleme dışı cerrahiler	155 (21.4)
<i>TAH+BSO</i>	108 (14.9)
<i>TAH+BSO+omentektomi+BPLND</i>	35 (4.8)
<i>Diğer</i>	12 (1.7)
Hastalık evreleri	
Evre 1	506 (69.8)
<i>Evre 1a</i>	328 (45.2)
<i>Evre 1b</i>	178 (24.6)
Evre 2	54 (7.5)
Evre 3	109 (15.0)
<i>Evre 3a</i>	34 (4.7)

<i>Evre 3b</i>	1 (0.1)
<i>Evre 3c1</i>	40 (5.5)
<i>Evre 3c2</i>	34 (4.7)
Evre 4	56 (7.7)
<i>Evre 4a</i>	2 (0.3)
<i>Evre 4b</i>	54 (7.4)

TAH: total abdominal histerektomi; BSO: bilateral salpingo-ooforektomi

BPLND: bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu

*total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu

Tümör çapı, myometrial invazyon, LVSI ve peritoneal sitoloji gibi diğer patolojik özellikler ise Tablo 12’de gösterilmiştir. Endometriumdaki primer tümör mikroskopik boyuttan 24 cm’lik çapa kadar değişmekte olup ortalama tümör çapı 3.9 cm idi. Sadece 109 hastada (%15.0) primer tümör çapı 2 cm’nin altında idi. Tümör sadece 100 hastada (%13.8) endometriuma sınırlı iken kalan hastalarda myometrial invazyon saptanmıştı ve bu invazyon %42.1 yüzeysel, %44.1 derin myometrial invazyon şeklinde idi. LVSI hastaların %69.9’unda patoloji raporlarında belirtilmişti ve tüm çalışma grubunda %23.6 oranında pozitifiti. Peritoneal sitoloji ise toplam 646 hastada (%89.1) çalışılmıştı ve tüm grupta sadece %9.0 oranında sitoloji pozitifliğine rastlanmıştı (Tablo 12).

Tablo 13. Hastaların diğer patolojik özellikleri

Patolojik özellik	Bulgu
Primer tümör boyutu (cm) (ort ± SD) (min-maks)	3.9 ± 2.5 (0.0*-24.0)
Primer tümör boyutu (sayı,%)	
<2 cm	109 (15.0)
≥2 cm	616 (85.0)
Primer tümörün uterustaki yerleşimi (sayı,%)	
Endometriuma sınırlı	100 (13.8)
Myometrial invazyon var	625 (86.2)
<i>Yüzeysel myometrial invazyon var</i>	305 (42.1)
<i>Derin myometrial invazyon var</i>	320 (44.1)

LVSI	
Belirtilmiş	507 (69.9)
<i>Yok</i>	336 (46.3)
<i>Var</i>	171 (23.6)
Belirtilmemiş	218 (30.1)
Peritoneal sitoloji	
Alınmış	646 (89.1)
<i>Negatif</i>	581 (80.1)
<i>Pozitif</i>	65 (9.0)
Alınmamış	79 (10.9)

ort: ortalama; SD: standart deviasyon; min: minimum; maks: maksimum

LVSI: lenfovasküler alan invazyonu

*Mikroskopik tümör

Adneks tutulumu çalışma grubunda yer alan 725 hastanın 78'inde (%10.8'inde) mevcut iken izole over tutulumu sadece 66 hastada (%9.1) saptandı. Over tutulumunu potansiyel olarak etkileyebilecek klinik ve patolojik faktörler Tablo 13'te gösterilmiştir. Buna göre tek değişkenli (univariate) analiz yapıldığında yaş ve menopozal durumun over tutulumunu etkilemediği belirlendi. Yaş eşiği olarak 40 veya 45 yıl alındığında da over tutulumunun anlamlı derecede etkilenmediği görüldü. Buna karşın tümör çapı, grade, histolojik tip, myometrial invazyon, peritoneal sitoloji, LVSI, servikal glandüler tutulum, servikal stromal tutulum, omental tutulum ve retroperitoneal lenf nodu tutulumunun over tutulumunu anlamlı şekilde etkileyen parametreler olduğu saptandı. Tümör çapında eşik değer 2 cm alındığında over tutulumunun iki grupta benzer olduğu görülürken tümör çapı 3 cm veya daha fazla olanlarda over tutulum riskinin anlamlı derecede arttığı ortaya kondu.

