



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

**MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ OLAN ENDOMETRİUM
KANSERLİ OLGULARIN KLİNİK, PATOLOJİK VE GENETİK
VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZLEM ÇELİK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2022

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

**MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ OLAN ENDOMETRİUM
KANSERLİ OLGULARIN KLİNİK, PATOLOJİK VE GENETİK
VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZLEM ÇELİK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. NEJAT ÖZGÜL**

ANKARA 2022

TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasının her aŐamasında yanımda olan, bilgi ve tecrubesini hiçbir zaman esirgemeyen, yeri geldiğinde bir baba gibi yeri geldiğinde de bir hoca gibi yanımda olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nejat ÖZGÖL'e teŐekkÖr ederim.

Ayrıca tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Alp USUBÖTÖN'e, Dr. ÖĐt. Üyesi Deniz ATEŐ ÖZDEMİR 'e ve ÖĐr. Gör. Dr. Ceren Damla DURMAZ'a sonsuz teŐekkÖr ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübelerini bizlere aktaran, katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yardımımıza koŐan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. G. Serdar Günalp olmak üzere değerli hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma teŐekkÖr ederim. Ayrıca asistanlığım süresince keyifle çalıŐtıĐım hemŐire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teŐekkÖr ederim.

Hayat boyu gösterdikleri sevgi, fedakârlık ve desteklerinden dolayı canım annem ve canım babama, her an yanımda olan biricik kardeŐim Ömmü Gül ile sevgili niŐanlım Emre'ye minnettarım. İyiki varsınız...

Dr. Özlem ÇELİK

ÖZET

Celik O, Mikrosatellit İnstabilitesi Olan Endometrium Kanserli Olguların Klinik, Patolojik ve Genetik Verilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Tezi, Ankara 2022. En sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium kanseri; 2013 yılında, Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından endometrial kanser gelişiminin moleküler genetik temelini analiz etmiş, mutasyon yükü ve kopya sayısı değişikliklerine dayalı olarak dört moleküler alt sınıf tanımlanmıştır. Bu alt gruplardaki moleküler belirteçlerin tümörün histo-patolojik özelliklerinden daha güçlü prognostik belirteçler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışma 1 Ocak 2019 – 30 Mart 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda histerektomi ameliyatı olup patoloji sonucu endometrium kanseri gelen hastaların tümör dokularında MSI sıklığını belirlemek, MSI tümörü olan hastalarda uygulanan tedavilerin prognoza olan etkilerini incelemek; test kriterlerine uygun hastaları LS açısından değerlendirmek ve klinik, patolojik ve genetik verilerin birleştirilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışma grubunda toplamda 174 hasta vardı. Bu hastalardan 61 (%35,1) tanesinde MMR kaybı tespit edildi, 112 (%64,4) hastada ise kayıp izlenmedi. MMR'de kayıp olup olmamasının tedavi üzerindeki etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan bağımsız bir değişken izlenmedi. Toplamda 4 hastada Lynch Sendromu tespit edildi. Sonuç olarak önümüzdeki yıllarda moleküler sınıflandırma, moleküler alt gruba yönelik adjuvan tedavi yaklaşımlarının ve bireyselleştirilmiş tedavilerin temeli haline gelecektir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanserli, Moleküler Sınıflama, Mismatch Repair, Lynch Sendromu

ABSTRACT

Celik O, Evaluation of Clinical, Pathological and Genetic Data of Endometrial Cancer Cases with Microsatellite Instability, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara 2022.

Endometrial cancer, the most common gynecological cancer; In 2013, the Cancer Genome Atlas (TCGA) analyzed the molecular genetic basis of endometrial cancer development and identified four molecular subclasses based on mutation load and copy number changes. Studies have shown that molecular markers in these subgroups are stronger prognostic markers than the histopathological features of the tumor. The aim of this study was to determine the frequency of MSI in the tumor tissues of patients who underwent hysterectomy at Hacettepe University, Department of Obstetrics and Gynecology between January 1, 2019 and March 30, 2021 and whose pathology resulted in endometrial cancer, and to examine the effects of treatments applied on patients with MSI tumors on the prognosis; It is aimed to evaluate patients who meet the test criteria in terms of LS and to contribute to the literature by combining clinical, pathological and genetic data. There were 174 patients in total in the study group. MMR deficiency was detected in 61 (35.1%) of these patients, and no deficiency was observed in 112 (64.4%) patients. When the effect of deficiency of MMR on treatment was examined, no independent variable that made a statistically significant difference was observed. Lynch Syndrome was detected in 4 patients in total. As a result, molecular classification will become the basis of molecular subgroup adjuvant treatment approaches and individualized treatments in the coming years.

Keywords: Endometrial Cancer, Molecular Classification, Mismatch Repair, Lynch Syndrome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endometrium Kanseriinde Epidemiyoloji.....	4
2.2. Endometrium Kanseriinde Risk Faktörleri.....	7
2.3. Endometrium Kanseriinde Koruyucu Faktörler.....	10
2.4. Endometrium Kanseriinde Sınıflama.....	13
2.5. Endometrium Kanseriinde Semptomlar ve Bulgular.....	22
2.6. Endometrium Kanseriinde Tarama.....	23
2.7. Endometrium Kanseriinde Tanı ve Preoperatif Tetkikler.....	25
2.8. Endometrium Kanseriinde Evreleme ve Cerrahi Tedavi.....	28
2.9. Endometrium Kanseriinde Adjuvan Tedavi.....	36
2.10. Endometrium Kanseriinde Rekürrens.....	42
2.11. Endometrium Kanseriinde Tedavi Sonrası Takip.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri... 44	
3.2. Klinik, Patolojik ve Genetik Veriler.....	45
3.2.1. Klinik Örneklem.....	45
3.2.2. Patolojik İncelemeler.....	45
3.2.3. Genetik Değerlendirilme.....	46
3.3. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	61
KAYNAKÇA.....	62
EK: Etik Kurul Onam Formu.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

LS	: Lynch Sendromu
HNPCC	: Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanser
MMR	: Mismatch Repair
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
IHC	: İmmünohistokimya İncelemesi
TCGA	: Kanser Genom Atlası
GLOBOCAN 2020	: Global Cancer Data 2020
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
BMI	: Body Mass İndex
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü alfa
SHBG	: Sex Hormon Binding Globülin'nin
CS	: Cowden Sendromlu
KOK	: Kombine Oral Kontraseptifler
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EEC	: Endometrial Endometrioid Karsinomlar
SEC	: Seröz Endometrial Karsinom
CCEC	: Clear Cell Endometrial Karsinomu
AEH	: Atipik Endometrial Hiperplazi
EİN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
NSMP	: Non Spesifik Moleküler Profile
ESGO	: The European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO	: The European Society for Radiotherapy & Oncology
ESP	: The European Society of Pathology
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
PORTEC	: Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
TVUSG	: Transvajinal Ultrason
D&C	: Dilatasyon Ve Küretaj
CA 125	: Cancer Antigen 125
HE-4	: Human Epididymis Protein 4

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
PET-B	: Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi
RT	: Radyasyon Tedavisi
BRCA 1 ve 2	: Breast Cancer 1 ve 2
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingo Ooferektomi
TLH	: Total Laparoskopik Histerektomi

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017).....	4
Şekil 2.	50-69 Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017).....	5
Şekil 3.	Türkiye İstatistik Kurumu Nedenlere Göre Ölüm Oranı, 2019.....	6
Şekil 4.	Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları	6
Şekil 5.	Histomoleküler Endometrial Kanser Sınıflaması İçin Tanı Algoritması	19
Şekil 6.	Endometrium Adenokarsinomlarında Moleküler Sınıflamaya Göre Prognoz.....	21
Şekil 7.	MMR Kayıp Olan ve Olmayan Grupta Genel Sağ Kalım Süreleri	52

TABLolar

Tablo 1	Endometrium Adenokarsinomlarında Patogenetik Sınıflama.....	14
Tablo 2.	FIGO Endometrial Kanser Evreleme Sınıflandırmasının Zaman İçindeki Değişimi	30
Tablo 3.	Risk Kategorilerinin Evre ve Histolojiye Göre Dağılımı.....	37
Tablo 4.	Hastaların Demografik Verileri.....	47
Tablo 5.	Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri.....	48
Tablo 6.	MMR Kaybı ve Histolojik Tip Arasındaki İlişkisi.....	49
Tablo 7.	MMR Bakılan Hastaların Klinikopatolojik ve Moleküler Özellikleri	50
Tablo 8.	Farklı Evrelerde Verilen Adjuvan Tedavi Yöntemleri.....	51
Tablo 9.	MMR Kaybı Olanlarda Adjuvan Tedavinin Genel Sağ Kalıma Etkisi...	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri tüm dünya genelinde serviks kanserinden sonra ikinci sırada, gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik malignite olup insidans olarak giderek artmaktadır (1,2). Güncel verilere göre Türkiye’de kadınlarda yeni gelişen kanser vakaları içerisinde endometrium kanseri; meme, tiroid, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra beşinci sıklıkta görülür (3). Ağırlıklı olarak postmenapozal kadınları etkileyen endometrium kanserinin görülme yaş ortalaması 60 olup hayat boyu endometrium kanserine yakalanma riski yaklaşık %2,5'tur (4).

Endometrium kanseri için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; karşılanmamış östrojen tedavisi, erken menarş, geç menopoz, tamoksifen tedavisi, nulliparite, infertilite ve polikistik over sendromu dahil endometriumun östrojene aşırı maruz kalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca artan yaş, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus da risk faktörleri arasındadır (5). Çoğu endometrium kanser vakası, tümör DNA’sında gerçekleşen kalıtsal olmayan mutasyonlardan kaynaklanır. Sadece %5 kadarı herediterdir (6).

Herediter endometrium kanserlerinin büyük bir kısmını Lynch sendromu (LS) oluşturur. Herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromu olarak da bilinen Lynch sendromu, erken kanser başlangıcı ve özellikle kolon ve endometrium kanseri olmak üzere birçok kanser türüne (renal pelvis, over, mide, ince barsak vb.) yatkınlık ile ilişkili olan otozomal dominant bir hastalıktır. LS tanısı alan kadınların yaşam boyu endometrium kanseri riski yaklaşık %60'tur ve LS'na bağlı gelişen endometrium kanserleri sporodik vakalara göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (6).

Lynch sendromuna; DNA tamir mekanizmalarından biri olan *mismatch repair (MMR)* yolağında yer alan *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* genlerinden herhangi birinin heterozigot mutasyonu yol açar. Ayrıca bu genlerden *MSH2* nin regülatör bölgesine denk gelen *EPCAM* gen delesyonları da LS'na neden olmaktadır. Bu genlerden herhangi birinin defektif olması durumunda DNA tamir sistemi düzgün çalışmayacağından mutasyon yığılması (*mutator phenotype*) meydana gelir ve bu durum kanserleşmeye yol açar (6).

Lynch Sendromlu bireyleri tanımlamada The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) endometrial neoplazmalar için kılavuz hazırlamış olup, tüm kolorektal ve endometrium kanserlerinde tümör dokusunda MMR proteinlerinin ekspresyon kaybına yönelik immünohistokimya incelemesi (IHC) ve/veya moleküler olarak mikrosatellit instabilitesine bakılmasını önermektedir. IHC’de bu proteinlerden herhangi birinin boyanmaması LS açısından şüphe uyandırmaktadır. Ancak IHC’de MLH1/PMS2’nin kaybı sporadik tümörlerde de sıklıkla gözleendiğinden bu durumda öncelikle *MLH1* promoter hipermetilasyonuna bakılması rehberlerce önerilmektedir. *MLH1* promoter hipermetilasyonu olması sporadik kanser lehine değerlendirilir. Bununla birlikte NCCN Lynch Sendromu için genetik test kriterleri belirlemiştir.

NCCN Lynch sendromu test kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Ailede bilinen patojenik varyant varlığı
- Aile öyküsü
 - 50 yaşından önce teşhis edilmiş kolorektal veya endometrial kanserli en az bir, birinci derece akrabanın varlığı.
 - Kolorektal veya endometrial kanser ve başka bir senkronöz ya da metakronöz LS ile ilişkili kanserli en az bir birinci derece akrabanın varlığı.
 - LS ile ilişkili kanserli 2 veya daha fazla birinci derece veya ikinci derece akrabanın varlığı (en az biri 50 yaşından önce tanı almış olmalı).
 - LS ile ilişkili kanserli 3 veya daha fazla birinci derece veya ikinci derece akrabanın varlığı (yaştan bağımsız).
- Kolorektal veya endometrial kanseri olan bir bireyde aşağıdakilerden herhangi biri;
 - Tanı yaşının 50’den küçük olması.
 - Senkronöz ya da metakronöz LS ilişkili tümör varlığı.
 - 50 yaştan önce tanı LS ilişkili kanser tanısı almış birinci ya da ikinci derece akraba varlığı.

- LS ilişkili kanser tanısı almış iki veya üzeri en az birinci ya da ikinci derece akraba varlığı (yaştan bağımsız).

Mikrosatellit instabilitesi sadece LS'na ait bir özellik olmayıp sporadik endometrial tümörlerde de görülebilmektedir. 2013 yılında, Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından endometrial kanser gelişiminin moleküler genetik temeli analiz edilmiş, mutasyon yükü ve kopya sayısı değişikliklerine dayalı olarak dört moleküler alt sınıf tanımlanmıştır. Bu alt gruplardaki moleküler belirteçlerin tümörün histopatolojik özelliklerinden daha güçlü prognostik belirteçler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu gruplardan ilki DNA polimeraz epsilon'u kodlayan *POLE* geni mutasyonu olan endometrial kanserlerdir ve bu grup iyi prognozla ilişkilidir. İkinci grup ise mikrosatellit instabil endometrial kanserlerden oluşmaktadır, orta prognoza sahiptir ve tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %25-30'unu oluşturmaktadır. Düşük oranda kopya sayısı değişikliği taşıyan (copy number low) endometrial kanserler ve prognozu en agresif seyreden yüksek oranda kopya sayısı değişikliği taşıyan (copy number high) endometrial kanserler diğer iki grubu oluşturmaktadır (7,8,9).

Bu yeni yapılan sınıflandırma gruplarında prognozlar belirgin olarak fark göstermektedir. Böylelikle hastaların prognozu önceden öngörülebilmekte ve verilecek adjuvan tedavinin seçimi daha isabetli yapılarak hastaların yaşam süresi uzatılabilmektedir.

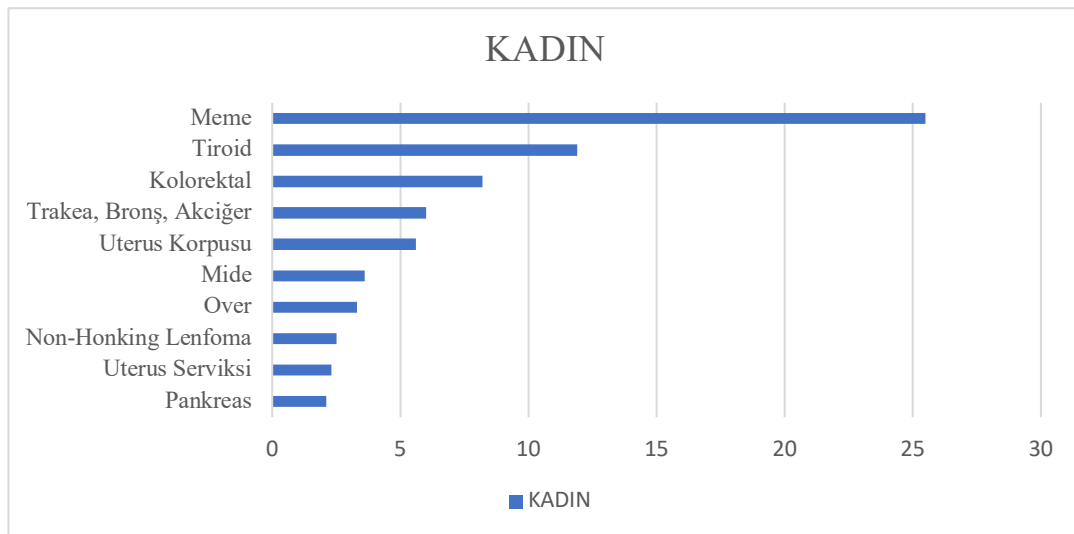
Sonuç olarak önümüzdeki yıllarda moleküler sınıflandırma, moleküler alt gruba yönelik adjuvan tedavi yaklaşımlarının ve bireyselleştirilmiş tedavilerin temeli haline gelecektir. Bu çalışmada 2019 Ocak-2021 Mart tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometrium kanseri nedeni ile opere edilen hastaların tümör dokularında MSI sıklığını belirlemek, MSI tümörü olan hastalarda uygulanan tedavilerin prognoza olan etkilerini incelemek; test kriterlerine uygun hastaları LS açısından değerlendirmek ve klinik, patolojik ve genetik verilerin birleştirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanserinde Epidemiyoloji

Endometrium kanseri tüm dünya genelinde serviks kanserinden sonra ikinci sırada, gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik malignite olup insidans olarak giderek artmaktadır (1,2).

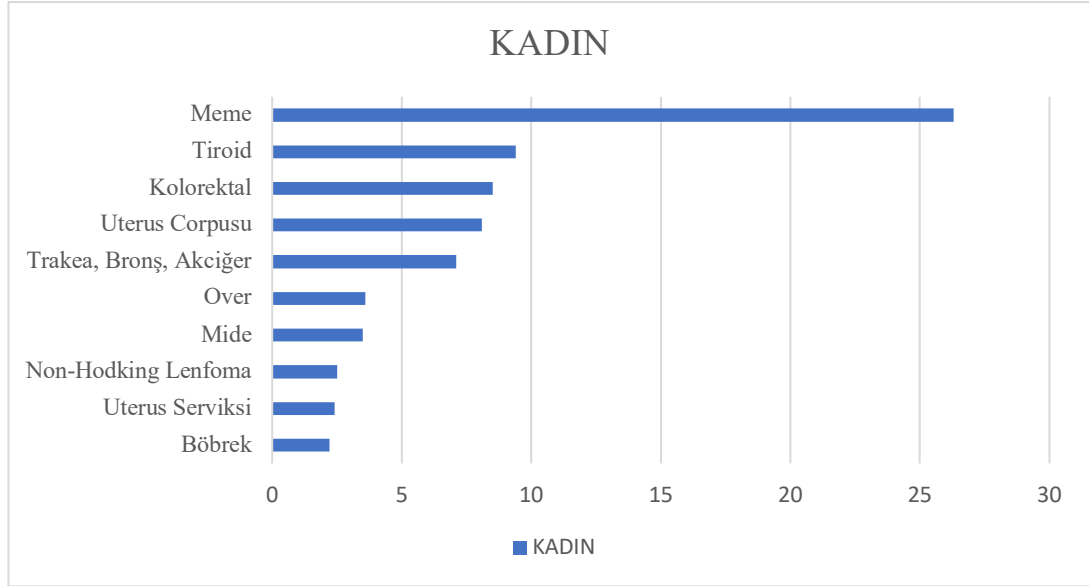
GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya genelinde yıllık 417.367 yeni vaka tespit edilmiştir. 97.370 kadın ise bu hastalıktan hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise yıllık yeni tanı konan hasta sayısı 5918 iken hastalıktan kaybedilenlerin sayısı 1589 olarak bildirilmiştir (3). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre tüm yaş aralığında uterus corpus kanserleri %5,6 ile beşinci sırada yer alırken; 50-69 yaş aralığında bu oran %8,1'lere kadar artış göstermektedir (10).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

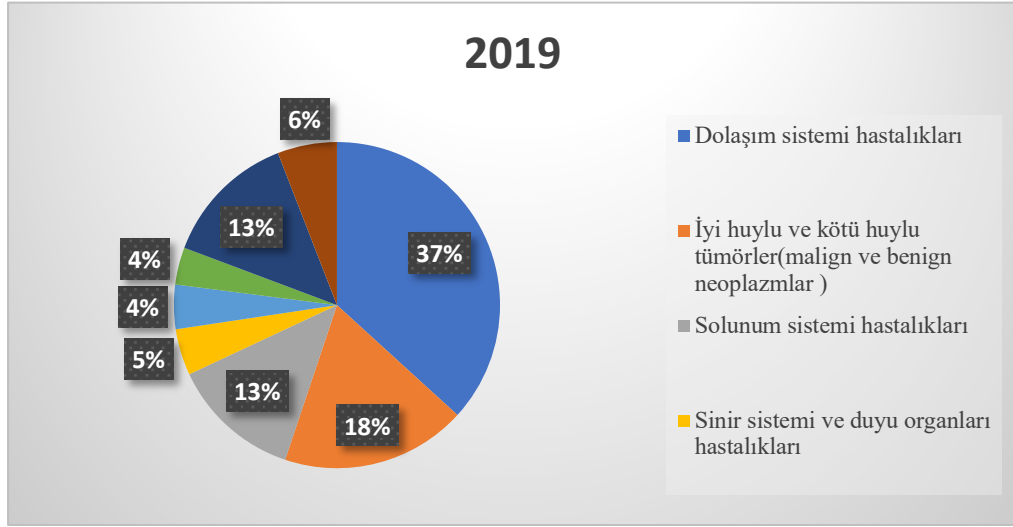
Daha çok postmenapozal dönemdeki kadınları etkileyen endometrium kanserinin görülme yaş ortalama 60 olup hayat boyu endometrium kanserine yakalanma riski yaklaşık %2,5'tur (4). Esas olarak postmenapozal dönemde daha sık görülse de %14 gibi bir oranda premenapozal kadınlarda da görülme sıklığı artmıştır.