Tablo 14. Over tutulumunun klinik ve patolojik parametrelerle ilişkisi

Parametre	Over tutulumu (sayı, %)		p değeri
	Var 66 (9.1)	Yok 659 (90.9)	
Yaş (yıl) (ort)	62.3	60.7	0.24
Menopozal durum			0.42

Premenopozal, n (%)	5 (6.6)	71 (93.4)	
Postmenopozal, n (%)	61 (9.4)	588 (90.6)	
Tümör çapı (cm) (ort)	5.9	3.7	<0.001
Tümör çapı eşiği 2 cm			0.08
2 cm'nin altı	5 (4.6)	104 (95.4)	
2 cm veya üzeri	61 (9.9)	555 (90.1)	
Tümör çapı eşiği 3 cm			0.003
3 cm'nin altı	11 (4.5)	231 (95.5)	
3 cm veya üzeri	55 (11.4)	428 (88.6)	
Grade			<0.001
Grade 1	10 (2.7)	367 (97.3)	<0.001 ^a
Grade 2	11 (8.0)	127 (92.0)	<0.001 ^b
Grade 3	45 (21.5)	165 (78.6)	
Histolojik tip			<0.001
Endometrioid	26 (4.6)	539 (95.4)	
Non-endometrioid	40 (25.0)	120 (75.0)	
Myometrial invazyon			<0.001
Yok	1 (1.0)	99 (99.0)	0.002 ^c
Yüzeysel	13 (4.3)	292 (95.7)	<0.001 ^d
Derin	52 (16.3)	268 (83.8)	
Peritoneal sitoloji			<0.001
Negatif	26 (4.5)	555 (95.5)	
Pozitif	35 (53.8)	30 (46.2)	
LVSI			<0.001
Yok	7 (2.1)	329 (97.9)	
Var	42 (24.6)	129 (75.4)	
Servikal glandüler tutulum			<0.001
Yok	23 (4.2)	519 (95.8)	
Var	43 (23.5)	140 (76.5)	
Servikal stromal tutulum			<0.001
Yok	26 (4.4)	568 (95.6)	
Var	40 (30.5)	91 (69.5)	
Omental tutulum			<0.001
Yok	35 (5.6)	593 (94.4)	
Var	30 (57.7)	22 (42.3)	
Lenf nodu tutulumu			<0.001
Yok	23 (4.2)	522 (95.8)	
Var	35 (34.3)	67 (65.7)	

ort: ortalama

^aGrade 1 vs. Grade 2-3; ^bGrade 1-2 vs. Grade 3

^cMyometrial invazyon yok vs. var; ^dDerin myometrial invazyon yok vs. var

Tek değişkenli analizde over tutulumunu etkileyen faktörler kullanılarak çok değişkenli (multivariate) analiz yapıldığında over tutulumunun LVSI, omental tutulum, lenf nodu tutulumu ve servikal tutulumla ilişkili olduğu saptandı (Tablo 14).

Tablo 15. Over tutulumunun etkileyen klinik ve patolojik faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

Parametre	p değeri	OR	%95 CI
LVSI	0.002	4.3	1.7-11.0
Omental tutulum	0.004	4.0	1.6-10.4
Lenf nodu tutulumu	0.02	2.6	1.2-5.7
Servikal tutulum	0.008	2.8	1.3-6.1

OR: odds ratio; %95 CI: %95 güven aralığı

Hastaların bir kısmında tam evreleme gerekmeyeceği için sadece uterusla ilişkili olan ve tek değişkenli analizde anlamlı oldukları görülen patolojik risk faktörleri kullanılarak çok değişkenli (multivariate) analiz yapıldığında ise histolojik tipin endometrioid veya non-endometrioid olması, LVSI varlığının ve servikal tutulum olmasının over tutulumunu etkileyen parametreler olduğu saptandı. Burada tümör boyutunun önemli olmadığı, ama istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaştığı görüldü (p=0.072, OR: 1.103, %95 CI: 0.991-1.227) (Tablo 15).