İnsidanstaki bu artışın altında son yıllarda artan obezite salgını ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperinsülinemi vardır (14,15).



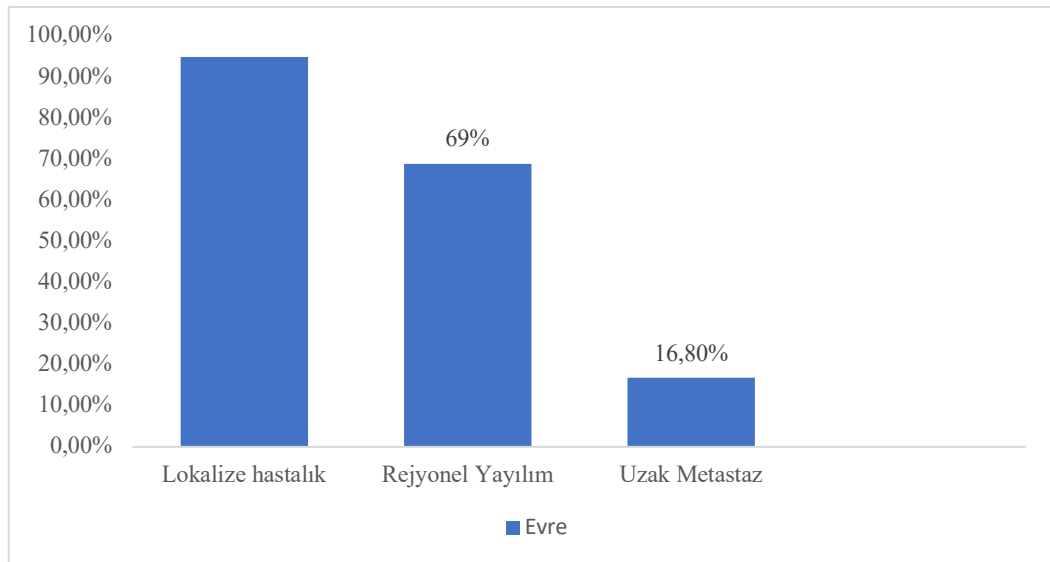
Şekil 2. 50-69 Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Kanser dünyada ve ülkemizde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir (12,13). Endometrial kanserin yaklaşık dörtte birine 65 ile 74 yaşları arasında teşhis konulmakta ve endometrium kanserine bağlı ölümlerin yüzde 32'si bu yaş aralığındaki kadınlarda görülmektedir. Bu yaş grubunda genç nüfusa kıyasla yüksek mortalite görülmesinin nedenleri arasında tümörün agresif seyretmesi, geç tanı almaları, cerrahi tedaviye isteksizlik ve ek dahili hastalıklarının olması bu yaşlarda prognozu daha kötü etkilemektedir (11).



Şekil 3. Türkiye İstatistik Kurumu Nedenlere Göre Ölüm Oranı, 2019

Endometrium kanseri için beş yıllık sağ kalım oranları tanı anındaki evreye göre değişmektedir. Uterusa lokalize tümörleri olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı \geq %95'tir. Ancak sağ kalım oranları hastalığın evresi arttıkça dramatik olarak azalır, bölgesel metastaz olanlarda %69 iken uzak metastaz olanlarda %17'ye kadar düşmektedir (15).



Şekil 4. Uterus korpus kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranları

2.2. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri

Endometrium kanserleri için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Endojen ya da egzojen kaynaklı karşılanmamış östrojen en önemli etkidir. Bunlara erken menarş, geç menopoz, tamoksifen tedavisi, nulliparite, infertilite, östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör) ve polikistik over sendromu örnek gösterilebilir. Ayrıca artan yaş, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus da risk faktörleri arasındadır (5). Çoğu endometrium kanser vakası, tümör DNA'sında gerçekleşen kalıtsal olmayan mutasyonlardan kaynaklanır. Sadece %5 kadarı herediterdir (6). Herediter endometrium kanserlerinin büyük bir kısmını da Lynch sendromu (LS) oluşturmaktadır.

Artan yaş endometrium kanserinde önemli bir risk faktörüdür. Çoğunlukla postmenapozal dönemdeki kadınları etkilemektedir. Endometrial kanserin yaklaşık dörtte birine 65 ila 74 yaşları arasında teşhis konulmakta ve endometrium kanserine bağlı ölümlerin yüzde 32'si bu yaş aralığındaki kadınlarda görülmektedir (11, 26).

Polikistik over sendromu (PCOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin patolojidir. Kronik anovulasyon, hiperandojenizim ve polikistik over morfolojisi olmak üzere 3 tanı kriteri vardır. PCOS'u olan kadınlarda endometrial kanser gelişme riski, olmayanlara göre 3-4 kat artmaktadır. PCOS'da endometrial kanser riskini arttıran moleküler mekanizmalar belirsiz olmakla birlikte, karşılanmamış östrojen maruziyetinin riski arttıran bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Yüksek serum androjenleri periferde östrojenlere dönüşür ve bu dönüşüm adipoz dokuda gerçekleşir. Sonuç olarak da obez PCOS'lu kadınlarda bu dönüşüm daha fazla görülecek ve endometriumun bu karşılanmamış östrojen uyarımı sonucunda endometrial hiperplaziye bağlı olarak endometrial kanser gelişecektir. Diğer mekanizmalar arasında insülin direnci ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) aşırı ekspresyonu yer almaktadır (28, 29).

Tamoksifen; selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) etkiye sahip olup memede antiöstrojenik etkiye sahipken, endometriumda zayıf östrojenik etki göstermektedir. Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanseri tedavisinde ve meme kanseri açısından riskli kadınlarda önlemek amaçlı kullanılmaktadır. Düşük

toksositeye sahip olması nedeni ile sık tercih edilen bir ilaçtır. Ancak 50 yaş üstünde endometrial kanser riskini 2-7 kat arttırmaktadır. Tamoksifen alan kadınlarda karsinosarkom daha fazla gözlenmekte ve daha kötü prognoza sahiptir. Burada etki tamoksifenin günlük dozu ile değil kullanım süresi ile birlikte oluşan kümülatif dozu ile ilişkilidir. Tamoksifen tedavisine başlamadan önce endometrial patolojiler açısından ön değerlendirme yapmak gerekir (27). Tamoksifen subendometrial glandlarda kalınlaşma yaparak malignite olmadan endometrial kalınlık artışına sebep olacaktır ve bu nedenle asemptomatik hastalarda tek başına ileri bir girişim gerektirmeyecektir (49).

Erken menarş ve geç menapoz görülen kadınlarda endometrium ve meme kanseri riski artmaktadır (30). Bu gruptaki hastalarda artan endometrium kanseri riski östrojene olan maruziyetin artışından kaynaklanmaktadır. Endometriumdaki mitotik aktivite östrojen tarafından yönlendirilir. Progesteronun ise inhibe edici etkisi vardır (25). Endojen ya da egzojen östrojen fazlalığı sonucunda endometrial glandlarda düzensiz büyüme, anormal bez-stroma oranları ile sonuçlanır. Hücrelerde ve nükleusta gerçekleşen bu atipik özellikler ve endometrial hiperplazi endometrial kanser gelişimine neden olur. Tek başına östrojen alan kadınlarda ise kanser riskinde 10-20 kat artış gösterilmiştir (26).

Nulliparite; endometrium, over, meme ve pankreas kanseri için risk faktörüdür. Hiç doğum yapmayan kadınlarda, doğum yapanlara göre endometrium kanser riski 2-3 kat daha fazladır. Nulliparlarda gebelikteki progesteronun koruyucu etkisinin görülmemesi riski arttırmaktadır. Ancak endometrium kanserinde nulliparitenin risk artışında infertiliteye bağlı sebeplerden kaynaklandığı net değildir (31, 100).

Diğer birçok kanser türünde insidental olarak azalma görülürken; endometrial kanserlerde maalesef artış gözlenmektedir. Bununda altında artan obezite salgını yatmaktadır. Esas olarak endometrioid tip endometrial kanserler artan body mass index (BMI) ile ilişkili olsada son zamanlarda endometrioid olmayan alt tiplerinde (seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom) obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). Metabolik sendromda şu beş parametreden en az üçünün olması gerekir; santral obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi ve düşük HDL değeri. Obezite,

diyabet ve hipertansiyon endometrial kanser olanlarda sıklıkla bir arada bulunur ve kanser riskini de arttırmaları. Endometrial kanserlerde ‘üçlü endometrial kanser sendromu’ olarak da bilinirler (34).

Obezite çeşitli mekanizmalar ile endometrial kanser riskini artırır. Premenopozal dönemde overlerden salınan östrojen endometrial proliferasyonu artırırken; postmenopozal dönemde adipoz dokunun aromataz aktivitesi ile androjenlerin östrojenlere dönüşümü sağlanır ve endometrial proliferasyona ve proliferatif genlerin transkripsiyonuna neden olur. Adipoz doku, adipokinler için zengin bir kaynaktır. Leptin, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi obezite ile ilişkili proinflamatuvar adipokinler, normal insülin sinyalini baskılar ve insülin direncine neden olur. Ayrıca sex hormon binding globülin’in (SHBG) plazma seviyesini düşürüp artan östrojen maruziyeti sonrasında endometrial kanser riskini artırmaktadırlar. Güçlü bir anti-inflamatuar adipokin olan adiponektin ise SHBG sentezini indükler ve östrojen biyoyararlanımını azaltarak koruyucu bir etki oluşturur. Proinflamatuvar adipokinler aracılı kronik inflamasyon; hücrel stres artışı, artan genetik instabilite ve DNA hasarı ile ilişkilidir. İnflamatuar hücreler tarafından üretilen mitokondriyal reaktif oksijen türleri, DNA zincir kırılmalarına neden olmaktadır. Bu koşullar altında, DNA mismatch repair (MMR) kusurlarına sahip endometrial dokuların görülmesi ile kanser riski artmaktadır (24). Endometrium kanseri artan kilo ile de ilişkilidir. Endometrium kanser riski kilosu 10-23 kg fazla olan kadınlarda 3 kat artarken, 23 kilo üzeri olan kadınlarda ise risk 10 kat daha fazladır (87).

Diyabetes mellitusta endometrial kanser için risk faktörü oluşturmaktadır. Diyabetli hastalardaki bu risk artışının sebebi olarak; artan insülin ve IGF-1, overlerdeki steroid sentezinin düzensizliği, inflamatuvar mediatörler ve adipokinler olduğu düşünülmektedir. Artan insülin ve IGF-1 kanser hücresi proliferasyonunu arttıracaktır. Proinflamatuvar sitokinlerdeki (IL-6, TNF-a) artış da tümör oluşumunu tetikleyecektir. Ayrıca diyabetik hastaların ileri yaş ve obez olmaları da riski arttırmaktadır (33).

Lynch sendromu; en yaygın kansere yatkınlık sendromlarından biridir. Son dönemde moleküler patogenezin anlaşılması sayesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Lynch sendromuna; DNA tamir mekanizmalarından biri olan

mismatch repair (MMR) yolağında yer alan *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2* genlerinden herhangi birinin heterozigot mutasyonu yol açar. Ayrıca bu genlerden *MSH2*'nin regülatör bölgesine denk gelen *EPCAM* gen delesyonları da LS'na neden olmaktadır. Bu genlerden herhangi birinin defektif olması durumunda DNA tamir sistemi düzgün çalışmayacağından mutasyon yığılması (*mutator phenotype*) meydana gelir ve bu durum kanserleşmeye yol açar (6, 39). Kolorektal kanser, endometrium, over, mide, ürotelyal sistem, ince barsak, pankreas, safra yolları ve cildin sebace bezlerinde kansere neden olmaktadır (38).

Cowden sendromu (CS) olan bir kadın için en büyük kanser riski meme kanseridir. Yaşam boyu meme kanseri geliştirme riskinin %50 ile %85 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Cowden sendromlu kadınlarda endometrial kanser riski ise %25-30 aralığındadır. Bu hastalara NCCN tarafından yıllık mamografi ve ailedeki en erken rahim kanseri görülme yaşının 5 yıl öncesinden itibaren yıllık endometrial biyopsi veya transvajinal ultrason ile takip edilmesi önerilmektedir. Profilaktik mastektomi ve histerektomide bu hastalarda söz konusu olabilir (50).

Granüloza hücreli tümör, granüloza hücrelerinden kaynaklanan en yaygın seks-kord stromal tümördür. Tüm over kanserlerinin %2-5'ini oluşturur (35). Tümör aşırı miktarda östrojen, inhibin ve müllerian inhibe edici faktör üretmektedir. Artan östrojen değerleri de endometrial kanser riskini arttırmaktadır. Granüloza hücreli tümörlerde tanı diğer over kanserlerinin aksine salgıladıkları östrojenden dolayı erken tanı koyma imkânı sağlamaktadır (36).

2.3. Endometrium Kanserinde Koruyucu Faktörler

Kombine oral kontraseptifler (KOK), üreme çağındaki kadınlar tarafından en sık kullanılan doğum kontrol yöntemleri arasındadır. Östrojenin endometrial proliferasyonu stimüle edici etkisi varken ve progesteronun endometrium üzerinde inhibe edici etkisi vardır (51). Progesteronun bu endometrial proliferasyonu suprese etmesinden kaynaklı, yüksek potentli progesteron içeren KOK 'larda koruyucu etki daha fazla görülmektedir. Endometrial kanser riski, KOK kullananlarda hiç kullanmayanlara göre daha düşük olup KOK'lar endometrial kanser riskini %30-50 oranında azaltmaktadır (52). KOK'ların endometrial kansere karşı koruyuculuğu

kullanımı bırakıldıktan sonra en az 30 yıl daha devam etmektedir ve bu koruyuculuk hem endometrium hem de over kanserinde etkilidir (51).

Gravida ve parite ile endometrium kanseri gelişme riski ters orantılıdır. Riskteki bu azalma, gebeliğin ilk haftalarında meydana gelen biyolojik süreçle açıklanabilir. Burda progesteron/östrojen oranındaki hızlı artışın etkili olduğu düşünülmektedir. Gerek abortus ile sonuçlanan gerekse de doğumla sonuçlanan gebeliklerde endometrium kanserine karşı benzer koruyucu oranlar bulunmuştur. Ayrıca gebeliğin oluşması endometriumun ve endokrin sistemin sağlıklı olduğunun bir göstergesidir. Bir diğer düşünce de her doğumda malign/premalign endometrial hücrelerin kaybedileceği yönündedir. İlave her gebelik endometrium kanseri riskini daha da düşürecektir ve gebelikle geçen her yıl kanser görülme riskini %22 azaltacaktır (53,54,55). Doğum yaşının da ileri olması parite ya da diğer faktörlerden bağımsız olarak endometrium kanser geliştirme riskini azaltmaktadır. İleri yaşta gebe kalabilen bir kadında ovulatuar bir siklusun varlığı sağlıklı bir endometriumun da varlığı demektir. Son doğumunu 35 yaşın üzerinde yapanlarda risk %32 daha düşük iken son doğumunu 40 yaş ve üzerinde yapanlarda risk %44 daha düşüktür (56).

Emzirmenin meme kanseri, endometrial kanser ve çocukluk çağı lösemisine karşı koruyucu etkisi olduğu görülmüştür. Emziren bir kadının hiç emzirme öyküsü olmayan bir kadına göre endometrial kanser riskinin %11 daha az olduğu bilinmektedir. Bir aylık emzirmenin endometrial kanser riskini %1,2 oranında azalttığı gösterilmiştir. Etkisi emzirmenin süresi ile doğru orantılıdır ancak 6-9 aylık emzirmeden sonra koruyucu etkisinde artış devam etmemektedir. Emzirme sırasında hipofiz ve over hormonları baskılanır, endometriumun östrojen tarafından uyarılması azalır ve bu durum emziren kadını endometrium kanserine karşı korur (57,58).

Sigara kullanımı ile endometrium kanseri, overin endometrioid ve şeffaf hücreli kanserleri ve tiroid kanseri riski arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Endometrium kanserinin en yaygın histolojik tipi olan endometrioid tipte %35-40'lık risk azalması tespit edilmiştir. Sigara kullanımı postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini azaltır ve kullanım süresi ile ters orantılı bulunmuştur ancak premenapozal dönemde kullanım süresi ile risk arasında ilişki tespit edilememiştir. Postmenapozal dönemde sigara içen kadınların endometrium kalınlığı içmeyenlere göre daha atrofik bulunmuştur ve bu hastalarda endometrial hiperplazi

riski daha düşüktür. Yapılan meta-analizlerde sigara içenlerin içmeyenlere göre daha erken menopoza girdikleri ve daha düşük vücut ağırlığına sahip oldukları tespit edilmiştir. Nikotin, tütün ve tütün dumanının bileşenlerinden olan sitokrom P450-19 (CYP450-19); aromataz enzimini inhibe eder. Ayrıca nikotinin anti-neoplastik özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Bunu kısmen bağışıklık hücreleri üzerinde anti-inflamatuar etkiler ile yapmaktadır. İnflamasyon, östrojenden bağımsız olarak endometrial karsinogenezi teşvik ediyor gibi görünmektedir (59, 60).

Fiziksel aktivitenin; endometrial kanser teşhisi konan hastalarda kanser nüksünü ve ölüm riskini %46 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Fiziksel aktivite; yağlanma düzeylerini, inflamasyonu, adipokinleri, insülin direncini ve endojen seks hormonlarını azaltarak endometrial kanserden korumaktadır (61).

Kahve ve çay endometrium kanserinde diğer koruyucu etkenlerdendir. Günde bir veya daha fazla fincan kahve içen kadınlarda, günde bir fincandan daha az içenlere kıyasla endometrium kanseri riskinde azalma gösterilmiştir. Günde 1 fincan ve daha fazla çay tüketiminin %5 endometrium kanserine karşı koruyuculuğu gösterilmiştir. Kahve ve endometrial kanser arasındaki ters ilişki, kahvenin çeşitli bileşenleriyle ilişkili olabilir. Kahve önemli bir kafein kaynağıdır. İçerisindeki metilksantin dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerini artırabilir ve serbest östradiolün konsantrasyonunu azaltabilir ve endometrial hiperplaziye yol açan hormonal ortamı değiştirir. Kahve ayrıca antioksidan ve antimutajenik aktivitelere sahip fenolik bileşikler (klorojenik, kafeik, ferulik ve kumarik asitler gibi), melanoidinler ve diterpenler içerir. Özellikle, kafetol ve kahweol, bazı kanserojenlerin genotoksitesini azaltabilir ve kanserojen detoksifikasyonda yer alan glutatyon S-transferaz ve N -asetiltransferaz gibi enzimleri aktive edebilirler. Kahvenin bir insülin sensitizörü olabileceğini düşündürmektedir. Kafein alımı, insülin salgılanması ve direncinin bir göstergesi olan dolaşımdaki C-peptid seviyeleri ile ters orantılı olarak gösterilmiştir ve bu ilişki aşırı kilolu ve obez kadınlarda çok daha güçlü olarak tespit edilmiştir. Yine de, kahvenin endometrial kanserler üzerindeki koruyucu etkisinin kesin bir biyolojik mekanizması mevcut değildir. Çayda bulunan kimyasallar ise SHBG düzeylerini artırarak estradiol düzeyini azaltır. Anti-oksidan etki yaparak, detoksifikasyon enzimlerini düzenleyerek ve apoptozu indükleyerek de koruyucu etki yapar. Antioksidanlar olan polifenoller ve flavinoidleri içeren çay; anti-inflamatuar

özelliklere sahip olup tümör oluşumunu inhibe edebilirler. Aynı zamanda çay anti-östrojenik özelliklere sahip fitoöstrojenler de içermektedir (62,63,64).

Aspirin, analjezik ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle çok uzun bir süredir kullanılmaktadır. Aspirin, anti-inflamatuar etkilerini COX'in inhibisyonu yoluyla gösterir. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ana izoformu vardır. COX-2 birkaç dokuda eksprese edilir ve proinflamatuar sitokinlere yanıt olarak indüklenir. Aspirinin düşük dozlarda anti-trombosit etkisi, yüksek dozlarda ise anti-inflamatuar etkisi vardır. Malign endometrial hücrelerde yüksek COX-2 seviyeleri tespit edilmiştir. Yüksek COX-2 ekspresyonu, endometrial kanser gradenin artması ve myometriyal tümör invazyonunun derinliği ile de ilişkilendirilmiştir. COX-2 pozitif tümörleri olan hastalar, COX-2 negatif tümörleri olanlara göre daha kısa hastalıklı sağ kalım eğilimi göstermektedirler. Aspirin ve diğer NSAID'lerin kolorektal kanserde açık bir kemo-koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel olarak, milimolar konsantrasyonlardaki aspirinin, MMR proteinlerini arttırdığı ve COX'tan bağımsız mekanizmalar yoluyla kolon kanseri hücrelerinde ve endometrial kanserli hücrelerde büyüme inhibisyonu ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. MMR kaybı olan hastalarda yapılan bir çalışma, günde 600 mg aspirin ile endometrial kanser insidansında büyük bir azalma olduğunu bildirmiştir. Özellikle de endometrial kanserli obez ve kardiyovasküler hastalık açısından da riskli olan kadınlarda ikincil bir koruma sağlar (66).

2.4. Endometrium Kanseri Sınıflama

Tarihsel olarak baktığımızda 1983'te Bokhman; klinik ve endokrin özelliklere dayanarak Tip I ve Tip II olarak endometrial kanseri ikiye ayırmıştır (15).

Tip I tümörler, endometrial kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturur (%80-90), çoğunlukla endometrioid adenokarsinomlardır. Tip I, erken evreli ve düşük gradeli tümörlerle ilişkilendirilmiştir (17). Tip I endometrial kanserler için belirlenmiş birçok risk faktörü vardır; metabolik sendrom, obezite, nulliparite, erken menarş, geç menopoz, östrojen ve progesteron maruziyetleri arasındaki dengesizliklerle ilişkilendirilmiştir (16). Tipik olarak daha genç yaştaki obez, diyabetik ve hipertansif perimenopozal hastalarda görülür. Östrojen bağımlı olan bu grup tümörler,

karşılanmamış endojen veya eksojen östrojen etkisiyle ortaya çıkarlar. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) olan premalign bir lezyon zemininde gelişirler. PTEN tümör supresör gen mutasyonu riski artırır (18-19-20).

Tablo 1. Endometrium Adenokarsinomlarında Patogenetik Sınıflama

Özellik	Tip 1 endometrium kanseri	Tip 2 endometrium kanseri
Sıklık	%80-90	%10-20
Fenotip	Obez, diabetik, hipertansif	Zayıf
Genotip	PTEN mutasyonu	p53 mutasyonu
Yaş	Genç, perimenopozal	Yaşlı postmenopozal
Östrojenle ilişki	Var	Yok
Evre	Erken	İleri
Diferansiyasyon	İyi (grade 1-2)	Az (grade 3)
Geliştiği zemin	Premalign endometrium	Atrofik endometrium
Prognoz	İyi	Kötü
Tipik histoloji	Endometrioid	Seröz papiller ve şeffaf hücreli

Tip II tümörler ağırlıklı olarak seröz karsinomlardır ve genellikle atrofik endometriumdaki kaynaklanan östrojenden bağımsız olarak gelişir. Tip II tümörler genellikle tip I tümörlere göre daha yüksek gradeli ve klinik olarak agresif tümörler olup tanı anında yaygın hastalık olma ihtimali daha yüksektir ve daha kötü prognoza sahiptirler. Vakaların sadece %10 ile %20'sini oluşturmalarına karşın ölümlerin %40'ını oluştururlar (17). Bu hastalarda p53 mutasyonu daha sık görülür. Hasta popülasyonu tipik olarak daha yaşlı, postmenopozal ve zayıf kadınlardır. Bu grupta en sık saptanan histolojiler grade 3 endometrioid tip adenokarsinomlar ile non-endometrioid tümörlerden seröz ve şeffaf hücreli adenokarsinomlar ile karsinosarkomlardır (18-19-20).

Endometrium kanseri genel olarak endometrial gland ve endometrial yüzeyden gelişmekle beraber endometrial polip zemininden de gelişmektedir. Endometrium kanseri kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde olabileceği gibi tüm kaviteyi kaplayacak şekilde diffüz olarak da gelişebilir.

Endometrial karsinomlar histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır. Endometrial karsinomlar şu alt gruplara ayrılır: Endometrioid adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, mikst hücreli adenokarsinom, küçük hücreli adenokarsinom, transizyonel hücreli karsinom, undiferansiye karsinom, metastatik karsinomlar ve diğer tiplerdir.

Endometrioid endometrial karsinom (EEC), tüm endometrial kanserlerin %70 ile %80'ini oluşturur. Endometrial karsinomların en sık görülen alt tipidir. EEC sıklıkla atipik endometrial hiperplazi/endometrioid intraepitelal neoplazi (AEH/EIN) zemininden gelişir. Tümör morfolojisi proliferatif endometriuma benzediği için “endometrioid” terimi kullanılmıştır. Normal endometrium glandlarına benzer glandlardan oluşur. Mikroskopide bazale yönelmiş müsin içermeyen ya da az müsin içeren nükleuslu kolumnar hücreler vardır. Düşük gradeli EEC, tipik olarak Bokhman tip I karsinomu olarak tanımlanmıştır ve iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. TCGA sınıflandırmasına göre, çoğu düşük gradeli EEC (>%60) non spesifik moleküler profile (NSMP)-copy number low grubuna girer. Yaklaşık %25'i MMRd grubuna girerken, POLE mutasyonlu ve p53abn grupları nadirdir. Yüksek gradeli EEC'ler p53abn mutasyon grubunda ve POLE mutasyon grubunda daha yüksek bir oranda görülürler (44, 67).

Müsinöz adenokarsinom tüm endometrial karsinomların %1-9'unu oluşturur. Tümör hücrelerinin %50'den fazlasında intrasitoplazmik müsin bulunur. İntraluminal müsin varlığında “müsinöz karsinom” tanısı kullanılmaz. İntrasitoplazmik müsin endometrioid karsinomda da bulunabilir. Tümör hücrelerinin %50'sinden azında intrasitoplazmik müsin var ise “müsinöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom” olarak tanı verilir. Hemen hemen tüm tümörler düşük gradedir ve tümör hücreleri endoservikal hücrelere benzer özelliktedir. Hafif-orta derecede atipi bulunduran, birbirine benzer özellikte, müsin içeren kolumnar hücreler, glandüler veya villoglandüler yapılar meydana getirir. Tümörde nötrofil infiltrasyonu sıktır. İnvazyon genellikle myometriyumun iç yarısını aşmaz. Endometrioid karsinomdan farklı olarak en sık KRAS mutasyonu izlenir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Prognoz çok iyidir (45).

Uterus seröz karsinom, tüm endometrial kanserlerin %10'unu oluşturan ikinci en yaygın histolojik alt tiptir. Endometrial intraepitelyal karsinom zemininde gelişen; yaygın ve belirgin nükleer atipi içeren, kompleks papiller veya glandüler yapılanma gösteren bir karsinomdur. Seröz adenokarsinom Tip II endometrial karsinomdur. Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometrium zemininden gelişir. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır ve atipik mitozlar içerir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında psammom cisimcikleri görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Prognozu oldukça kötüdür. Oldukça agresiftir ve ileri evrede erken uterus dışı yayılım görülür (seröz karsinomların %45'ine karşı evre 1-2 endometrioid karsinomların %9'u evre III veya IV'te teşhis edilir). TCGA sınıflamasında seröz karsinomlar neredeyse her zaman "seröz benzeri" grup olarak adlandırılan p53abn grubuna girer. Diğer endometrioid olmayan histotiplere benzer şekilde, miyoinvaziv hastalık durumunda yüksek risk kategorisine ve miyometriyal invazyon olmadığında orta risk kategorisine yerleştirilir (44, 45, 67).

Endometrial berrak hücreli karsinom, tüm endometrial kanserlerin %1-6'sını oluşturur. Endometrial berrak hücreli karsinom tip II tümörlerin tipik özelliklerine sahiptir ve hormonla ilişkili değildir, atrofik endometrium zemininden gelişir. Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık şeffaf hücrelerden oluşur. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Yüksek evreli olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif seyirlidir ve kötü prognozludur. Tipik immünofenotipi, Napsin-A, HNF-1 β ve AMACR için pozitiflik ve östrojen ve progesteron reseptörleri için negatiflik ile karakterizedir. TCGA sınıflandırmasına göre, neredeyse yarısı, bu histotipin genel kötü prognozu ile tutarlı olarak p53abn grubuna girer, yaklaşık %40'ı da NSMP grubuna girer. POLE mutasyonu nadirdir, MMR yüzdesinin farklı çalışmalar arasında değişiklik olduğu gösterilmiştir (44, 45, 67).

Mikst adenokarsinom; tip 1 endometrioid adenokarsinom ve tip 2 adenokarsinomların birlikte görülmesidir. Her bir komponent tümörün en az %10'unu oluşturmaktadır. Prognoz en agresif komponentin oranına bağlıdır. Bununla birlikte, mikst karsinomların prognozu oldukça heterojen olabilir ve TCGA grubundan güçlü bir şekilde etkilenmiş görünmektedir. Özellikle genç kadınlarda, EEC bileşeni içeren mikst karsinomlarda önemli oranda MMRd ve POLE mutasyonu gösterilmiştir ve iyi prognozla ilişkilidir. Bu nedenle, risk sınıflandırması açısından MMRd mikst karsinomlarını MMRd EEC'ye benzer olarak düşünmek uygun olabilir. Tüm POLE mutasyonlu mikst karsinomların The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) ve the European Society of Pathology (ESP) kılavuzları tarafından düşük risk altında olduğu kabul edilmektedir. POLE ve MMRd yokluğunda bu tümörlerin genel olarak olumsuz prognoz ile seyretmesi, tüm mikst karsinomları seröz endometriuma benzer şekilde düşündürmektedir. Bir endişe noktası, mikst bir karsinomun farklı bileşenlerinde farklı TCGA olasılığı olabilir. Bu durumlarda, prognoz, daha kötü moleküler alt tipe sahip bileşen tarafından yönlendirilebilir. Bu durumda saptanan bir POLE mutasyonunun tüm neoplastik klonlar tarafından paylaşılacağı endişesini artırmaktadır. Bunun sonucunda POLE mutasyonlu karsinomlarının gösterdiği mükemmel prognoz göz önüne alındığında, böyle bir durumun çok nadir olduğunu varsayabiliriz (45, 67).

Skuamöz hücreli karsinom, seyrek görülen bir tümör olup tüm endometrial kanserlerin %0,1-0,5'ini oluşturur. Değişen gradelerde farklılaşma gösteren skuamöz hücrelerden ve az miktarda glandlardan oluşur. Skuamöz karsinom sıklıkla tanı konulduğunda servikal stenoz, kronik inflamasyon ve piyometra ile beraberdir. Bu tümör klinik olarak evre 1 olan hastalıkta %36'luk sağ kalım oranı ile kötü prognoza sahiptir (45).

Undiferansiye karsinomların sıklığı %1-2 düzeyindedir. Tümör glandüler ya da skuamöz diferansiyasyon göstermez. Yeterli örneklemeye rağmen hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen tümörler undiferansiye karsinom olarak adlandırılırlar. Tümör sıklıkla belirgin nükleer atipi gösteren büyük pleomorfik hücrelerden oluşur.

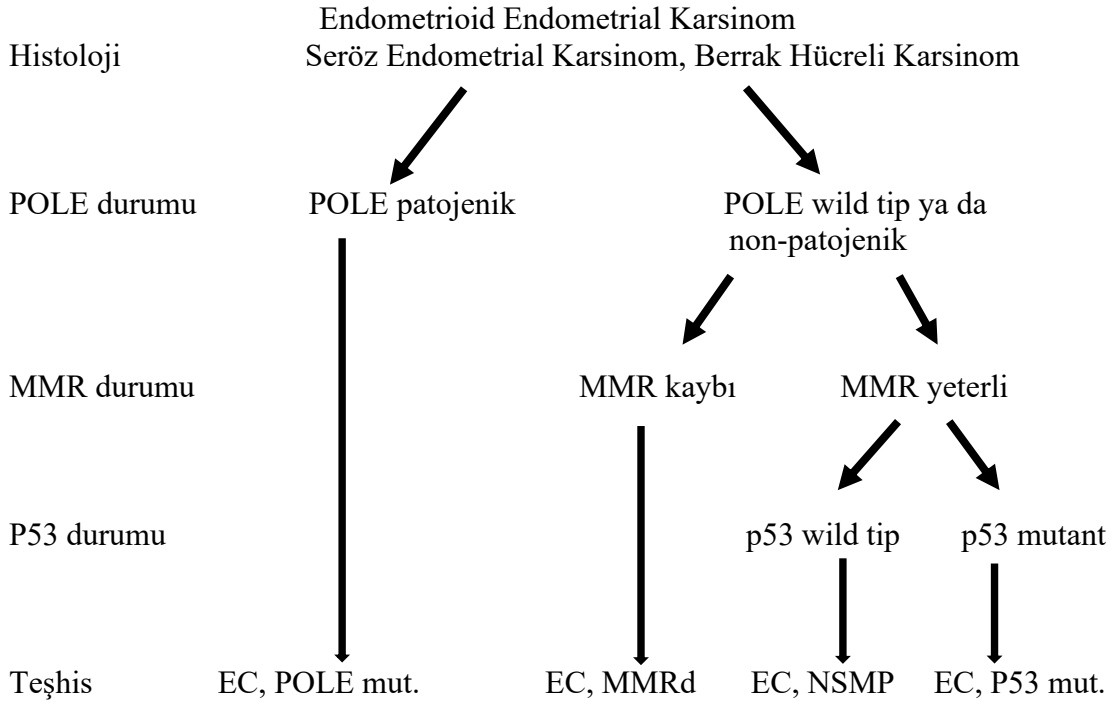
Prognozu kötüdür. TCGA sınıflamasına göre vakaların yaklaşık yarısını MMR oluşturmaktadır (45, 67).

Transizyonel hücreli karsinomlarda tümörün %90'dan fazlası ürotelyal/transizyonel hücrelere benzer. Oldukça nadirdir. Papiller ve polipoid olup çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla evre 2-3'tür. Yaşlı hastalarda görülür ve agresif davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinom tipiyle; genellikle de skuamöz, bazen endometrioid ya da seröz papiller karsinomla birlikte (45).

Küçük hücreli karsinom; oldukça nadir olup %1 kadardır. Histolojik olarak diğer organların küçük hücreli karsinomları ile aynıdır ve prognozu kötü seyredir (45).

Bokhman'ın modeli, ayrıntılı bilgidен yoksun olsa da büyük kayıtlar ve veri tabanlarıyla desteklenmiş olup geçerliliğini korumaktadır. Mevcut histolojik sınıflandırmada farklı merkezler arasında değişken sonuçların olması, tanısal test yöntemlerini geliştirmek ve hedefe yönelik kişiye özel tedaviler amaçlanarak 2013 yılında Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından endometrial kanserlerde yeni bir çalışma başlatılmıştır. Yapılan çalışmada, tam ekzon dizi analizi, transkriptom dizi analizi, genomik kopya sayısı analizi, protein dizisi analizi, mikro uydu stabilite testi ve metilasyon profili çıkararak farklı klinik, patolojik ve moleküler özelliklere sahip dört endometrial kanser kategorisi tanımlanmıştır (17, 44, 67).

Bu dört grup farklı patolojik, klinik ve moleküler özelliklere sahip olup, şu şekilde sınıflandırıldı. DNA polimeraz- epsilonun (POLE) ekzonükleaz alanındaki patojenik varyantlarla karakterize edilen ve ultramutasyona uğramış endometrial kanserler, mikrosatellit instabilite (MSI) ile karakterize olan hipermutasyona uğramış olan endometrial kanserler, kopya sayısı düşük olup düşük mutasyona sahip olanlar ve kopya sayısı yüksek olup sık p53 mutasyonu içeren endometrial kanserlerdir (15-22).