Tablo 16. Over tutulumunun etkileyen uterusla ilişkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

Parametre	p değeri	OR	%95 CI
Histolojik tip*	0.008	3.0	1.3-6.9
LVSI	0.009	2.5	1.3-5.1
Servikal tutulum	<0.001	3.3	1.8-6.1

OR: odds ratio; %95 CI: %95 güven aralığı

*Endometrioid veya non-endometrioid

Literatürde over korumanın uygun olduğu grup olarak önerilen grade 1-2, endometrioid tip, derin myometrial invazyonu olmayan ve yaşı 45'in altında olan toplam 39

hasta vardı ve bunların hiçbirinde overde tutulum yoktu. Bu kriterleri karşılamayan 686 hastanın 66'sında (%9.6'sında) overde tutulum olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$). Aynı kriterler arasında yaş 40'ın altı olarak alındığında sadece 14 hastanın olduğu ve bunlarda da hiç over tutulumunun olmadığı görüldü, kalan 711 hastada ise over tutulumu 66 hastada (%9.3) mevcuttu, ama bu durumda fark anlamlı değildi ($p=0.63$) (Tablo 16).

Tablo 17. Literatürde önerilen over koruma kriterleri uygulandığında saptanan over tutulum oranları

Kriter	Over tutulumu (sayı, %)		p değeri
	Var 66 (9.1)	Yok 659 (90.9)	
Grade 1-2, endometrioid, derin myometrial invazyon yok, yaş <45			0.04
Kriteri karşılayanlar	0 (0.0)	39 (100.0)	
Kriteri karşılamayanlar	66 (9.6)	620 (90.4)	
Grade 1-2, endometrioid, derin myometrial invazyon yok, yaş <40			0.63
Kriteri karşılayanlar	0 (0.0)	14 (100.0)	
Kriteri karşılamayanlar	66 (9.1)	645 (90.7)	

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser uterus korpus kanserleridir ve bu kanserlerin de en büyük kısmını endometrium adenokarsinomları temsil eder (1,2,4). Endometrium adenokarsinomları cerrahi olarak evrenir ve bu cerrahinin temelini total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi oluşturur, endikasyon varlığında ise tam cerrahi evreleme uygulanır (9-11). Yaşı ve menopozal durumu ne olursa olsun endometrium adenokarsinomu tanısı konan tüm hastalara bu cerrahinin uygulanması önerilir ki bu durum hastalar açısından fertilitenin geri dönüşümsüz kaybı ve cerrahi menopoz anlamına gelir. Bununla birlikte endometrium adenokarsinomu esasen postmenopozal kadınları etkileyen bir hastalık olduğu için fertilitenin kaybı ve ooforektomiden kaynaklanan