Şekil 5. Histomoleküler Endometrial Kanser Sınıflaması İçin Tanı Algoritması

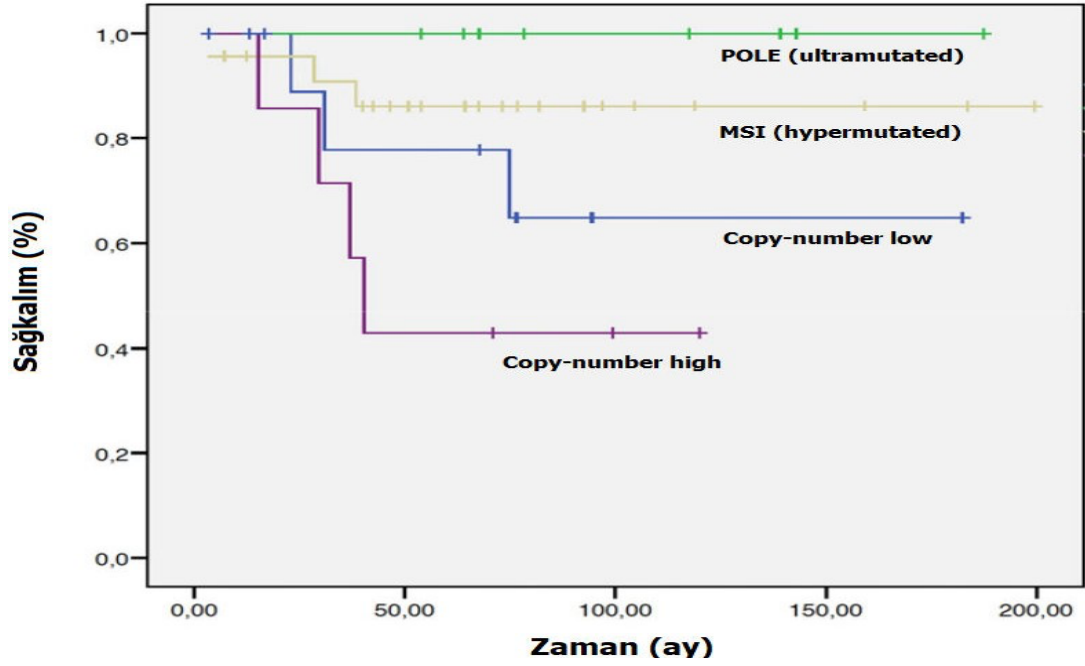
POLE tüm endometrial kanserlerin %8-10 gibi bir kısmını oluşturur. Ultramutasyon oranına ve belirgin lenfositif infiltrasyonuna sahiptirler. Nükleer DNA replikasyonu ve onarımında yer alan DNA polimeraz epsilon'nun katalitik alt birimini kodlayan POLE'nin ekzonükleaz alanındaki somatik mutasyonlar ile karakterize edilir. Yüksek gradeli histoloji, şiddetli nükleer atipi ya da p53 mutasyonu içerselerde prognoz olarak çok iyi seyretmektedirler. Çoğunluk erken evrede tanı alır ve genç yaştaki hastalarda görülmektedir. FIGO gradelemesinden bağımsız olarak mükemmel bir prognoz gösterir ve çok nadir nüks görülmektedir. ESGO/ ESTRO/ ESP kılavuzları, diğer patolojik faktörlerden bağımsız olarak evre II'ye kadar tüm POLE mutasyonlu EEC'yi düşük risk altında kabul eder ve bu vakaların adjuvan tedaviye ihtiyaç duymadığını belirtir. POLE mutasyonlu EEC'nin FIGO evre 2'den ileri grupta biyolojik davranışı, bu vakaların nadir olması nedeni ile hala belirsizliğini korumaktadır. Yakın tarihli bir meta-analizde, POLE mutasyonlu karsinomlarda %0'lık bir lenf nodu metastazı gösterilmiştir (22, 23, 67).

MSI grubu endometrial kanserlerin %25-30 kadarını oluşturur. MMR proteinlerinin (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*) nükleer ekspresyon kaybı mevcuttur. Hipermutasyon içerir. Büyük bir kısmı *MLH1*'deki epigenetik değişikliğe bağlıdır.

%10 Lynch Sendromu ile ilişkilidir. Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrial kanser riski spesifik mutasyona bağlıdır; MLH1 ve MSH2 için %25 ile %60, MSH6 için %16 ile %26 ve PMS2 için %15 risk tespit edilmiştir. Endometrium kanseri için 70 yıllık kümülatif insidanslar MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 mutasyon taşıyıcıları için sırasıyla %34, %51, %49 ve %24 ve over kanseri için ise sırasıyla %11, %15, %0 ve %0 olarak bulunmuştur. Mikrosatellit instabilitesi sadece LS'na ait bir özellik olmayıp sporadik endometrial tümörlerde de görülebilmektedir. MMR protein eksikliğini göstermek için immünohistokimya (IHC) ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır. Endometrial ve kolon tümörlerini değerlendirmek için Lynch sendromu germline mutasyonunu gösterebilecek anormalliklerde bu yöntemler kullanılmaktadır. Tümörler MLH1 veya PMS2 boyama kaybı gösterdiğinde, MLH1 metilasyon analizi yapılır. Bu sayede MLH1 ekspresyonunun sporadik bir kayıp mı yoksa Lynch sendromuna sekonder gelişmiş bir germline mutasyonu mu olduğu tespit edilir. İlk IHC boyamasında MLH1 ekspresyonu kaybı bulunursa, MLH1'in hipermetilasyonunda tümörü değerlendirmek için PCR amplifikasyonu kullanılmaktadır (67, 92).

Kopya sayısı düşük grup (copy number low) stabil mikro uydu olarak adlandırılır ve düşük gradeli endometrioid tümörlerin yarısından fazlasını içerir. Genel prognozu orta düzeydedir. Spesifik moleküler belirteçlerin yokluğuna bağlı non spesifik moleküler profile (NSMP) olarak da adlandırılır. Diğer TCGA gruplarına kıyasla daha heterojen bir biyolojik davranışın eşlik ettiği görülmektedir. Kopya sayısı düşük olan p53 wild tipteki endometrial kanserlerde artmış progesteron reseptörü ekspresyonu görülür ve bu da progestin tedavisine iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir. Leiden/PORTEC grubu, CTNNB1 ekson 3 mutasyonlarını ve L1CAM ekspresyonunu kopya sayısı düşük EEC'lerde başka bağımsız prognostik faktörler olarak tanımladı. Özellikle, CTNNB1 mutasyonunun varlığı, intermediate prognozda (MMRd grubununkine benzer) bir alt kümeyi tanımlarken, %10'undan fazlasında L1CAM kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (p53abn grubununkine benzer). Bu faktörleri göstermeyen kopya sayısı düşük grup EEC'ler, POLE mutasyonlu gruba benzer şekilde iyi bir prognoza sahiptirler. Bu tür bir alt sınıflama, kopya sayısı düşük grubunun heterojen prognozunun üstesinden gelmeye ve daha kesin bir risk sınıflandırmasına izin verecektir (32, 44, 67).

Dördüncü grubumuz ise kopya sayısı yüksek (copy number high) p53abn olan ve tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %26'sını oluşturan gruptur. Hemen hemen tüm seröz karsinom (%97,7) ve mikst tip karsinomların (%75) çoğunluğu copy number high alt grubuna aittir. Düşük mutasyon sıklığı görülür ve prognozu en kötü seyreden gruptur. (32, 44).



Şekil 6. Endometrium Adenokarsinomlarında Moleküler Sınıflamaya Göre Prognoz

Bir moleküler sınıflandırma sisteminin geliştirilmesi, yalnızca rutin patolojik uygulamayı iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda erken tanı yaklaşımlarını geliştirme potansiyeline de sahip olacaktır. TCGA verilerinin 2013'te yayınlanmasından bu yana, moleküler testleri rutin klinik histolojik tanısal değerlendirmeye dahil etmeye yönelik yoğun çabalar olmuştur. Hangi testlerin uygulanacağı konusunda mevcut bir fikir birliği olmamasına rağmen, MMRd değerlendirilmesi, POLE ve HER2 gibi belirli moleküler testlerin, immün kontrol noktası inhibitörlerinin ve diğer target tedavilerin potansiyel etkinliği nedeniyle önemli olduğu açıktır.

2.5. Endometrium Kanseriinde Semptomlar ve Bulgular

Büyük oranda postmenopozal dönemdeki kadınları etkiler. Bu dönemde vajinal kanama en sık görülen klinik belirtidir. Postmenopozal kanamanın en yaygın nedeni endometrial atrofi olsada, uterus kanaması için değerlendirilen postmenopozal kadınların %10 ile %20'sine endometrial kanser teşhisi konur. Endometrial adenokarsinom tanısı alan kadınların %80-95'inde öncesinde vajinal kanama şikâyeti mevcuttur. Postmenopozal kanama hastalık evresinden bağımsız bir şikâyet olarak ortaya çıkmaktadır. Postmenopozal bir kadında meydana gelen vajinal kanama durumunda endometrial kanser açısından mutlaka ekartasyon yapılması gerekir. Endometrium kanseri teşhisi konan postmenopozal kadınların yaklaşık %75'i erken bir aşamada teşhis edilir ve bu da tedavideki başarı şansını artırır. Endometrial hiperplazi ya da endometrial hiperplazi için risk faktörleri varsa tüm postmenopozal kanamalar araştırılmalıdır. Premenopozal hastalarda ise ara kanama, sık kanama, aşırı miktarda kanama veya uzun süren kanama şeklinde anormal uterin kanama olabilir. Fakat genç yaşta özellikle PCOS nedeni ile takipli hastalarda anovulasyon nedeniyle 6 aydan uzun süren amenore dönemleri de saptanabilir. Kadınlar ayrıca, artan vajinal akıntı gibi belirsiz bir şikâyeti olup uterusun nadir fakat ciddi bir enfeksiyonu olan pyometra ile de başvurabilirler (46, 47, 68).

Bazı hastalarda ise tek anormal bulgu tesadüfen görüntüleme yöntemlerinde saptanan endometrial kalınlık artışı veya endometrial kavitede sıvı görünümüdür. Vajinal kanaması olan postmenopozal bir kadında, endometrium kalınlığı 5 mm'den fazla ise kanser riski yaklaşık %7,3 olarak tespit edilmiştir. Vajinal kanaması olmayan bir kadında ise endometrial kalınlık 11 mm'den fazla ise endometrial kanser riski %6,7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak hasta semptomatik ve endometrial kalınlık 5 mm ve üzerinde ise, asemptomatik ve endometrial kalınlık 11 mm'nin üstünde ölçülmüş ise biyopsi almak gerekir. 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 düşüktür. Ama kalınlık 3 mm'nin üzerinde ise asemptomatik sıvı varlığında örnekleme önerilmektedir (71, 72).

Endometrium kanserli hastalar anormal servikal sitoloji ile de başvurabilirler. En sık saptanan anormallik atipik glandüler hücre ve adenokarsinoma şeklindedir. Ayrıca 2013 yılında, rutin Papanicolaou (Pap) testleri sırasında toplanan örneklerden ekstrakte edilen DNA'da endometrial kanser ile ilişkili mutasyonların tespit edilebileceği bildirilmiştir. Başlangıçta 12 gen olarak tasarlanan kit 2018 yılında anöploidi ile birlikte 18 gendeki mutasyonları tespit eden "PapSEEK" testi adı altında tasarlanmıştır. EC'li 382 kadının %81'i PapSEEK ile pozitif sonuç vermiştir. Endometrium kanseri cerrahisinden 2 hafta – 3 ay önce Pap test yapılan hastaları inceleyen bir çalışmada anormal sitolojinin hastaların %55'inde saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışma özellikle anormal sitolojinin yüksek grade'li histoloji ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (48, 69, 70).

Çok nadir bir şekilde vajinal prolapsus, myoma uteri gibi benign nedenler ile abdominal, vajinal ya da laparoskopik yöntemlerle yapılan histerektomiler sonrasında çıkarılan spesmenin nihai patoloji sonucu endometrial kanser olarak sonuçlanmaktadır. Geniş katılımlı bir çalışmada benign nedenler ile histerektomi yapılan kadınların yaklaşık %1'de uterin kanser tespit edilmiştir. Bunların da yaklaşık %75'lik büyük bir kısmını endometrium adenokarsinomu, %22'lik bir oranı uterin sarkomlar, %15 lik bir kısmında da leimyosarkomlar oluşturmuştur. Yaşlara göre bakıldığında 18-29 yaş arası histerektomi yapılan hastalarda endometrial karsinom riski %0,1 iken, 75 yaş üstü kadınlarda bu oran %3,93 olarak artmaktadır (73).

İlerlemiş intraperitoneal yayılımı olan hastalar ise abdominopelvik ağrı, karın şişkinliği, erken doyma, bağırsak veya mesane fonksiyonunda değişiklikler, ilişki sırasında ağrı ve plevral efüzyon nedeniyle nefes darlığı gibi şikayetler ile de başvurabilirler (48).

2.6. Endometrium Kanserinde Tarama

Genel popülasyonda endometrium adenokarsinomu açısından tarama önerilmez, çünkü hastalığın prevalansı düşüktür. Çoğu hastada spesifik semptom vardır, tanı anında genellikle erken evre hastalık mevcut olup bundan ötürü de tedavi ile yüksek sağkalım oranları elde edilmektedir. Ayrıca tarama yapılmasının hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığı yönünde veri mevcut olmadığı gibi tanıya imkân verecek

yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip non-invazif bir test de mevcut değildir. Dolayısıyla genel popülasyona hastalığın semptomları konusunda bilgi vermek ve semptom olduğunda hekime başvurmalarını önermek gerekmektedir (88).

Lynch sendromu; en yaygın kansere yatkınlık sendromlarından biridir. Son dönemde moleküler patogenezin anlaşılması sayesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Lynch sendromu için genel olarak tarama 35 yaşında başlamaktadır. Ancak bireysel faktörlerin dikkate alınması gerekir, taramanın başlama yaşı hakkındaki karar, ailedeki başlangıç yaşı ve spesifik mutasyon hakkındaki bilgiler ile bütünleştirilmelidir. Lynch sendromu mutasyon taşıyıcıları histerektomiye kadar yıllık transvajinal ultrason (TVUS) ve yıllık veya iki yılda bir endometrial biyopsi ile takip edilmelidir. Endometrium ve over kanserini önlemek için histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, doğurganlığın bitiminde ve tercihen 40 yaşından önce yapılmalıdır. Profilaktik cerrahide gizli jinekolojik kanser tespit riski %17'e kadar çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalara profilaktik cerrahide jinekolojik kanser saptanma riski konusunda danışmanlık verilmelidir. Premenopozal kadınlarda bilateral salpingo-ooferektomi yapılıyorsa da östrojen replasman tedavisi önerilmelidir (6, 86).

Sonuç olarak MMR-IHC veya MSI testleri, histolojik alt tipinden bağımsız olarak tüm endometrial kanserli hastalarda yapılmalıdır. Lynch sendromu riskinde artış olduğu belirlenen endometrial kanserli hastalara genetik danışmanlık önerilmelidir (86).

Cowden sendromu otozomal dominant kalıtılıp, çok sayıda hamartomatöz lezyon ile karakterizedir. Cowden sendromulu bir kadın için en büyük kanser riski meme kanseridir. Yaşam boyu meme kanseri geliştirme riskinin %50 ile %85 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Cowden sendromlu kadınlarda endometrial kanser riski ise %25-30 aralığındadır. PTEN gen mutasyonu görülmektedir. Bu hastalara NCCN tarafından yıllık mamografi ve ailedeki en erken rahim kanseri görülme yaşının 5 yıl öncesinden itibaren yıllık endometrial biyopsi veya transvajinal ultrason ile takip edilmesi önerilmektedir. Profilaktik mastektomi ve histerektomi de bu hastalarda söz konusu olabilir (50, 93).

2.7. Endometrium Kanseri Tanı ve Preoperatif Tetkikler

Endometrium kanserinde tanı için kapsamlı bir anamnez alındıktan sonra detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Herediter kanserler açısından da hastanın aile öyküsü sorgulanmalıdır. Erken evre olan hastalarda genellikle normal fizik muayene bulguları olacaktır. Bimanuel pelvik muayenesi genellikle normaldir. Ancak ileri evre hastalık varlığında uterus fikse olabilir veya boyut artışı saptanabilir. Karın muayenesindeki sıvı dalgalanması asiti düşündürür ve üst karındaki sertlik omental kekleşmeden dolayı olabilir. Şüpheli supraklaviküler veya inguinal lenf nodları palpe edilebilir. Spekulum muayenesinde, serviks ve vajinayı değerlendirdiğimizde tümöral doku buralara yayılmamış olup normal izlenebilir (48).

Endometrium adenokarsinomu tanısı histopatolojik olarak konur. Endometrial biyopsi endometrial kanser tanısını doğrulamak için kesin testtir. Bunun için gerekli doku ofis koşullarında yapılan endometrial biyopsiyle veya ameliyathane koşullarında yapılan dilatasyon ve küretaj ile elde edilir. Anormal uterin kanaması olan bir hastada endometrial biyopsi girişiminden önce görüntüleme gerekli değildir. Transvajinal ultrason, endometrial kalınlığını ve özelliklerini değerlendirmede, uterusun boyutunu saptamada, adneksleri değerlendirmede ve artmış pelvik sıvıyı belirlemede yararlı bilgiler sağlayabilir. Transvajinal ultrason ile sagittal planda ölçülen çift duvar kalınlığı rapor edilmelidir. Kavitedeki sıvı ölçüme dahil edilmemelidir ve ölçüm bir bazalis tabakasından diğerine kadar olmalıdır. Genel olarak, endometrial kalınlık 5 mm'den az ise ve asemptomatik ise endometrial biyopsi gerek görülmez, çünkü bu nadiren karsinomla ilişkilidir. Bununla birlikte, tip II tümörler ince, atrofik endometrium zemininden ortaya çıkabilir. Bu sebeple semptomatik hastaları, endometrial kalınlık 5mm altında bile olsa biyopsi ile değerlendirilmek gerekir (48, 74, 75).

Hastada endometrium kanseri için risk faktörleri mevcut, persistan semptomlar var veya endometial patolojiyi düşündürülen 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 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. Fokal lezyon saptanıp histeroskopi eşliğinde çıkarıldıktan sonra, endometrium için de vakum aspirasyon veya D&C yapılmalıdır (77, 78).

Yapılan bir çalışmada D&C sonrası histerektomi arasındaki tanısal uyum değerlendirildiğinde, toplam 100 hastanın 51'inde (%51,0) tanısal uyum olduğu görülmüştür. Aspirasyon biyopsisi ile histerektomi arasındaki tanısal uyum değerlendirildiğinde de, toplam 150 hastanın 62'sinde (%41,3) tanısal uyum tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışma pipelle ile aspirasyon biyopsisinin endometrial karsinom ve endometrial hiperplazi için sırasıyla %99,6 ve %91 duyarlılık ve %98'den fazla özgüllük ile diğer endometrial örnekleme yöntemlerinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Pipelle'in doğruluğunun postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (76, 77).

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 (79).

Endometrial örnekleme işleminin en önemli komplikasyonlarından biri uterus perforasyonudur. Ofis koşullarında örnekleme yapıldığında %0,1-0,2 uterus perforasyonu riski vardır. Bu risk D&C yapılanlarda %0,3-2,6'dır. Postmenopozal hastalarda perforasyon riski premenopozal hastalara kıyasla daha fazladır. Servikal hasar, enfeksiyon, kanama ve intrauterin adezyon oluşumu daha nadir görülen olası komplikasyonlardandır (80).

Laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlardadır, fakat uzun süre devam eden anormal kanama varlığında anemi saptanabilir. Tümör marker düzeyleri rutinde faydalı değildir, ama bunlardan cancer antijen 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. İleri evre hastalık

varsa batın içi yayılıma bağlı olarak CA-125 düzeyleri yükselebilir (40, 89, 90). Bununla birlikte uygun bir eşik değer belirlenmemiştir ve marker değerlendirmesinin klinik açıdan faydalı olduğunu gösteren yeterince veri mevcut değildir. Dolayısıyla tümör markerlarının 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 (81, 82, 83, 84).

Cerrahi olarak evrelenen bir hastalık olan endometrium kanserinde operasyondan önce her hastada görüntüleme ile rutin metastaz taraması yapmak gerekmez. Fakat metastatik hastalık şüphesi varlığında görüntüleme gündeme gelir. Tanı konulduktan sonra akciğer metastazlarını dışlamak için akciğer grafisi ile görüntüleme yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve pozitron emisyon testi/BT, hastalığın boyutunu değerlendirmek ve herhangi bir metastatik hastalığı değerlendirmek için düşünülebilir. Görüntüleme çalışmalarının lenf nodu tutulumunu saptamada önemli sınırlamaları vardır çünkü vakaların en az %90'ında sıklıkla mikroskobik lenf nodu tutulumu görülür. Görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular şüpheli evre I-III için cerrahi yönetimi değiştirmez. Biyopsi ile kanıtlanmış seröz ve berrak hücreli tümörlerde görüntüleme daha faydalı olabilir çünkü bu tip II tümörlerin uterus dışına yayılma olasılığı daha yüksektir. Bu durumda görüntüleme, rezeke edilemeyecek tümörleri tespit eder ve radyasyon tedavisi (RT) ve kemoterapi ile tedavi edilmesi gereken durumları ortaya çıkarabilir. Hekimlere de, hastalarına daha invaziv bir cerrahi ihtiyacı olabileceği konusunda danışmanlık yapma fırsatı sağlar (48).

Histopatolojik tip, grade, miyometriyal invazyon, tümör çapı, adneksial tutulum, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) gibi patolojik özellikler prognozu değerlendirmede önemli parametrelerdir. Preoperatif olarak değerlendirme nüks riskini tahmin etmek için yapılır ve myometrial invazyon, servikal tutulum ve lenf nodu metastazının görüntülenmesine dayanır. Grade 1 ve grade 2 karsinomları düşük gradeli ve grade 3 karsinomları yüksek gradeli olarak kabul eden Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) bu ikili sınıflamayı önerir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) teknikleri, derin myometriyal invazyon, servikal stromal tutulum ve lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde oldukça spesifiktir. MR görüntüleme, fertilitenin korunması düşünülen genç hastalarda myometrial invazyon derinliğini, servikal tutulumu ve lenf nodu tutulumunu değerlendirmede faydalı olmuştur. Fokal LVSI, tümör çevresinde tek bir odağın varlığı olarak tanımlanır. Beş veya daha fazla lenfovasküler boşlukta multifokal veya yaygın tümör hücrelerinin varlığı ise substantial LVSI olarak tanımlanır (86 ,23).

2.8. Endometrium Kanserinde Evreleme ve Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinde evreleme ve tedavi planlaması multidisipliner bir temelde yapılmalıdır. Hastalara, önerilen tanı ve tedaviler hakkında olası tüm riskler ve alternatif tedaviler hakkında bilgi verilmelidir. Özellikle yüksek riskli ve ileri evre hastaların tedavisi jinekolojik kanserlerin tanı ve yönetiminde özelleşmiş bir uzman ekip tarafından ileri düzey bir merkezde gerçekleştirilmelidir (86).

Endometrium kanseri 2009 yılında revize edilen FIGO evreleme sistemine göre evrenmektedir. Buna göre primer tedavi, cerrahi evrelemeyi içermekte ve hastalığın evresine göre adjuvan tedavi planlanmaktadır. Endometrial kanserin evrelemedeki tarihçeye baktığımızda 1970'lerden önce klinik bulgulara dayalı olarak yapılmaktaydı. 1971'de tümör gradedinin de eklendiği yeni bir sınıflandırma yapıldı. O zamanlar, endometrial kanserin yayılmasının cerrahi-patolojik paterni net değildi. Prognostik faktörlerin belirlenememesi ve klinik değerlendirme ile cerrahi bulgular arasında %20-25'lik uyumsuzluk ortaya çıkmaktaydı. Klinik evreleme sisteminde çoğu endometrial kanserin uterusla sınırlı olduğu fark edildi. Bunu takiben jinekolojik onkologlar tarafından yürütülen ve invazyon derecesi ve derinliği gibi uterus faktörleri ile erken evre tümörleri olan kadınlarda lenf nodu metastazı riski arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir dizi cerrahi-patolojik çalışmalar yapıldı. Aynı zamanda preoperatif ve postoperatif bakımda, anestezi uygulamalarında ve cerrahi tekniklerde de zaman içinde önemli gelişmeler sağlanması sayesinde hastaların neredeyse tümü cerrahiye uygun adaylar haline gelmiştir. Bunun sonucunda FIGO klinik evreleme sisteminden vazgeçmiş ve 1988 yılında ilk defa cerrahi evreleme sistemine geçmiştir. 1988'de

tanımlanan cerrahi evreleme sistemi de 2009 yılında değiştirilerek bugün kullanılan revize edilmiş cerrahi evreleme sistemi halini almıştır (40, 41).

FİGO-1988 / FİGO-2009 cerrahi evrelemedeki temel farklar; 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 (41).

Endometrial kanserli kadınların çoğuna erken evre hastalık teşhisi konur ve iyi bir prognoza sahiptir. Preoperatif olarak endometrioid tip histolojiye sahip, grade 1-2 erken evre hastalarda önerilen yaklaşım; total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılarak spesmenin frozen patolojik değerlendirmeye gönderilmesi ve ekstra-uterin yayılım için risk faktörlerine göre lenf nodu diseksiyonu yapılıp yapılmamasına karar verilmesidir. Evre I endometrial karsinomda standart cerrahi prosedürlerden; modifiye radikal (Piver-Rutledge sınıf II) histerektomi, standart ekstrasfasyal (Piver-Rutledge sınıf I) veya basit total histerektomi ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada bölgesel kontrol ve sağkalım açısından hiçbir farklılık göstermemiştir. Sentinel lenf nodu (SLN) uygulaması eksplorasyon sırasında gross extrauterine hastalık saptanmayan vakalarda kullanılabilir bir tedavi algoritması olarak son zamanlarda öne çıkmakla beraber kurumsal tecrübe olan merkezlerde uygulanması faydalıdır (85, 86, 40).

Sentinel lenf nodu biyopsisi, evreleme için lenf nodu diseksiyonuna alternatif olarak yapılmaktadır. İndosiyanin yeşili solüsyonu servikse uygulanır, daha sonra kıvılcı floresan ışık verilir, böylece lenfatik yol sentinel lenf nodlarına girene kadar takip edilebilir. Bu solüsyonu servikse yüzeysel olarak 2 veya 4 noktadan (3-6-9-12 yönünde) uygulanır. Mukozanın 1-3 mm altına enjekte edilir. Birçok çalışma, erken

evre endometrium kanserli hastalarında evreleme için sentinel lenf nodu biyopsisinin yüksek duyarlılığını doğruladı. Ayrıca bu çalışmalar sentinel lenf nodu biyopsisinin cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi endikasyonları üzerindeki etkisini de desteklemektedir. Diğer pelvik lenf nodlarının diseksiyonu olmadan sentinel lenf nodu biyopsisi, özellikle alt bacak lenfödemli olmak üzere, ameliyat sonrası morbidite açısından önemli ölçüde daha düşük risk ile ilişkilidir (85, 86, 23). SLN değerlendirmesi ayrıca cerrahi-patolojik evreyi değiştirebilir. Örneğin, bir çalışmada, SLN biyopsi sonuçları, düşük riskli hastaların %10'unu ve orta riskli endometrial kanserli hastaların %15'inde adjuvan tedavi planlaması için bir üst evreye çıkarıp tedavi planını değiştirmiştir (40).

Tablo 2. FIGO Endometrial Kanser Evreleme Sınıflandırmasının Zaman İçindeki Değişimi

	FIGO /1961-1971	FIGO /1988	FIGO / 2009
Temel	Klinik	Cerrahi-Patolojik	Cerrahi-Patolojik
Evre 0	Malignite için şüpheli histolojik bulgular, ancak kanıtlanmadı		
Evre I	Rahim korpusuna sınırlı karsinom * IA: Rahim boşluğunun uzunluğu ≤ 8 cm * IB: Rahim boşluğunun uzunluğu >8 cm	IA: Tümör endometriuma sınırlı IB: İnvazyon myometriumun yarısından daha azına invazyon IC: myometriumun yarısına veya daha fazlasına invazyon	Tümör korpus uteri ile sınırlı IA: Myometrial invazyon veya myometriumun yarısından daha azına invazyon yok; sadece endoservikal glandüler tutulum IB: Myometriumun yarısının veya daha fazlasının invazyonu
Evre II	Karsinom, uterus korpusunu ve serviksi içerir	IIA: Sadece endoservikal glandüler tutulum IIB: Servikal stromal invazyon	Tümör servikal stromayı invaze ediyor ama uterusun ötesine uzanmıyor
Evre III	Karsinom rahmin dışına uzanır ancak pelvisin dışına çıkmaz	IIIA: Tümör seroza ve/veya adneksa invazyonu ve/veya pozitif peritoneal sitoloji IIB: Vajinal metastazlar	Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı IIIA: Tümör korpus uteri ve/veya adneks

	FIGO /1961-1971	FIGO /1988	FIGO / 2009
Temel	Klinik	Cerrahi-Patolojik	Cerrahi-Patolojik
		IIIC: Pelvis ve/veya para-aortik lenf düğümlerine metastazlar	serozasını invaze eder IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum IIIC1: Pozitif pelvik lenf nodları IIIC2: Pozitif paraaortik lenf nodları
Evre IV	Karsinom gerçek pelvisin dışına uzanır veya açıkça mesane veya rektumun mukozasını istila eder	IVA: Mesane ve/veya barsak mukozasının tümör invazyonu IVB: Karın içi ve/veya kasık lenf düğümleri dahil uzak metastazlar	IVA: Mesane ve/veya barsak mukozasının tümör invazyonu IVB: Karın içi ve/veya inguinal lenf düğümleri dahil uzak metastazlar
Histolojik Grade	* Evre I tümörler ayrıca histolojik tipe göre alt gruplara ayrılır: G1: oldukça farklılaşmış adenokarsinomlar G2: kısmen katı alanlı farklılaşmış adenokarsinomlar G3: ağırlıklı olarak katı veya tamamen farklılaşmamış karsinomlar)	Evre, grade G1 'den bağımsızdır: Skuamöz olmayan veya morular olmayan katı büyüme modelinin $\leq\%5$ 'i G2: Skuamöz olmayan veya morular olmayan katı büyüme modelinin $\%6-50$ 'si G3: Skuamöz olmayan veya olmayan katı büyüme modelinin $>\%50$ 'si Morular katı büyüme paterni Mimari derece için uygun olmayan belirgin nükleer atipi, derece 1 veya 2 tümörün derecesini 1 yükseltir	Evre, grade G1 'den bağımsızdır: Skuamöz olmayan veya morular olmayan katı büyüme modelinin $\leq\%5$ 'i G2: Skuamöz olmayan veya morular olmayan katı büyüme modelinin $\%6-50$ 'si G3: Skuamöz olmayan veya olmayan katı büyüme modelinin $>\%50$ 'si Morular katı büyüme paterni Mimari derece için uygun olmayan belirgin nükleer atipi, derece 1 veya 2 tümörün derecesini 1 yükseltir

ESGO, ESTRO, ESP'nin önerisi düşük riskli/orta riskli gruptaki hastalarda evreleme amacıyla sentinel lenf nodu biyopsisi düşünülebilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, evre I/II'de lenf nodu evrelemesi için sistematik lenfadenektomiye kabul edilebilir bir alternatiftir. Myometrial invazyon olmayan olgularda atlanabilir. Bu grupta sistematik lenfadenektomi önerilmemektedir. Yüksek orta riskli/yüksek riskli gruptaki hastalarda cerrahi lenf nodu evrelemesi yapılmalıdır. Sistematik bir lenfadenektomi yapıldığında pelvik ve paraaortik infrarenal lenf nodu diseksiyonu önerilir. Hem makrometastaz hem de mikrometastaz (<2mm) varlığı metastatik tutulum olarak kabul edilir. İzole tümör hücrelerinin prognostik önemi hala belirsizdir. Pelvik lenf nodu tutulumu intraoperatif olarak bulunursa, daha ileri sistematik pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmamalıdır. Bununla birlikte, büyümüş paraaortik lenf nodlarına debulking düşünülebilir (86).

Peritoneal sitoloji FIGO 2009 evreleme sistemine göre endometrium kanserinde evreyi değiştirmemekle birlikte bazı yazarlar tarafından bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmekte ve pozitif peritoneal sitoloji, kötü prognostik faktörler ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Ancak FIGO evrelemesinden çıkarılması tedavi kararlarını etkileyip etkilemeyeceği belirsizdir (85, 86).

Yaklaşım laparotomi, laparoskopi veya robot yardımlı laparoskopi ile minimal invaziv olabilir. Çalışmalar obez ve komorbiditesi olan hastaların laparoskopik yaklaşımdan fayda gördüğünü göstermiştir. ESGO, ESTRO, ESP'nin önerisi erken evre endometrium kanserinde de yüksek riskli endometrial karsinomu olan hastalarda da minimal invaziv cerrahi yönündedir. Tümör rüptüründen veya morselasyon dahil olmak üzere herhangi bir intraperitoneal tümör dökülmesinden kaçınılmalıdır. Vajinal ekstraksiyon uterus rüptürü riski taşıyorsa mini laparotomi ve endobag kullanımı gibi önlemler alınmalıdır. Uterus ve serviks dışında metastazları olan hastalarda (lenf nodu metastazları hariç) minimal invaziv cerrahi için göreceli olarak kontrendikedir (86).

45 yaşın altındaki genç premenopozal hastalarda genellikle erken evre düşük gradeli tümörler vardır. Bu hastalarda cerrahi menoz ve sonuçlarından kaçınılmalıdır. Bu nedenle seçilmiş olgularda overlerin korunması düşünülmelidir. Histerektomiye sadece bilateral salpinjektomi eklenmelidir. Histerektomi sırasında

salpenjektomi, yüksek gradeli seröz over karsinomu riskini azaltmak için önerilir. Over kanseri riski taşıyan, örneğin BRCA mutasyonu ve Lynch sendromu gibi aile öyküsü olan hastalarda yumurtalığın korunması önerilmez. Ancak oosit kriyoprezervasyonu düşünülebilir. Yapılan retrospektif çalışmalar ve meta-analizlerde erken evre endometrium kanserinde seçilmiş vakalarda overler yerinde bırakılırsa genel sağkalım üzerinde hiçbir etki gösterilmemiştir. Özetle düşük gradeli endometrioid endometrial karsinomu olan, miyometriyal invazyon %50'nin altında olan ve belirgin over veya diğer uterus dışı hastalığı olmayan 45 yaşından küçük premenopozal hastalarda over koruyucu cerrahi düşünülebilir (85, 86). 40 yaşından küçük kadınlarda senkron over kanseri insidansı %4,5 bulunmuştur. Bu, senkron over malignitesi riskinin nispeten düşük görünse de, overin korunmasına karar verirken bu olasılığın dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır (89).

Fertiliteyi koruyucu tedavi düşünülürken şu kriterlerin tamamı karşılanmalıdır; iyi diferansiye (grade 1) endometrioid adenokarsinom, dilatasyon ve küretajda (D&C) uzman bir patoloğ incelemesi ile doğrulanmalıdır, MR (tercih edilen) veya transvajinal ultrasonda endometrium ile sınırlı hastalık gösterilmelidir, görüntüleme şüpheli veya metastatik hastalık olmaması gerekir, medikal tedavi veya gebelik için kontrendikasyonun bulunmaması gerekir. Hastalar, endometrial karsinom tedavisi için fertilite koruyucu seçeneğin standart bakım olmadığı konusunda danışmanlık almalıdırlar. Tüm kriterleri karşılayacak seçilmiş hastalar için genetik danışmanlık ve test gerekebilir. Gebelik planlanan hastalarda kesin tanı oranı daha yüksek olan histeroskopik biyopsi önerilmektedir. Histeroskopi, daha yüksek oranda pozitif peritoneal sitoloji ile ilişkili görülmüşse, sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi yok gibi görünmektedir. Ayrıca çocuk doğurma tamamlandıktan sonra, tedavi etkili değilse veya progresyon meydana gelirse, cerrahi evreleme ile total histerektomi, salfenjektomi ve bilateral ooferektomi önerilir. Myometrial invazyonu olmayan evre IA grade 2 endometrioid karsinomlu hastalar hakkında çok az yayınlanmış veri vardır. Sonuçlar cesaret verici olsada, bu tedavi yalnızca deneyimli jinekolojik onkologlar tarafından ayrıntılı hasta bilgileri ve yakın takip ile iyi tanımlanmış protokoller kullanılarak düşünülmelidir. Yüksek gradeli endometrioid adenokarsinomu, uterus seröz karsinomu, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkomu olan hastalarda fertilite koruyucu tedavi önerilmez (86, 90).

Hastalar, fertilitte koruyucu tedavinin standart bir tedavi olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu hastalar yakın takibi kabul etmeye istekli olmalı ve tedavinin başarısız olması durumunda ve gebelik sonrasında histerektomi yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Bu hastalarda kombine oral medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat, levonorgestrel içeren intrauterin araçlar ile fertilitte koruyucu tedavilerin uygulanması gerekir. Medroksiprogesteron asetat /400-600 mg/gün veya megestrol asetat/160-320 mg/gün önerilen dozlarıdır. Sadece oral progestin alan hastaların tekrarlama olasılığı daha yüksektir ve daha fazla sistemik yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (86). Ortalama 5,5 aylık sürekli kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde tedaviye tam bir yanıt oluşur. Progestin alan hastaların yaklaşık beşte birinde nüks oranı bildirilmiş ve ortalama 23+/- ay sonra nüks olduğu tespit edilmiştir (90).

Levonorgestrel salan rahim içi araç (LNG-RİA) gibi intrauterin progestin tedavisi, tatmin edici bir gebelik oranına ve düşük nüks oranına sahiptir (86). Bir Kore çalışmasında LNG-RİA kullanımı ile oral progestinlerin (MPA) etkinliğini test edilmiş ve çalışmaya 40 yaş altı, fertilitasını korumak isteyen ve düşük gardeli endometrial kaseri olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalara LNG-RİA takıldı ve günlük 500 mg MPA almaları sağlandı. Bu hastaların tedaviye başlamasından yaklaşık 9,8 ay sonra %87,5 oranında tam remisyona sağlandı. Hastaların yaklaşık %12'sinde sağlıklı gebelikler izlendi. Kombine tedavinin tek başına LNG-RİA kullanımından daha başarılı olduğu gösterilmiştir (90).

Endometrial karsinomlu genç hastalarda fertilitteyi korumak için farklı yaklaşımlar mevcuttur. Farklı avantajlar sunan çeşitli seçenekler vardır, ancak LNG-RİA'nın yerleştirilmesiyle patolojik endometrial dokunun histeroskopik rezeksiyonu, hastaların gebe kalmasına ve sonrasında doğum yapmasına izin vermede en başarılı yaklaşım olduğu kanıtlanmıştır (90).