cerrahi menopozla ilişkili sorunlar hastaların önemli bir kısmında gündeme gelmez. Ayrıca çoğu hastada östrojen bağımlı hastalık söz konusu olduğu için de östrojen kaynağının ooforektomi ile ortadan kaldırılması mantıklı bir yaklaşımdır, bu sayede rekürrens riskinin azalacağı ve sağkalımın uzayacağı düşünülür. Buna ilaveten endometrium adenokarsinomlarında ovaryan metastaz ihtimali ve senkron over kanseri bulunma riski da ooforektomi yapmayı gerekli kılan diğer faktörlerdir (12,13). Bununla birlikte zaman içinde daha genç yaşta tanı konan endometrium adenokarsinomlarının insidansı artmıştır ve bu artış halen devam etmektedir (10). Genç endometrium adenokarsinomlu hastalar ooforektomiyle ilişkili olan ve nispeten uzun süre etkili olan ciddi olumsuz durumlarla karşı karşıya kalmaktadır ki bunlar arasında vazomotor semptomlar, kalp-damar hastalıkları, cinsel disfonksiyon ve osteoporoz en önemlileridir (14,15). Cerrahi menopozun neden olduğu bu olumsuzluklar için orta ve yüksek riskli hastalarda progesteron ve non-hormonal tedaviler, düşük riskli hastalarda ise eksojen östrojen verilmesi düşünülebilir (4,135-137). Elbette progesteronla birlikte veya tek başına verilen eksojen östrojenin Women's Health Initiative (WHI) çalışmasıyla ve bu çalışmadan sonra yapılan meta-analizle ortaya konmuş ciddi risklerini gözardı etmek mümkün değildir (157-160). Fakat yayınlanan prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre erken yaşta (45 yaş altında) cerrahi menopoza giren hastalarda östrojen verilememesi durumunda genel mortalite artmaktadır (161). Dolayısıyla cerrahi menopozdan kaynaklanan kısa ve uzun dönem problemlerin önüne geçmek amacıyla son zamanlarda endometrium adenokarsinomu tanısı konan genç hastalarda savunulmaya başlanan bir diğer görüş ise overlerin korunmasıdır. Zaten genç hastalarda da overlerin korunmasının uygun olduğu düşünülen iyi diferansiye ve erken evre tümörler daha sık görülmektedir ve prognoz bu hastalarda postmenopozal hastalara kıyasla daha iyidir (9,16). Geniş kapsamlı popülasyon bazlı bir çalışmada 40 yaş altında tanı konan hastalarda 5 yıllık hastalığa özgü sağkalımın %93 kadar yüksek olduğu ve bu sağkalım avantajının diğer klinik ve patolojik faktörlerden bağımsız olarak saptandığı rapor edilmiştir (162). Bu iyi prognozlu grupta overlerin alınmaması durumunda karşılaşılabilecek en önemli risk ovaryan metastaz varlığı ve buna bağlı olarak metastatik hastalık içeren overin hastada bırakılmasıdır. Metastatik hastalık taşıyan bir organın çıkarılmamasının kaçınılmaz sonucunun onkolojik prognozun olumsuz etkilenmesi olacağı aşikardır. Fakat her ne kadar aksi yönde sonuç bildiren dar kapsamlı yayınlar olsa da özellikle erken evre ve düşük grade'li hastalık söz konusu olduğunda overlerin hastalıktan etkilenme riskinin çok düşük olduğu ve bu hastalarda overlerin korunmasının rekürrens ve mortalite açısından kanser prognozunu olumsuz etkilemediği birçok çalışmada ortaya konmuştur ki bu çalışmalar arasında geniş kapsamlı

meta-analizler de mevcuttur (9,10,12,17,163). Hatta overleri bırakılan endometrium adenokarsinomlu hastalarda kanserle ilişkili ölümler artmadığı gibi kalp hastalığı ve diyabetle ilişkili ölümlerin daha az olduğunu ortaya koyan yayınlar vardır (20).

Premenopozal hastalar arasında overlerin korunması düşünülecek olanların üst yaş sınırınının 40 veya 45 yaş olması gerektiği belirtilmektedir (21,22). Buna ilaveten overlerin korunması için uygun olan adaylar premenopozal dönemde olup evre 1, grade 1-2, endometrioid tip hastalığı olan, intraoperatif değerlendirmede uterus dışında gross hastalığı olmayan ve overleri makroskopik olarak normal görünen hastalardır (9,12). Uterusla ilişkili faktörler arasında myometrial invazyonun yarıdan az olması overleri korunması düşünülen hastalarda bir diğer uygunluk kriteri olarak öne çıkmıştır (9). Over tutulumunu bağımsız olarak predikte eden faktörler arasında da en önemlilerinin gross uterus dışı hastalık varlığı, peritoneal yayılım, lenf nodu metastazı ve anormal adneksiyal morfoloji olduğu belirtilmiştir. Normal görünen overlerde okult metastaz ihtimalinin son derece düşük olduğu vurgulanmıştır (10). Over tutulumu olan hastaları belirlemek için intraoperatif inspeksiyon dışında preoperatif serum CA 125 düzeyinin bakılması gerektiğini ileri sürenler olduğu gibi MRG veya PET-BT çekilmesini önerenler de vardır (164,165). Genel kabul gören bir görüş olmasa da bazı otörler overler normal görünse bile metastatik tutulum olmadığını göstermek için intraoperatif biyopsi yapılmasını önermektedir (12). Ama gerek inspeksiyon, gerekse görüntüleme overler normal ise mikroskopik tutulum olma ihtimali %1'in altındadır (9). Dolayısıyla overler gross olarak normal ise biyopsi yapılmasının faydalı olma ihtimali son derece sınırlıdır ve bu mantıklı bir yaklaşım gibi durmamaktadır.

Bizim çalışmamıza dahil olan hasta grubunda literatürle uyumlu olacak şekilde ortalama yaş 60.8'di ve hastaların %10.5'i premenopozal dönemde tanı almıştı. Ama 40 yaş altında sadece 14 hasta vardı ve %1.9'luk bir hasta grubunu temsil eden bu hasta grubu çoğu çalışmada rapor edilen oranların çok altındaydı. Yaşı 45'in altında olanlar bile tüm hasta grubunun %5.4'ünü oluşturmaktaydı. Bununla birlikte iyi prognoz beklenen endometrioid tip histoloji yaklaşık %78 hastada saptanırken grade 1-2 hastalık da %71 oranında hastada söz konusu idi. Hastaların %44 kadarında ise derin myometrial invazyon vardı. Buna rağmen evre 1 hastalık yaklaşık %70 hastada saptanmıştı. Ovaryan metastaz tüm hastaların %9.1'inde mevcuttu ve bu durum tümör çapı, grade, histolojik tip, peritoneal sitoloji, LVSI, servikal tutulum, omental tutulum ve lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede ilişkili idi. Ama çok değişkenli analiz yapıldığında sadece LVSI, serviks, omentum ve lenf nodu tutulumunun over metastazı riskini artırdığı saptandı, buna göre özellikle ileri evre hastalık veya uterus dışı

yayılım varlığında primer tümöre ait histopatolojik faktörlerden bağımsız olarak ovaryan metastaz ihtimali yüksektir ve bu durumda overlerin korunması düşünülmemelidir. Zaten bu hastalarda onkolojik prognoz da kötü olacağı için hastalarda overlerin korunmasını mantıklı kılacak uzun dönem sağkalım ihtimali de düşüktür. Bununla birlikte sadece uterusla ilişkili histopatolojik parametreler değerlendirildiğinde ovaryan metastazı etkileyen faktörlerin sadece histolojik tip, LVSI ve servikal tutulum olduğu görüldü. Buna göre intraoperatif değerlendirmede gross olarak uterusu sınırlı hastalık izlenimi edinilen ve dolayısıyla tam cerrahi evreleme yapılmayan hastalarda endometrioid tip histoloji var; LVSI ve servikal invazyon yoksa overlerin korunması düşünülebilir. Literatürde overlerin korunması için en uygun adaylar olarak tarif edilen, 40 veya 45 yaş altında olup grade 1 veya 2, endometrioid tip, derin myometrial invazyonu olmayan endometrium adenokarsinomu olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde bu hastaların hiçbirinde ovaryan metastazın olmadığı saptandı. Dolayısıyla bu hastalarda overlerin korunması güvenle düşünülebilir.

Sonuç olarak endometrium adenokarsinomu tanısı konan tüm hastalarda standart cerrahinin bir parçası olarak önerilen bilateral ooforektomi yapılmak şart değildir. Uygun hastalarda overlerin korunması onkolojik prognozu olumsuz etkilemediği gibi hastaların kısa ve uzun dönem östrojen eksikliğinden kaynaklanacak sorunların önüne geçerek yaşam kalitelerinin artmasını sağlayabilir. Bu yaklaşım için uygun hastalar gross uterus dışı yayılımı olmayan, overleri normal görünen, yaşı 45'in altında olup grade 1 veya 2, endometrioid tip endometrium adenokarsinomu olup derin myometrial invazyonu olmayanlardır. Buna LVSI ve servikal tutulum olmaması da kriter olarak eklenebilir. Çünkü bu şartları taşıyan hastalarda overlerde metastaz ihtimali pratikte son derece düşüktür. Oldukça uzun sağkalım beklenen bu hastalara cerrahi tedavinin planlandığı aşamada overlerin korunabileceği yönünde bir görüş olduğu konusunda bilgi verilmeli, avantaj ve dezavantajları da anlatıldıktan sonra hastalar da onay verirse overlerin korunması düşünülmelidir. Bu durumda onkolojik takibin bir parçası olacak şekilde bırakılan overlerin de uzun süreli takibinin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
3. GLOBOCAN 2018, Cancer Incidence and Mortality Worldwide, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
6. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, Linkov F. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21:1851-6.
7. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GL, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107:190-3.
8. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Wright JD. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141-9.
9. Gu H, Li J, Gu Y, Tu H, Zhou Y, Liu J. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:77-84.
10. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D, Ma D, Wang C, Kong B. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:782-7.
11. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
12. Gilani Modarress M, Cheraghi F, Zamani N. Ovarian metastasis in endometriod type endometrial cancer. *Int J Fertil Steril* 2011;5:148-51.
13. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lu KH. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94:456-62.