TVUS ve fizik muayene ile her 6 ayda bir sıkı gözetim önerilir. Takip sırasında histeroskopik ve endometrial biyopsi sadece anormal uterin kanama veya atipik ultrason bulgusu olması durumunda yapılmalıdır. Gebeliği geciktirmek isteyen hastalarda sürekli hormonal tedavi düşünülmelidir. 6 ay sonra yanıt alınamazsa

standart cerrahi tedavi önerilir. Overlerin korunması yaşa ve genetik risk faktörlerine bağlı olarak düşünülebilir (86).

İleri evre endometrium kanserinde optimal tedavi stratejisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Sitoredüktif cerrahiyi takiben adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya interval debulking cerrahi veya tek başına kemoterapi ile radyoterapiyi içerebilir. Kemoterapi ve radyoterapi gibi neoadjuvan tedaviler, cerrahinin morbiditesini azaltmak, uygulanabilirliğini geliştirmek ve primer cerrahi için uygun olmadığı düşünülen kişilerde fonksiyonel performansı iyileştirmek için kullanılmaktadır (91). Hastaların ameliyat için uygun olmaması nadirdir, ancak artan morbid obeziteyi içeren tıbbi komorbiditeler, yüksek operatif ve perioperatif riskler nedeniyle ameliyatı engelleyebilir. İdeal olarak değerlendirme, bu yüksek riskli hastaların yönetiminde uzman anestezi deneyimine sahip bir merkezde yapılmalıdır (86).

Non-endometrioid veya grade 3 endometrioid histolojisindeki hastalarda ekstrauterin yayılım riski yüksek olduğu için standart yaklaşım, abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonundan oluşan tam bir evreleme cerrahisidir. İntraabdominal yayılım durumunda ise over kanserine benzer şekilde sitoredüktif cerrahi prosedürleri göz önünde bulundurulmalı ve geride rezidü tümör bırakılmaması hedeflenmelidir. Yüksek riskli endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde üst sınırı sol renal ven olacak şekilde tam bir pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılmalıdır. İki retrospektif çalışmada, hastalardan daha fazla lenf nodu çıkarılmasında genel sağkalımının arttığı gösterilmiştir. Vakaların %7-8'inde pelvik lenf nodları negatif olsa bile para-aortik lenf nodlarının pozitif olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle hem pelvik hem de para-aortik lenf nodlarının çıkarılması önerilmektedir. Çalışmalarda, tam veya optimal sitoredüksiyonun sağlandığı hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gösterilmiştir. Omentektomi yapılan hastalarda da daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gösterilmiştir (85).

Evre I seröz ve undiferansiye endometrial karsinomda ve karsinosarkomda yüksek mikroskobik omental metastaz riski, omentektominin bu hastalarda evreleme cerrahisinin bir parçası olması gerektiğini düşündürmektedir ve infrakolik

omentektomi yapılmalıdır. Eğer sonucun adjuvan tedavi stratejisi için bir anlamı varsa, daha önce tam olarak evrelenmemiş, yüksek orta riskli/yüksek riskli hastalığı olan hastalarda cerrahi yeniden evreleme düşünülebilir (86).

Tıbbi nedenlerle cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda radyoterapi düşünülebilir. Yüksek gradeli tümör ve derin miyometriyal invazyonu olan hastalara eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) ve brakiterapi kombinasyonu kullanılmalıdır. Düşük gradeli tümörler için tek başına brakiterapi düşünülebilir. Cerrahi veya radyoterapi için uygun olmayan hastalarda da sistemik tedavi (hormon tedavisi dahil) düşünülebilir (86).

2.9. Endometrium Kanseri Adjuvan Tedavi

The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) ve the European Society of Pathology (ESP) endometrial kanser evrelemesine moleküler belirteçleri entegre edip prognostik risk gruplarının tanımını, ameliyat öncesi ve sırasında yapılan çalışmaları, fertilitenin korunmasını, erken, ileri, metastatik ve tekrarlayan hastalık yönetimini ve palyatif tedaviyi kapsamlı bir şekilde içeren bir kılavuz yayınlamışlardır. ESGO, ESTRO, ESP önerisi; endometrium kanseri olan tüm hastalarda histopatolojik tip, grade, miyometriyal invazyon ve LVSI (yok/fokal/substantial) bakılması; moleküler sınıflandırmanın bilindiği veya bilinmediği her iki durum için de prognostik risk gruplarının belirlenmesi şeklindedir (86). TCGA moleküler alt grup özelliklerinin, histopatolojik tümör özelliklerinden daha güçlü bir prognostik etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu, moleküler sınıflandırmaya dayalı teşhis ve tedavi yaklaşımlarında yeni bir çağ başlatmıştır. Moleküler faktörlerin FİGO evrelemesi ile entegrasyonu sonucu oluşan risk sınıflaması ile de adjuvan tedavi şeması oluşturulmuştur (23).

Eksternal pelvik radyoterapi, vajinal brakiterapi, kemoterapi, kombine kemoterapi ve radyoterapi gibi endometrial kanser için adjuvan tedavi stratejileri mevcuttur. Adjuvan tedavi şu anda klinikopatolojik risk faktörlerinin varlığına dayanmaktadır (23).

Tablo 3. Risk Kategorilerinin Evre ve Histolojiye Göre Dağılımı

DÜŞÜK RİSK	Evre I-II POLEmut Evre IA MMRd/NSMP low-grade EEC with no or focal LVSI
ORTA RİSK	Evre IB MMRd/NSMP low-grade EEC with no or focal LVSI Evre IA MMRd/NSMP high-grade EEC with no or focal LVSI Evre IA p53abn EEC with no myometrial invazyon Evre IA non-endometrioid with no myometrial invazyon
YÜKSEK-ORTA RİSK	Evre I MMRd/NSMP EEC with LVSI Evre IB MMRd/NSMP high-grade EEC Evre II MMRd/NSMP EEC
YÜKSEK RİSK	Evre III-IVa EEC with no residual hastalık Evre I-IVa p53abn EEC with myometrial invazyon ve no residual hastalık Evre I-IVa non-endometrioid * with myometrial invazyon ve no residual hastalık
ADVANCED/METASTATİK	Evre III-IVa with residual hastalık Stage IVb

* MMRd ve NSMP berrak hücreli karsinomlar biyolojik davranışları tanımlanmadığından herhangi bir risk kategorisine dahil edilmez.

Düşük riskli grup, tek başına cerrahi tedavi ile yönetilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayalı olarak herhangi bir adjuvan tedavi önerilmemektedir. Evre I-II POLE mutasyonlu endometrium kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda çok az nüks görülmüş olup, hiçbir adjuvan tedavi önerilmemektedir. Ancak evre III- IVA POLE mutasyonu olan hastalar için, ileri evre hastalığı olan tüm vakalarda adjuvan tedavi uygulandığından, bunu destekleyecek yalnızca dolaylı veriler vardır. PORTEC-3 çalışmasında yüksek riskli endometrium kanserli, moleküler analizinde POLE mutasyonlu endometrium kanseri olanlarda her iki kolda da mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, her iki deneme kolu da EBRT'yi (External Beam Radyoterapi) kullanmıştır (86,23).

Düşük gradeli endometrium kanserinde aynı anda endometrium ve over tutulumu olan hastaların olumlu prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, metastatik tümörden ziyade senkronize primer tümörler olduklarını düşündürmüştür. Son

çalışmalar, düşük gradeli endometrioid karsinomlar için, vakaların büyük çoğunluğunda endometrium ve over kanserleri arasında klonal bir ilişki olduğunu göstermiştir, bu da kanserin endometriumda ortaya çıktığını ve sekonder olarak yumurtalığa uzandığını gösterir. WHO'nun en son baskısında (2020); düşük gradeli endometrioid morfolojiye sahip, yüzeysel myometriyal invazyondan daha fazla olmayan, LVSI yokluğu ve metastaz gösterilmemiş hastalarda tüm kriterleri karşılanıyorsa ve over kanseri pT1a ise, adjuvan tedavi önerilmez (86).

Endometrium kanserlerinin çoğunluğunu oluşturan; MMRd ve NSMP moleküler grubu, POLE mutasyonu ile p53abn kanserleri arasında orta prognoza sahiptir. PORTEC-2 ve İsveç çalışmalarında gösterildiği gibi, **orta riskli** grupta adjuvan brakiterapi sonuçlarının, adjuvan EBRT tedavisinin sonuçlarına benzer yüksek sağ kalım oranları gösterilmiştir. Danimarka'da yapılan diğer bir çalışmada, vajinal brakiterapi uygulanmadığında bölgesel nüks riskinin daha yüksek olduğu (yaklaşık %14) sonucuna ulaşılmıştır. Ancak genel sağkalımın nüks tedavisine bağlı olarak farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, özellikle 60 yaşın altındaki ve nüks riski daha düşük olan hastalarda adjuvan tedavi bir seçenek değildir (86, 23).

Poliple sınırlı veya myometriyal invazyon olmaksızın p53abn kanserlerin dahil edilmediği bir çalışmada; kemoterapi ile EBRT'nin sonuçlarının belirsiz olduğu vurgulanmıştır. Evre IA endometrioid olmayan ve miyometriyal invazyon olmayan kanserler (seröz, berrak hücreli, undiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst) için en iyi tedavi hakkında çok az spesifik veri mevcuttur. Bazı vaka serileri ve ABD Ulusal Kanser Veri Tabanını kullanan yakın tarihli bir analiz, adjuvan kemoterapinin (vajinal brakiterapi ile veya olmadan) sağkalımı iyileştirebileceğini öne sürerken, diğer raporlar sadece vajinal brakiterapi ile iyi sonuçlar göstermiştir. Bu nedenle, orta risk kategorisinde gruplandırılmış kanserler daha fazla prospektif veri bulunana kadar adjuvan tedavi vaka bazında tartışılmalıdır. Ancak genellikle poliple sınırlı veya miyometriyal invazyon olmayan p53abn karsinomlar için adjuvan tedavi genellikle önerilmez (86).

Randomize çalışmalar, pelvik radyoterapinin, cerrahi sonrası ek tedavi almamasına kıyasla, lokal-bölgesel (vajinal ve/veya pelvik) nüksü önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, pelvik radyoterapi, erken evre hastalıkta uzak

metastaz oranında azalmaya veya genel sağkalımda iyileşmeye yol açmaz. Ayrıca, pelvik radyoterapi ile tedavi edilen hastalar, başta gastrointestinal olmak üzere toksisite riski altındadır (23).

Yüksek-orta risk grubu ESGO, ESTRO, ESP tarafından evre IA endometrioid karsinomlar sadece substantial LVSI varsa bu gruba dahil edilmiştir. Bu yüksek-orta risk grubu aynı zamanda substantial LVSI'li evre IB düşük gradeli endometrioid ve LVSI'den bağımsız olarak evre IB yüksek gradeli endometrioid karsinomları ve evre II endometrioid karsinomları da içerir. Bu yeni sınıflandırılan grupta (negatif nodlarla bile) yüksek nüks riski göz önüne alındığında, vajinal nüksü azaltmak için adjuvan brakiterapi önerilebilir. Substantial LVSI ve evre II durumunda, pelvik ve para-aortik nodal nüks riskini azalttığı gösterildiğinden EBRT düşünülebilir (86).

Yapılan çalışmalarda çoğunlukla bölgesel nüksler (%75) vajinada olmaktadır, özellikle de vajinal cuffta meydana gelir. PORTEC-1 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) çalışmasının kontrol kolunda, izole vajinal nüks nedeniyle pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapi ile tedavi edilen hastalarda %89 tam remisyon görülmüştür. Bu hastaların üçüncü yılında sağ kalım oranı %73 iken bu oran beşinci yılda %65'e düşmüştür. Ancak pelvik veya uzak nüks görülen hastaların prognozu kötü seyretmiştir. PORTEC-1 çalışmasının üçüncü yılında pelvik nüks olanlarda %14 hastaliksız sağ kalım görülürken, uzak nüks olan hastalarda hastaliksız sağ kalım oranı %8'dir. Bu sonuçlara dayanarak, evre I endometrium kanserinde adjuvan tedavi için hala bir endikasyon olup olmadığı tartışmalıdır. Bununla birlikte, hem PORTEC-1 hem de Jinekolojik Onkoloji Grubu-99 (GOG-99) çalışmalarında, hastaların yaklaşık %30'unun ek tedavi almadıklarında daha yüksek nüks riski altında olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar nispeten daha yaşlı, yüksek gradeli, daha derin invazyonu olan ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastalardı. Bu yüksek-orta risk grubunun; pelvik radyoterapiden önemli fayda sağladığı gösterilmiştir. 5 yıllık pelvik nüks riski %23'ten %5'e düşürülmüştür. PORTEC-1 çalışmasının uzun vadeli sonuçlarının bir analizinde, yüksek-orta risk faktörlerine sahip hastalarda, yalnızca cerrahi ile lokal nüks riskinin yaklaşık %20 olduğu ve bu riskin adjuvan pelvik radyoterapi ile %5'e düştüğü bulunmuştur. PORTEC-1 ve GOG-99 çalışmalarının sonuçları, adjuvan radyoterapi kullanımında önemli bir azalmaya yol açarak düşük ve

orta riskli endometrial kanserli kadınlarda radyoterapiye bağlı morbidite riskini önlemiştir (23).

Bölgesel nükslerin büyük çoğunluğu vajinada yer aldığından, yüksek orta riskli endometrial kanserli kadınlarda adjuvan vajinal brakiterapinin vajinal nüksleri azaltmada pelvik radyoterapi kadar etkili olup olmayacağını belirlemek için PORTEC-2 çalışması başlatılmıştır. PORTEC-2 çalışmasının 5 yıllık sonuçları, her iki tedavi kolunda eşit derecede düşük vajinal nüks oranları (vajinal brakiterapi için %1,8 ve pelvik radyoterapi için %1,6) göstermiştir. Hastalısız ve genel sağkalım açısından kollar arasında fark bulunmamıştır. Brakiterapi alan hastalarda tedaviye bağlı toksisite oranlarının daha düşük ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Brakiterapi alan kadınların yaşam kalitesi puanları, aynı yaştaki normal popülasyonunkinden farklı değildir. Brakiterapinin, brakiterapi tedavisi ile pelvik radyoterapi kombinasyonu karşılaştırıldığı bir İsveç çalışmasında benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, adjuvan vajinal brakiterapi, yüksek-orta riskli endometrial kanserli vakalarda önemli morbidite olmadan tedavi standartı haline gelmiştir (23).

PORTEC-3 çalışmasında da kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun, tek başına radyoterapiye kıyasla sırasıyla daha iyi nüksüz ve genel sağkalım sonuçları sağladığı görülmüştür. PORTEC-3 çalışmasında MMRd karsinomları için kemoterapinin hiçbir yararı olmadığını gösterilmiştir. Özetle yüksek-orta riskli endometrial kanserde, lokal kontrolü en üst düzeye çıkarmak için, yalnızca hafif yan etkilerinin olup yaşam kalitesini etkilemediği için adjuvan vajinal brakiterapi önerilir (86, 23).

Yüksek riskli karsinomlar ESGO-ESTRO-ESP klavuzlarında artık rezidüel hastalığı olmayan evre III-IVA endometrioid endometrial karsinom, evre I-IVA endometrioid endometrial karsinom; p53abn veya myometriyal invazyonlu, rezidüel hastalığı olmayan ve evre I-IVA non-endometrioid rezidüel hastalığı olmayan karsinomerler olarak sınıflandırılmışlardır. MMRd ve NSMP kanserleri, rezidüel hastalığı olmayan evre III-IVA ise yüksek risk kategorisine dahil edilir, p53abn kanserler endometrioid, seröz, undiferansiye ve berrak hücreli histolojik tipte olabilir, ancak hepsi tutarlı bir şekilde kötü bir prognoz gösterir ve bu nedenle yüksek riskli olarak

kabul edilmişlerdir. Endometrioid kanserler için yapılan çalışmalarda evre III MMRd ve NSMP kanserler ve evre I-III p53abn kanserler de bu grupta yer alırlar. PORTEC-3 çalışmasında evre I-III p53abn kanserler için kombine tedavi sonrasında hayatta kalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (86).

Tarihsel olarak, pelvik radyoterapi, yüksek riskli endometrial kanserli kadınlarda pelvik nüks riskini azaltmak için standart adjuvan tedavi olmuştur. Birden fazla randomize çalışma, kemoterapinin metastatik hastalık riskini azaltarak sağ kalımı iyileştirebileceğini varsaymıştır. Başlangıçta, çalışmalar tek başına adjuvan pelvik radyoterapi ile tek başına kemoterapinin karşılaştırmasına odaklandı. Yüksek riskli endometrial kanser için, son zamanlardaki büyük randomize çalışmalar, özellikle risk faktörleri olan evre I-II endometrial kanserde pelvik radyoterapinin kullanımını desteklemektedir. Yüksek riskli hasta popülasyonunun heterojenliği nedeniyle adjuvan tedavi stratejileri değişken olmuştur (23).

PORTEC-3 çalışmasının 5 yıllık takip sonrası güncellenmiş sonuçları yayımlanmıştır. Kombine kemoterapi ve radyoterapiyi (radyoterapi sırasında 2 kür sisplatin ve ardından 4 kür karboplatin-paklitaksel) tek başına radyoterapiyle karşılaştıran bu çalışmada, 5 yılda istatistiksel olarak anlamlı %5 genel sağkalım yararı görülmüştür. En büyük genel sağkalım farkı, evreden bağımsız olarak evre III karsinomlarda ve seröz karsinomlarda görülmüştür. GOG-258 çalışması, PORTEC-3'te kullanılan aynı kemoterapi-radyoterapi programını 6 kür tek başına karboplatin-paklitaksel kemoterapisi ile karşılaştırmış, benzer nüksüz ve genel sağkalım oranları bulmuştur. Ancak tek başına kemoterapi kolunda yüksek oranda pelvik ve paraaortik lenf nodunda nüks tespit edilmiştir. Bu nedenle, evre III-IV hastalık için GOG-258 sonuçlarına göre tek başına kemoterapi alternatif bir seçenektir (86, 23).

İleri evre ve metastatik olan Evre III ve IV endometrium kanserinde (karsinosarkom dahil), maksimal sitoredüksiyon kabul edilebilir bir tedavidir. Ancak makroskopik tam rezeksiyon mümkün ise yapılmalıdır. Ameliyat multidisipliner gelişmiş bir merkezde yapılmalıdır. Tam rezeksiyon mümkünse şüpheli büyümüş lenf nodları çıkarılmalıdır. Kanıt bulunmadığından, pelvik ve para-aortik şüpheli olmayanlara lenfadenektomi önerilmemektedir. Primer cerrahi uygulanabilir ancak

cerrahi için uygun değilse öncelikle sistemik tedavi verilip kemoterapiye anlamlı bir yanıt olması durumunda cerrahi düşünülebilir (86, 94).

Rezeke edilemeyen lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan ve multifokal uzak metastazı olmayan hastalarda tedavi seçenekleri, radyoterapi veya neoadjuvan kemoterapinin cevabına bağlı olarak cerrahi içerir. Radyoterapi, pelvise EBRT'yi ve ardından brakiterapiyi içerir. Radyasyonun etkisini arttırmak için eş zamanlı kemoterapi düşünülebilir. Ameliyattan sonra kalan pelvik veya paraaortik lenf nodları, kemoterapi ve EBRT kombinasyonu veya tek başına kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Adjuvan kemoterapi, lenf nodu tutulumu olan hastalarda uzak metastaz riskini azaltır. Ameliyat sonrası rezidüel pelvik hastalığı olan hastalarda hem lokal hem de uzak nüks riski yüksektir. Radyoterapi uzun süreli lokal kontrol sağlayabilirken kemoterapi uzak metastaz riskini azaltır (86).

2.10. Endometrium Kanseriinde Rekürrens

Tedavi sonrasında, evre I-II endometrial kanserli olgularda rekürrens riski yaklaşık %15'dir. Daha ileri evrelerde başvuran hastalarda ise bu oran artmaktadır. Nüks olgularının yaklaşık yarısı lokal (vajen/ pelvis) nüks iken, vakaların %30'unda sistemik nüks, geri kalanlarda ise hem lokal hem de sistemik nüks görülmektedir. Rekürrenslerin %30-40'ı ilk yıl içinde saptanırken, nüks olgularının %75'i tedavi bitiminden sonraki ilk 3 yıl içinde saptanırlar. Nüks eden hastalarda medyan sağ kalım kısadır ve ortalama 12 ile 15 ay arasında ölçülmüştür (32, 21).

Endometrium kanserli hastalardaki rekürrenslerin çoğu semptomatiktir. Pelvik rekürrens olan olguların temel yakınması vajinal kanamadır. Vajinal kanama dışında pelvik ağrı, iştah ve kilo kaybı, bacaklarda şişme, barsak alışkanlıklarda değişme gibi şikâyetler de görülebilir. Bu tarz şikâyetleri olan hastalarda rekürrens olasılığı göz önüne alınmalı ve fizik muayene ile görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Fizik muayene, ek görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile nüks tanısı koyulduktan sonra temel olarak lokal ve sistemik rekürrens ayrımı yapılmalıdır. Çünkü tedavi yaklaşımları birbirinden çok farklıdır.

2.11. Endometrium Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

Anamnez ve fizik muayene endometrium kanserli hastaların takibinde en etkin metot olarak kabul edilir. Tek başına anamnez ve fizik muayene ile %35-68 arasında değişen yüksek bir oranda nüks saptanabilir. Semptomu olan hastalarda detaylı bir fizik muayene sonrası bu oran %80'leri geçmektedir. Yapılan her takipte kapsamlı bir spekulum incelemesi, pelvik ve rektovajinal değerlendirmeyi içeren detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır (95, 99).

Sağ kalım hastalık evresi ile yakından ilişkilidir. Lokal hastalığın 5 yılda %95'in üzerinde sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüm aşamalar birlikte ele alındığında, genel 5 yıllık sağkalım %80 civarındadır. Endometrium kanserinin en sık görülen jinekolojik malignite olması ve çoğu hastanın erken evre hastalıkla başvurduğu düşünüldüğünde tedavi sonrası takip edilecek hasta sayısı oldukça fazladır. Birçok çalışma nükslerin çoğunun primer tedaviden sonraki 3 yıl içinde meydana geldiğini göstermiştir. NCCN ilk 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir, ardından her 6 ayda veya yılda bir fizik muayene yapılmasını önermektedir. Genel olarak amaç nükslerin erken teşhisi ile hayatta kalanların yaşam kalitelerini iyileştirmek; sosyal, ailevi ve çalışma yaşamlarını yeniden kazanmalarına yardımcı olmaktır (95, 97, 98, 99).

Lynch sendromu açısından riskli olan grup belirlenip; hastalar genetik danışmanlık için yönlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Popülasyonu, Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

1 Ocak 2019 – 30 Mart 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda histerektomi ameliyatı olup patoloji sonucu endometrium kanseri ile uyumlu olan hastalar çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam formunu imzalayan hastalardan NCCN Lynch sendromu test kriterlerini taşıyanlar doğrudan Tıbbi Genetik Polikliniği'ne genetik değerlendirme ve uygun test seçilimi için yönlendirildiler.

Bu kriterleri taşımayan hastalar ise aşağıdaki gibi üç grupta değerlendirildi.

1. Histerektomi materyalinden daha önce rutin tanı kapsamında Tıbbi Patoloji tarafından Mismatch Repair (MMR) proteinlerinin değerlendirilmesine yönelik yapılan immunohistokimyasal (IHC) inceleme sonucu Lynch sendromu ile uyumlu olan hastalar genetik değerlendirme için doğrudan Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi.
2. Histerektomi materyalinden daha önce rutin tanı kapsamında Tıbbi Patoloji tarafından MMR proteinlerinin değerlendirilmesine yönelik yapılan IHC incelemesi sonucunda MLH1/PMS2 kaybı saptanıp, *MLH1* hipermetilasyonu bakılmamış olanların çalışma kapsamında arşiv materyalinden *MLH1* hipermetilasyon analizi yapıldı. Sonucu negatif çıkan hastalar Lynch sendromu açısından değerlendirilmesi için Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi.
3. Histerektomi materyalinden daha önce rutin tanı kapsamında Tıbbi Patoloji tarafından MMR proteinlerinin değerlendirilmesine yönelik IHC incelemesi yapılmayan hastalarda ise çalışma kapsamında arşiv materyalinden öncelikle IHC ve gerek görülmesi halinde *MLH1* hipermetilasyonu incelemesi yapıldı. Bu incelemelerin sonucunda

Lynch sendromu ile uyumlu olan hastalar genetik değerlendirme için Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi.

3.2. Klinik, Patolojik ve Genetik Veriler

3.2.1. Klinik Örneklem

1 Ocak 2019 ile 30 Mart 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde endometrium kanseri nedeni ile opere olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Patolojik İncelemeler

1 Ocak 2019– 30 Mart 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na opere edilmiş ve endometrium kanseri tanısı alan hastaların endometrium tümörlerine ait preparatlar arşivden çıkartıldı. DNA hatalı eşleşme proteinlerine bakılmamış olanlarda yeniden immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Tanı konfirmasyonunun ardından formalin fikse parafine gömülü bloklardan adezivli özel lam üzerine 4 mikron kalınlığında kesitler alınıp ve Leica Bond max Autostainer cihazında DNA hatalı eşleşme tamir protein antikoları ile MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 immünohistokimyasal inceleme yapıldı ve ekspresyon kaybına bakıldı. Bu çalışma hastanın patolojik incelemesi sırasında yapıldı ise var olan preparatlar üzerinden, yapılmadı ise yeni immünohistokimyasal inceleme yapılmış preparatlar üzerinden ekspresyon kayıpları uluslararası rehberine göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre 4 tane anormal paternden bahsedilmektedir:

- a- MLH1 ve PMS2 kaybı (hasarlı MLH1'e bağlı)
- b- MSH2 ve MSH6 kaybı (hasarlı MSH2'ye bağlı)
- c- İzole MSH6 kaybı (hasarlı MSH6'ya bağlı)
- d- İzole PMS2 kaybı (hasarlı PMS2'ye bağlı)

Bu değerlendirme sonucunda hasarlı MLH1 kaybı olan vakalar *MLH1* hipermetilasyon analizi için moleküler patolojik incelemeye tabi tutuldu. Daha önce

seçilen formalinde fikse parafine gömülü tümör örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı ve izole edilen DNA'lar *MLH1* promotor hipermetilasyonu için real time PCR cihazında metilasyon analizi yapıldı. İlgili alt yapı Patoloji Anabilim Dalında mevcut idi. Bu incelemeler sonucunda *MLH1* promotor hipermetilasyonu olmayan *MLH1* hasarlı, *MSH2* hasarlı, *MSH6* hasarlı ve *PMS2* hasarlı vakalar genetik değerlendirmeye gönderildi.

3.2.3. Genetik Değerlendirilme

Lynch sendromu şüphesi taşıyan bireyler Tıbbi Genetik polikliniğine yönlendirildi. Hastaların 3 kuşak pedigrî analizleri yapıldı ve hastalar uygun genetik test açısından rutin tanı kapsamında yönlendirildiler. Hacettepe Üniversitesinde genetik tanı kapsamında Lynch sendromuna yönelik testler dış merkezle anlaşmalı olarak tamamlanmaktadır. Araştırma kapsamında herhangi bir genetik test yapılmamıştır. Test öncesi, test sonuçlarının olası etkileri hakkında bireylere detaylı danışmanlık verilmiştir. Test sonuçları çıktığında ise bireylere ayrıntılı genetik danışmanlık verilmiş olup, ailede risk altındaki bireyler belirlenmiş ve bununla ilgili bilgi verilmiştir. Sonucu Lynch sendromu ile uyumlu kişiler artmış kanser riskleri (örn: kolorektal kanserler) açısından güncel rehberlere göre düzenli takiplerinin yapılabilmesi için ilgili bölümlere konsülte edilmişlerdir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler bilgisayar sistemine girilecek ve istatistiksel olarak değerlendirilecektir. IBM SPSS Statistics 22.0 ile araştırma verilerinin analizi yapılacaktır. Elde edilecek verilerin (hastaya ait demografik veriler, cerrahi hikayesi ve uygulanan tedavi modaliteleri) çokluğundan dolayı çok değişkenli istatistiksel analizler (Kruskal-Wallis, Rank-Sum, Fisher's gibi) yapılacaktır.

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: 2021/14-31) (Ek 1).

4. BULGULAR

1 Ocak 2019 ile 30 Mart 2021 tarihleri arasında endometrium kanseri nedeni ile opere edilen 174 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışma grubunu oluşturanların yaş ortalaması $59,8 \pm 10,6$ olarak hesaplanmıştır. 174 hastanın BMI median değeri 30,2 (min:19,5-max:54,1) olarak bulundu. 28 (%16,1) hasta premenapozal iken 146 (%83,9) hasta postmenapozal idi. Bakılan hastalardan 131'inde (%75,3) ek hastalık vardı; bunlardan 57 (%43,5) hasta diabetes mellitus tanılıydı. 43(%24,7) hastada ise ek hastalık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Demografik Verileri

Özellik	Sonuç
<i>Tanı Yaşı</i>	59,8 (SD $\pm 10,6$)
<i>BMI (kg/m²)</i>	30,2 (min 19,0 – max 54,1)
<i>Ek Hastalık (Sayı, %)</i>	
Var	131 (75,3)
Yok	43 (24,7)
<i>Menapozal durum (Sayı, %)</i>	
Premenapozal	28 (16,1)
Postmenapozal	146 (83,9)

Cerrahi olarak 61(%35,05) hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi (TAH+BSO), 88 (%50,57) hastaya debulking, 5 (%2,87) hastaya vajinal histerektomi yapıldı. 20 (%11,49) hastada total laparoskopik histerektomi (TLH) yapıldı. Toplamda 25(%14,4) hastada pelvik lenf nodu diseksiyonu, 72(%41,4) hastada pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Debulking yapılan hastalardan 18 hastaya pelvik, 70 hastada ise pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Vajinal histerektomi yapılan 4 hastaya laparoskopik pelvik lenf nodu diseksiyonu eklendi. TLH yapılan 3 hastada pelvik, 2 hastada da pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Yapılan Operasyon (Sayı, %)	
TAH+BSO	61 (35,0)
Debulking	88 (50,5)
Vajinal	5 (2,9)
TLH	20 (11,4)
Lenf Nodu Diseksiyonu (Sayı, %)	
Pelvik	25 (14,4)
Pelvik+Paraaortik	72 (41,4)
LN Yapılmamış	77 (44,3)
Histopatoloji (Sayı, %)	
Endometrioid	141 (81,0)
Mikst	5 (2,9)
Seröz	14 (8)
Karsinom	5 (2,9)
Müsinöz	2 (1,1)
Şeffaf	3 (1,7)
Dediferansiye	4 (2,3)
Grade (Sayı, %)	
Grade 1	89 (51,1)
Grade 2	31 (17,8)
Grade 3	51 (29,3)
Evre (Sayı, %)	
Evre 1A	95 (54,6)
Evre 1B	24 (13,8)
Evre 2	20 (11,5)
Evre 3A	2 (1,1)
Evre 3B	4 (2,3)
Evre 3C1	7 (4,0)
Evre 3C2	6 (3,4)
Evre 4A	2 (1,1)
Evre 4B	14 (8,0)
Tümör Çapı (cm)	3,60 (min:0.1– max:12)

Nihai patoloji sonuçlarında 141(%81) hastada endometrioid adenokarsinom, bu hastaların da 16 tanesinin müsinöz komponenti vardı. 5(%2,9) hastada mikst tip, 5(%2,9) hastada karsinom, 14 (%8) hastada seröz tip, 2(%1,1) hastada müsinöz, 3(%1,7) hastada şeffaf ve 4 (%2,3) hastada dediferansiye tip saptanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu erken evrede izlendi ve 95 (%54,6) hasta evre 1A olarak tespit edildi. Grade 1 olan 89(%51,1), grade 2 olan 31(%17,8) ve grade 3 olan 51(%29,3) hasta bulunmuştur. Tümör çapı median değeri 3,6 cm (min:0-max:12) olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).

Toplamda 61 (%35,1) hastada MMR kaybı tespit edildi. 112 (%64,4) hastada kayıp izlenmedi (Tablo 7). 1 hastanın operasyon öncesinde LS tanısı mevcuttu ve patolojik olarak detaylı incelenmesini kabul etmedi. Kayıp olan 61 hastanın patolojik sonuçlarına baktığımızda 56 hastada endometrioid adenokarsinom, 2 hastada mikst, 3 hasta ise dediferansiye tip olarak bulundu (Tablo 6). Kayıp olan hastaların yaş ortalaması 59,5 ($\pm 10,7$), kayıp olmayan hastalarda yaş ortalaması 60,1 ($\pm 10,4$) olarak tespit edildi.

Tablo 6. MMR Kaybı ve Histolojik Tip Arasındaki İlişkisi

Histolojik Tip	MMR Kaybı	
	VAR	YOK
Endometrioid	56	84
Mikst	2	3
Karsinom	0	5
Müsinöz	0	2
Seröz	0	14
Şeffaf	0	3
Dediferansiye	3	1

MMR kaybı olanlarda; MSH6 kaybı olan 12 hasta vardı. Bunlardan 9 hastada MSH2 kaybı da mevcuttu (Tablo 7). MSH2/MSH6 da kayıp tespit edilen hastaların genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Bu grupta kayıp olan 1 hastaya genetik danışmanlık verildi. 10 hastaya genetik danışmanlık önerildi. 1 hasta ise danışmanlık almayı kabul etmedi. Genetik danışmanlık verilen hastanın yapılan ileri tetkikler sonucunda Lynch sendromu sonucu patolojik olarak geldi. Danışmanlık önerilen 10 hastadan 2 hastanın daha öncesinde patolojik Lynch sendromu tanısı mevcuttu. 2 hastanın sonucu önemi belirsiz, 2 hastanın sonucu ise non-patojenik olarak geldi. 4 hasta ise genetik taramayı kabul etmedi.

PMS2 kaybı olan 51 (%29,3) hasta izlendi; bu hastalardan 42'sinde MLH1 kaybı da vardı ve MLH1 metilasyon testi bakıldı. MLH1 metilasyonu bakılan hastalardan 3 tanesinde metilasyon saptanmamıştır, 37 hastada ise metilasyon izlendi. 2 hastanın sonucu ise yetersiz olarak geldi (Tablo 7). MLH1 metilasyonu saptanmamış 3 hastaya genetik danışmanlık önerildi. Bu hastalardan 1 tanesinin sonucu non-patojenik Lynch sendromu olarak geldi. Diğer iki hasta ise Lynch sendromu açısından ileri tetkik yaptırmadı. MLH1 metilasyonu saptanan 37 hastadan 5 tanesine

ulaşılamadı, ulaşılabilen 28 hastanın genetik açıdan değerlendirilmesine gerek yoktu. Diğer 4 hasta 50 yaş altında olması nedeniyle genetiğe yönlendirildi. Bu hastalardan 2'sinin sonucu önemi belirsiz, bir hastanın sonucu ise non-patojenik olarak geldi. Genetik danışmanlık verilen 1 hasta ise Lynch sendromu açısından ileri araştırılma yapılmasını kabul etmedi. MLH1 metilasyon sonucu yetersiz gelen 2 hastadan bir tanesine ulaşılamadı. Diğer hastaya ise genetik danışmanlık verildi ancak hasta Lynch sendromu bakılmasını kabul etmedi. Bu koldaki hastalarda patolojik varyant tespit edilmedi. Toplamda 4 hastada non patojenik grup, 2 hastada da önemi belirsiz olarak geldi.

174 hastanın 143'üne p53 bakıldı. 20 (%11,5) hastada p53 mutant tip gelirken, 123 (%70,7) hastada p53 wild tip tespit edildi. p53 mutant olanlardan 1 tanesinde aynı zamanda MMR kaybı da mevcuttu. Mutant grupta patoloji sonuçlarına baktığımızda 1 hastada endometrioid adenokarsinom, 19 hastada non-endometrioid olarak geldi. Wild tip olan 123 hastanın ise 51 tanesinde MMR kaybı tespit edildi. Wild grupta 115 hasta endometrioid adenokarsinom patolojik alt grubun büyük bir kısmını oluşturdu. p53 bakılmamış olan 9 hastada da MMR kaybı mevcuttu.