14. Michelsen TM, Pripp AH, Tonstad S, Trope CG, Dorum A. Metabolic syndrome after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at high risk for hereditary breast ovarian cancer: a controlled observational study. *Eur J Cancer* 2009;45:82-9.
15. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377-83.
16. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1640-4.
17. Lee TS, Lee JY, Kim JW, Oh S, Seong SJ, Lee JM, Kim TJ, Cho CH, Kim SM, Park CY. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131:289-93.
18. Wright JD, Buck AM, Shah M, Burke WM, Schiff PB, Herzog TJ. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1214-9.
19. Lee TS, Kim JW, Kim TJ, Cho CH, Ryu SY, Ryu HS, Kim BG, Lee KH, Kim YM, Kang SB; Korean Gynecologic Oncology Group. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009;115:26-31.
20. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98:1229-35.
21. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2-30.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
23. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri.html>.
24. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, Oh JC, Atkinson EN, Broaddus RR, Gershenson DM, Lu KH. Uterine papillary serous

- carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol* 2003;91:463-9.
25. Thomas M, Mariani A, Wright JD, Madarek EO, Powell MA, Mutch DG, Podratz KC, Dowdy SC. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma: a multi-institutional review. *Gynecol Oncol* 2008;108:293-7.
 26. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
 27. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, Velasco A, Vidal A, Matias-Guiu X. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:200-7.
 28. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
 29. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, Wolk A, Wentzensen N, Weiss NS, Webb PM, van den Brandt PA, van de Vijver K, Thompson PJ; Australian National Endometrial Cancer Study Group, Strom BL, Spurdle AB, Soslow RA, Shu XO, Schairer C, Sacerdote C, Rohan TE, Robien K, Risch HA, Ricceri F, Rebbeck TR, Rastogi R, Prescott J, Polidoro S, Park Y, Olson SH, Moysich KB, Miller AB, McCullough ML, Matsuno RK, Magliocco AM, Lurie G, Lu L, Lissowska J, Liang X, Lacey JV Jr, Kolonel LN, Henderson BE, Hankinson SE, Håkansson N, Goodman MT, Gaudet MM, Garcia-Closas M, Friedenreich CM, Freudenheim JL, Doherty J, De Vivo I, Courneya KS, Cook LS, Chen C, Cerhan JR, Cai H, Brinton LA, Bernstein L, Anderson KE, Anton-Culver H, Schouten LJ, Horn-Ross PL. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31:2607-18.
 30. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.

31. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000402.
32. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
33. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-7.
34. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:318-28.
35. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18:732-53.
36. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009;116:1697-705.
37. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145-8.
38. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010;126:208-16.
39. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:428-30.
40. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Womens Health (Lond)* 2010;6:831-9.
41. Yin W, Falconer H, Yin L, Xu L, Ye W. Association between polycystic ovary syndrome and cancer risk. *JAMA Oncol* 2019;5:106-7.

42. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
43. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
44. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999;72:138-42.
45. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
46. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365-74.
47. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999;34:320-5.
48. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:431-8.
49. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, Cass I, Chen LM, Lu KH, Mutch DG, Berchuck A, Karlan BY, Herzog TJ; Society of Gynecologic Oncologists Education Committee. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007;107:159-62.
50. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Heredit Cancer Clin Pract* 2010;8:6.
51. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, Fadare O, Schwartz PE, Chambers SK, Kong B, Zheng W. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011;128:763-70.
52. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;99:434-41.
53. Sun Q, Xu L, Zhou B, Wang Y, Jing Y, Wang B. Alcohol consumption and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20:125-33.

54. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;120:378-83.
55. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-23.
56. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:278-91.
57. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71.
58. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996;41(5 Suppl):428-33.
59. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):292-9.
60. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;366:14693.
61. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, Brinton LA, Cai H, Cerhan JR, Cozen W, Chen C, Doherty J, Freudenheim JL, Goodman MT, Hankinson SE, Lacey JV Jr, Liang X, Lissowska J, Lu L, Lurie G, Mack T, Matsuno RK, McCann S, Moysich KB, Olson SH, Rastogi R, Rebbeck TR, Risch H, Robien K, Schairer C, Shu XO, Spurdle AB, Strom BL, Thompson PJ, Ursin G, Webb PM, Weiss NS, Wentzensen N, Xiang YB, Yang HP, Yu H, Horn-Ross PL, De Vivo I; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176:269-78.
62. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and endometrial cancer risk: An analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol* 2017;129:1059-67.
63. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-8.

64. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015;30:397-412.
65. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011;11:96.
66. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:605.e1-8.
67. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:1146-55.
68. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-25.
69. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:1210-22.
70. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:555-60.
71. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:558-65.
72. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006;55:334-7.
73. Schmidt T, Nawroth F, Breidenbach M, Hoopmann M, Mallmann P, Valter MM. Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause. *Maturitas* 2005;50:177-81.
74. Desai VB, Wright JD, Gross CP, Lin H, Boscoe FP, Hutchison LM, Schwartz PE, Xu X. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:39.e1-39.
75. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-94.

76. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1 Pt 1):119-23.
77. 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* 2000;89:1765-72.
78. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, Dowdy SC, Gostout BS, Mariani A. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol* 2012;120:998-1004.
79. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
80. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008;115:1028-36.
81. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
82. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W, Salfelder A, Dohnke H, Hoffmeister U, Dewitt E, Hennefründ J, Hasskamp T, Krichbaum M, Maucher A, Auweiler U, Brökelmann J, Saks M, Föger T. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:277-82.
83. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:247-52.
84. Ben-Arie A, Tamir S, Dubnik S, Gemer O, Ben Shushan A, Dgani R, Peer G, Barnett-Griness O, Lavie O. Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:813-9.
85. Hefler L, Lemach A, Seebacher V, Polterauer S, Tempfer C, Reinthaller A. The intraoperative complication rate of nonobstetric dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1268-71.
86. Committee on Practice Bulletins-Gynecology; Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042-54.

87. Huang M, Sun C, Boyd-Rogers S, Burzawa J, Milbourne A, Keeler E, Yzquierdo R, Lynch P, Peterson SK, Lu K. Prospective study of combined colon and endometrial cancer screening in women with lynch syndrome: a patient-centered approach. *J Oncol Pract* 2011;7:43-7.
88. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:28-33.
89. Dotters DJ. Preoperative CA125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.
90. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G. CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1195-7.
91. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, Crawford R, Sala E. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012;262:530-7.
92. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8.
93. Inter Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO). Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet* 1971;9:172-80.
94. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28: 189-93.
95. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, Lanneau GS Jr, McMeekin DS, Walker JL, Gold MA. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:337-41.
96. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118:14-8.
97. Wilkinson-Ryan I, Frolova AI, Liu J, Stewart Massad L, Thaker PH, Powell MA, Mutch DG, Hagemann AR. Neoadjuvant chemotherapy versus primary cytoreductive surgery for stage IV uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:63-8.
98. Falcone F, Balbi G, Di Martino L, Grauso F, Salzillo ME, Messalli EM. Surgical management of early endometrial cancer: an update and proposal of a therapeutic algorithm. *Med Sci Monit* 2014;20:1298-313.

99. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD007585.
100. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385-92.
101. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Herzog TJ, Abu Shahin F; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393-402.
102. Leitao MM, Barakat RR. Advances in the management of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;120:489-92.
103. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293-4.
104. Signorelli M, Guerra L, Buda A, Picchio M, Mangili G, Dell'Anna T, Sironi S, Messa C. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecol Oncol* 2009;115:231-5.
105. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, Scribner DR, Kamelle S, Tillmanns TD, Mannel R. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:375-9.
106. Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Keeney GL, Roche PC, Lesnick TG, Podratz KC. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1535-44.
107. Forde GK, Carlson JW, Downey GO, Doss BJ, Shoemaker A, Harrison CR. A quality process study of lymph node evaluation in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:335-9.
108. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.
109. Chang SJ, Kim WY, Yoon JH, Yoo SC, Chang KH, Ryu HS. Para-aortic lymphadenectomy improves survival in patients with intermediate to high-risk endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1361-9.

110. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients. *Cancer* 2007;109:2454-60.
111. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Crocè C, Mangioni C. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
112. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
113. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
114. Visser NCM, Reijnen C, Massuger LFAG, Nagtegaal ID, Bulten J, Pijnenborg JMA. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;130:803-13.
115. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, Method M, Ade M, Ivanova A, Boggess JF. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.
116. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, Leitao MM, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251-4.
117. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Darai E. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469-76.
118. De Felice F, Marchetti C, Di Pinto A, Musella A, Palaia I, Porpora MG, Muzii L, Tombolini V, Panici PB, Tomao F. Fertility preservation in gynaecologic cancers. *Ecancermedicalscience* 2018;12:798.

119. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, Denschlag D. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1258-65.
120. Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, Escobar PF, Cohn DE, Quick AM, Chino JP, Lopez-Acevedo M, Seitz JL, Zook JE, Seamon LG. Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:36-41.
121. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers SK. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61:189-96.
122. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1736-44.
123. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964-78.
124. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. 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;375:816-23.
125. Lupe K, D'Souza DP, Kwon JS, Radwan JS, Harle IA, Hammond JA, Carey MS. Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:94-8.
126. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:329.e1-329.
127. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009;115:18-25.

128. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252-71.
129. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
130. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201-9.
131. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
132. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-78.
133. Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, Hagemann AR, Thaker PH, Powell MA, Mutch DG, Zigelboim I. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:129-35.
134. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL 2nd. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:709-13.
135. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms - a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:886-93.
136. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, Kimmick G, Lovato J, Gordon P, Pandya K, Guttuso T Jr, Barton D, Novotny P. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-7.

137. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
138. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecol Oncol* 2011;122:447-54.
139. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
140. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-92.
141. Barlin JN, Wysham WZ, Ferda AM, Khoury-Collado F, Cassella DK, Alektiar KM, Hensley ML, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Location of disease in patients who die from endometrial cancer: a study of 414 patients from a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1527-31.
142. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Smit VT, Lambin P. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530-9.
143. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 2002;87:274-80.
144. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233-8.
145. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437-42.
146. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003;89:236-42.
147. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:820-7.
148. Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, Birrer MJ, Dizon DS. Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2015;38:206-12.

149. Topfedaisi Ozkan N, Meydanlı MM, Sarı ME, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Bese T, Arvas M, Şahin H, Haberal A, Celik H, Coban G, Oge T, Yalcin OT, Akbayır Ö, Erdem B, Numanoğlu C, Özgül N, Boyraz G, Salman MC, Yüce K, Dede M, Yenen MC, Taşkın S, Altın D, Ortaç UF, Aydın Ayık H, Şimşek T, Güngör T, Güngördük K, Sancı M, Ayhan A. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e65.
150. Del Carmen MG, Boruta DM 2nd, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:266-77.
151. Domenici L, Nixon K, Sorbi F, Kyrgiou M, Yazbek J, Hall M, Campbell J, Gibbons N, Park WE, Gabra H, Fotopoulou C. Surgery for recurrent uterine cancer: Surgical outcomes and implications for survival - A case series. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:759-67.
152. Seagle BL, Dayno M, Strohl AE, Graves S, Nieves-Neira W, Shahabi S. Survival after pelvic exenteration for uterine malignancy: A National Cancer Data Base study. *Gynecol Oncol* 2016;143:472-8.
153. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, Levin W, Manchul L, Milosevic M, Fyles A. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:66-72.
154. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:500-4.
155. Makker V, Hensley ML, Zhou Q, Iasonos A, Aghajanian CA. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:929-34.
156. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD Jr, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:106-10.
157. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
158. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G,

- Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
159. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
160. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD004143.
161. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821-8.
162. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2007;109:655-62.
163. Zhou C, Sun J, Sheng X. Ovarian metastasis from endometrial carcinoma: a report of 22 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1998;20:65-7.
164. Kim HS, Park CY, Lee JM, Lee JK, Cho CH, Kim SM, Kim JW. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. *Gynecol Oncol* 2010;118:283-8.
165. Israel O, Mor M, Guralnik L, Hermoni N, Gaitini D, Bar-Shalom R, Keidar Z, Epelbaum R. Is 18F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? *J Nucl Med* 2004;45:2045-51.