Tablo 7. MMR Bakılan Hastaların Klinikopatolojik ve Moleküler Özellikleri

MMR Kaybı Olan Hastalar	Sonuç
MMR Kaybı (Sayı, %)	
Var	61 (35,1)
Yok	112 (64,4)
Yaş Ortalaması (SD)	
MMR Kayıp Olanlar	59,5(±10,7)
MMR Kayıp Olmayanlar	60,1 (±10,4)
MMR Proteinleri (Sayı)	
MSH2 Kaybı Olan	9
MSH6 Kaybı Olan	12
PMS2 Kaybı Olan	51
MLH1 Kaybı Olan	42
MLH1 Metilasyonu (Sayı, %)	
MLH1 Metilasyonu Saptanmamış	3 (7,1)
MLH1 Metilasyonu Saptanmış	37 (88)
MLH1 Mertilasyonu Yetersiz	2 (4,7)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan neoadjuvan tedavi alan olmadı. Hastalardan 6'sının exitus olmuş ve 1 hastanın ise bilgilerine ulaşılamadı. 80(%46) hastaya izlem önerilirken, 17 (%9,8) hasta KT, 24 (%13,8) hasta KT+RT, 46 (%26,4) hasta ise RT

almıştır. RT alan hastaların 27'si (%15,5) brakiterapi, 21'i (%12,1) EBRT, 21(%12,1) hasta EBRT+brakiterapi aldı. Aşağıdaki tabloda hastalığın evresi ve tedavi yöntemi arasında ilişki gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Farklı Evrelerde Verilen Adjuvan Tedavi Yöntemleri

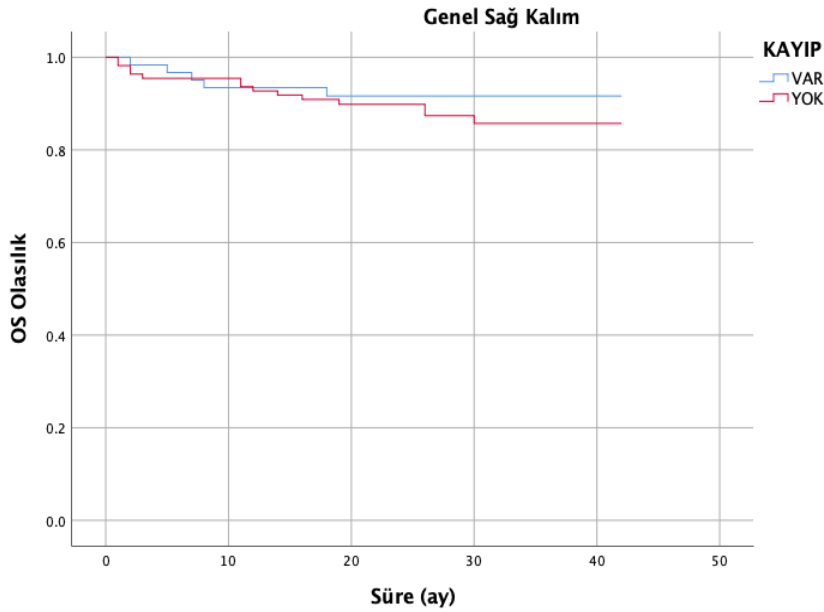
Evre	KT (n=17)	KT+RT (n=24)	RT (n=46)	Takip (n=80)
1A	2	5	10	77
1B	0	1	20	2
2	0	4	15	0
3A	0	2	0	0
3B	3	1	0	0
3C1	1	6	0	0
3C2	0	4	1	0
4A	2	0	0	0
4B	9	1	0	1

MMR'de kayıp olup olmamasının tedavinin üzerindeki etkisini belirlemek için hastanın yaşı, tümörün evresi ve derecesinin de dahil edildiği bir model ile Cox regresyon analizi yapıldı. Dahil edilen değişkenler arasında etkileşim incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan bağımsız bir değişken izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. MMR Kaybı Olanlarda Adjuvan Tedavinin Genel Sağ Kalıma Etkisi

Parametre	HR*	95% CI*	P
Yaş	1.033	0.986-1.083	.173
Grade			
Grade 1	Referans	1	1
Grade 2	0.052	0.001-1.182	.104
Grade 3	0.230	0.012-4.400	.329
MMR*Kayıp			
Var	Referans	1	1
Yok	1.181	0.225-6.184	.844
Evre			
1-2	Referans	1	1
3-4	0.600	0.031-11.552	.735
Tedavi			
İzlem	Referans	1	1
Kemoterapi	0.001	0.000-4.310	.946
Kemoradyoterapi	5.470	0.279-107.299	.263
Radyoterapi	0.136	0.015-1.54	.078

Çalışmamızda toplam hasta grubunda takip süresi median değeri 30 ay (min:28-max:32)(Log Rank p=0,71) olarak bulunmuştur. MMR kaybı olanlarda genel sağ kalım ortalama değeri $39\pm 1,2$ ay olarak hesaplanmıştır, MMR kayıp olmayan grupta genel sağ kalım süresi 38 ± 1 ay bulunmuş olup anlamlı değildir (Log Rank p=0.39). Hastalısız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde MMR kayıp olan grupta $37\pm 1,4$ ay, kayıp olmayan grupta $39\pm 0,8$ ay hesaplanmıştır ve anlamlı değildir (Log Rank p=0,68).



Şekil 7. MMR Kayıp Olan ve Olmayan Grupta Genel Sağ Kalım Süreleri

Çalışmaya dahil edilen 174 hastadan 18'inde (%10,3) nüks tespit edildi. Bu hastalardan 12 tanesi endometrioid adenokarsinom, 2'si karsinom, 4 hasta ise seröz endometrium ca tipinde idi. Nüks olan 7(%4) hastada MMR kaybı tespit edildi ve bunların hepsi endometrioid adenokarsinom patolojisindeydi. 7 (%4) hastada vajen cuff, 3'ü (%1,7) pelvik, 1'i (%0,6) paraaortik lenf nodlarında, 3'ü (%1,7) peritonda diğer 4 hastada akciğer, kemik, transvers kolon ve incebarsakta nüks izlendi.

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, tüm Dünya genelinde serviks kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1,2). Türkiye'deki güncel verilere göre meme, tiroid, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra beşinci sıklıkta görülür. Ülkemizde yıllık yeni tanı alan hastaların sayısı 5918 iken hastalıkların katedilenlerin sayısı 1589 olarak bildirilmiştir (3). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre tüm yaş aralığında uterus corpus kanserleri %5,6 ile beşinci. Sırada yer alırken; 50-69 yaş aralığında bu oran %8,1'lere kadar artış göstermektedir (10).

Endometrium kanserleri için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Endojen ya da egzojen kaynaklı karşılanmamış östrojen en önemli etkidir. Bunlara erken menarş, geç menopoz, tamoksifen tedavisi, nulliparite, infertilite, östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör) ve polikistik over sendromu örnek gösterilebilir. Ayrıca artan yaş, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus da risk faktörleri arasındadır (5).

Endometrium kanseri sınıflamasına bakıldığında 1983'te Bokhman tarafından önerilen klinik ve endokrin özelliklere dayanan klasifikasyon endometrium kanserini tip1 ve tip 2 olarak ayırmıştır (15). Tip 1 tümörler östrojen bağımlı olup büyük çoğunluğu oluşturmaktadır (%80-90). Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) olan premalign bir lezyon zemininde gelişirler. Tip 2 tümörler ise vakaların sadece %10 ile %20'sini oluşturmaktadır. Tip 1 tümörlere göre daha yüksek gradeli ve klinik olarak daha agresif olan tümörler genellikle atrofik endometriumdan kaynaklanarak östrejenden bağımsız olarak gelişir.

WHO tarafından endometrial karsinomlar histolojik tipler göz önünde bulundurularak sınıflandırılmıştır. Bunlar; endometrioid adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom, mikst hücreli adenokarsinom, küçük hücreli adenokarsinom, transisyonel hücreli karsinom, undiferansiye karsinom, metastatik karsinomlar ve diğer tiplerdir.

Mevcut histolojik sınıflandırmada farklı merkezler arasında değişken sonuçların olması, tanısal test yöntemlerini geliştirmek ve hedefe yönelik kişiye özel

tedaviler amaçlanarak 2013 yılında Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından endometrial kanserlerde yeni bir çalışma başlatılmıştır. Yapılan çalışmada, tam ekzon dizi analizi, transkriptom dizi analizi, genomik kopya sayısı analizi, protein dizisi analizi, mikro uydu stabilite testi ve metilasyon profili çıkararak farklı klinik, patolojik ve moleküler özelliklere sahip dört endometrial kanser kategorisi tanımlanmıştır (17, 44, 67).

Bu dört gruptan ilki; DNA polimeraz epsilonun (POLE) ekzonükleaz alanındaki patojenik varyantlarla karakterize olan ve ultramutasyona uğramış endometrial kanserlerdir. Tüm endometrial kanserlerin %8-10'unu oluşturmaktadır. Yüksek gradeli histoloji, şiddetli nükleer atipi ya da p53 mutasyonu içerseler de prognoz olarak çok iyi seyretmektedirler. Çoğunluk erken evrede tanı alır ve genç yaştaki hastalarda görülmektedir (22, 23, 67).

MSI grubu endometrial kanserlerin %25-30 kadarını oluşturur. MMR proteinlerinin (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*) nükleer ekspresyon kaybı mevcuttur. Hipermutasyon içerir. Büyük bir kısmı *MLH1*'deki epigenetik değişikliğe bağlıdır. %10 Lynch Sendromu ile ilişkilidir. Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrial kanser riski spesifik mutasyona bağlıdır; *MLH1* ve *MSH2* için %25 ile %60, *MSH6* için %16 ile %26 ve *PMS2* için %15 risk tespit edilmiştir. Mikrosatellit instabilitesi sadece LS'na ait bir özellik olmayıp sporodik endometrial tümörlerde de görülebilmektedir. MMR protein eksikliğini göstermek için immünohistokimya (IHC) ve mikrosatellit instabilitesi (MSI) için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır (67, 102).

Kopya sayısı düşük grup (copy number low) stabil mikro uydu olarak adlandırılır ve düşük gradeli endometrioid tümörlerin yarısından fazlasını içerir. Genel prognozu orta düzeydedir. Spesifik moleküler belirteçlerin yokluğuna bağlı non spesifik moleküler profile (NSMP) olarak da adlandırılır. Diğer TCGA gruplarına kıyasla daha heterojen bir biyolojik davranışın eşlik ettiği görülmektedir. Kopya sayısı düşük olan p53 wild tipteki endometrial kanserlerde artmış progesteron reseptörü ekspresyonu görülür ve bu da progestin tedavisine iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir (32, 44).

Dördüncü grubumuz ise kopya sayısı yüksek (copy number high) p53abn olan ve tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %26'sını oluşturan gruptur. Hemen hemen tüm seröz karsinom (%97,7) ve mikst tip karsinomların (%75) çoğunluğu copy number high alt grubuna aittir. Düşük mutasyon sıklığı görülür ve prognozu en kötü seyreden gruptur (32, 44).

Timmerman S. ve arkadaşlarının Nisan 2020 de yaptığı çalışmada; Mart 2017 ve Nisan 2019 tarihleri arasında endometriyum tanısı alan 108 hastaya immünohistokimyasal ve moleküler analiz yapılmıştır. Yapılan çalışmada p53 ve MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) proteinler araştırılmıştır. Tüm hastalara POLE mutasyonu da bakılmıştır. Sonuç olarak bakılan 108 hasta FIGO evrelemesine göre sınıflandırılmıştır. Bunlardan 54 hasta evre 1A, 22 hasta evre 1B ,8 hasta evre 2, 18 hasta evre 3, 6 hasta ise evre 4 olarak sınıflandırılmıştır. MMR kaybı olan 33 hasta tespit edilmiş. Bunlardan 26'sında MLH1 metilasyonu saptanmıştır. 7 hastada ise MLH1 metilasyonu saptanmamıştır ve bu 7 hasta LS araştırılması için genetik analize yönlendirilmiş. 7 (%6) hastada POLE mutasyonu izlenmiş. 4 (%4) hastada ise kombine mutasyonlar izlenmiştir (POLE+MMR veya POLE+p53). Bu çalışmada gösterildiği üzere gelecekteki araştırmalar moleküler belirteçlerin prognostik önemini vurgulamaktadır (105).

Kommoss S. ve arkadaşlarının Mayıs 2018 yılında yaptıkları çalışmaya; 2003 ile 2013 yılları arasında endometriyum kanseri tanılı 452 hasta dahil etmişlerdir. Sonuçlar klinik, patolojik ve moleküler özellikler açısından değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 65 olarak hesaplanmış ve çalışma grubundaki hastaların %87,8'inin patoloji sonucu endometrioid adenokarsinom olarak gelmiş. Grade dağılımına bakacak olursak 282 (%62,4) hasta grade 1, 75(%16,6) hastada grade 2 ve 95 (%21) hastada grade 3 olarak gelmiş. 276 (%61,1) hastada evre 1A, 89 (%19,7) hastada evre 1B, 26 (%5,8) hastada evre 2, 61 (%13,5) hastada de evre 3-4 bulmuşlar. Bu hastaların hepsi moleküler olarak sınıflandırılmış; 127 (%28,1) hastada MMR kaybı, 42 (%9,3) hastada POLE mutasyonu, 55 (%12,2) hasta p53 mutant ve 228 (%50,4) hasta p53 wild tip olarak tespit edilmiş. Yapılan istatistiksel analizde tüm parametreler incelenerek moleküler sınıflamanın progresyonsuz sağ kalım (p=0,001)

ve hastalığa özgü sağ kalım ($p=0,03$) ile ilişkileri değerlendirilmiş. Overall survival ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir ($p=0,11$) (102).

Tarafımızca yapılan çalışmaya 174 hasta dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturanların yaş ortalaması 59,8 (SD: $\pm 10,6$) olarak hesaplandı. Nihai patoloji sonuçlarında 141 (%81) hastada endometrioid adenokarsinom tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğu erken evrede izlendi ve 95 (%54,6) hasta evre 1A olarak tespit edildi. Grade 1 olan 89(%51,1), grade 2 olan 31(%17,8) ve grade 3 olan 51(%29,3) hasta bulunmuştur. Toplamda 61 (%35,1) hastada MMR kaybı tespit edildi. 20 (%11,5) hastada p53 mutant tip gelirken, 123 (%70,7) hastada p53 wild tip tespit edildi. p53 mutant olanlardan 1 tanesinde aynı zamanda MMR kaybı da mevcuttu. Yukardaki yapılan çalışmada 42 (%9,3) hastada POLE mutasyonu tespit edilmesine karşın bizim araştırmamızda merkezimizde gerekli kitlerin yokluğu ve maddi kısıtlamalar nedeni ile POLE mutasyonu bakılmamıştır.

Çalışmamızda toplam hasta grubunda takip süresi median değeri 30 ay (min:28-max:32) (Log Rank $p=0,71$) olarak bulunmuştur. MMR kaybı olanlarda genel sağ kalım ortalama değeri $39\pm 1,2$ ay olarak hesaplanmıştır, MMR kayıp olmayan grupta genel sağ kalım süresi 38 ± 1 ay bulunmuş olup anlamlı değildir (Log Rank $p=0,39$). Hastaliksız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde MMR kayıp olan grupta $37\pm 1,4$ ay, kayıp olmayan grupta $39\pm 0,8$ ay hesaplanmıştır ve anlamlı değildir (Log Rank $p=0,68$). Merkezimizde MMR kaybının son 3,5 yıldır bakılması nedeni ile genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile MMR kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çoğu endometrium kanser vakası, tümör DNA'sında gerçekleşen kalıtsal olmayan mutasyonlardan kaynaklanır. Sadece %5 kadarı herediterdir. Herediter endometrium kanserlerinin büyük bir kısmını Lynch sendromu (LS) oluşturur. LS MMR genetik mutasyonu sonucu oluşur ve bu sendrom ile ilgili diğer genler MLH1, PMS2, MSH6, MSH2 olduğu bilinmektedir (6). Hampel H. ve arkadaşlarının Ocak 2021 yılında yayınladıkları çalışmaları; Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında 341 endometrial kanserli hastayı içermekteydi. Tüm hastalara dört MMR proteini için immünohistokimyasal (IHC) boyama ve MLH1 metilasyon testi uygulanmıştı. MLH1 metilasyonu olmayan MMR kayıp tümörleri olan tüm vakalara Lynch sendromu için

germline genetik testi yapılmış. 91 (%27) hastada MMR kaybı tespit edilmiş. Bu hastalardan 69 (%75,8) tanesinde MLH1 proteininde kayıp tespit edilmiş ve bunlara MLH1 metilasyon testi yapılmış. 22 (%6,5) hastada MLH1 metilasyonu saptanmamış ve LS germline genetik testi yapılmış. 10 (%2,9) hastada LS tespit etmişler. Sonuç olarak MLH1 metilasyonunda kayıp saptanmamış grubun LS açısından germline mutasyonunun bakılması en etkili yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (104).

Bizim merkezimizde yapılan çalışmada moleküler sınıflandırma bakılan hastalardan PMS2 kaybı 51 (%29,3) hastada izlendi; bu hastalardan 42'sinde MLH1 kaybı da vardı ve MLH1 metilasyon testi bakıldı. MLH1 metilasyonu bakılan hastalardan 3 tanesinde metilasyon saptanmamıştır. MLH1 metilasyonu saptanmamış 3 hastaya genetik danışmanlık önerildi. Bu hastalardan 1 tanesinin sonucu non-patojenik LS olarak geldi. Diğer iki hasta ise LS açısından ileri tetkik yaptırmadı.

Çalışmamızda MMR kaybı olanlarda; MSH6 kaybı olan 12 hasta vardı. Bunlardan 9 hastada MSH2 kaybı da mevcuttu. MSH2/MSH6 da kayıp tespit edilen hastaların genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Bu grupta kayıp olan 1 hastaya genetik danışmanlık verildi. 10 hastaya genetik danışmanlık önerildi. 1 hasta ise danışmanlık almayı kabul etmedi. Genetik danışmanlık verilen hastanın yapılan ileri tetkikler sonucunda LS sonucu patolojik olarak geldi. Danışmanlık önerilen 10 hastadan 2 hastanın daha öncesinde patolojik LS tanısı mevcuttu. 2 hastanın sonucu önemi belirsiz, 2 hastanın sonucu ise non-patojenik olarak geldi. 4 hasta ise genetik taramayı kabul etmedi. Hastalar LS açısından ileri tetkik için yönlendirilmelerine rağmen sürecin pandemi (covid-19) koşullarında olması ve hastaların takiplerini başka hastanelerde sürdürmeleri nedeni ile genetik danışmanlık verilememiştir.

The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) ve the European Society of Pathology (ESP) endometrial kanser evrelemesine moleküler belirteçleri entegre edip prognostik risk gruplarının tanımladıklarıdır. TCGA moleküler alt grup özelliklerinin, histopatolojik tümör özelliklerinden daha güçlü bir prognostik etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bu, moleküler sınıflandırmaya dayalı teşhis ve tedavi yaklaşımlarında yeni bir çağ başlatmıştır. Moleküler faktörlerin FİGO evrelemesi ile entegrasyonu sonucu oluşan risk sınıflaması ile de adjuvan tedavi şeması oluşturulmuştur (86, 87).

Yürütülen çalışmalara örnek gösterecek olursak PORTEC-1 ve GOG-99 çalışmalarının endometrium kanseri tanısı alan hastaların sadece cerrahi tedavi ve cerrahi tedavi ile birlikte EBRT alan hastaların nüks oranları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına bakacak olursak cerrahi tedaviye EBRT eklenen hastalarda lokal nüks riskini %20 den %5'e düşüğü görülmüştür. Bölgesel nükslerin büyük çoğunluğu vajinada yer aldığından, yüksek orta riskli endometrial kanserli kadınlarda adjuvan vajinal brakiterapinin vajinal nüksleri azaltmada pelvik radyoterapi kadar etkili olup olmayacağını belirlemek için PORTEC-2 çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmanın 5 yıllık sonuçlarına bakacak olursak her iki tedavi kolunda eşit derecede düşük vajinal nüks oranları (vajinal brakiterapi için %1,8 ve pelvik radyoterapi için %1,6) gösterilmiştir. Ancak brakiterapi alan hastaların yaşam kalitesi puanları aynı yaştaki normal popülasyondakinden farklı olmadığı izlenmesi üzerine bu hastalarda vajinal brakiterapi yüksek orta riskli endometrium kanserli vakalarda önemli morbidite olmadan tedavi standartı haline gelmiştir (23, 87).

Ekim 2020 de yayınlanan PORTEC-3 çalışmasında; yüksek riskli (LVTI olan, grade 3 evre 1A ve 1B, endometrioid tip evre 2 ve 3 ve non endometrioid tipler) endometrium kanserli hastalarda sadece RT alanlar ile kombine KT+RT alan hastalar karşılaştırılmıştır. Toplamda 423 hastadan 410 tanesi yüksek riskli olup çalışmaya dahil edilmiş. Hastalar rastgele seçilmiş ve bir grup EBRT alırken diğer gruba KT+RT (2 kür cisplatin verildikten sonra 4 kür karboplatin ve paklitaksel) alacak şekilde ayrılmış. Tüm vakalara POLE mutasyonu bakılmış, p53 ve MMR proteinleri (MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6) için immünohistokimyasal boyama yapılmış. 93 (%23) hasta p53 mutant, 51 (%12,4) hasta POLE mutasyonu, 137 (%33,4) hastada MMR kaybı ve 129 (%31,5) hasta ise NSMP grup olarak bulunmuş. 5 yıllık sağ kalımlara bakıldığında; p53 mutant grupta sadece RT alanlarda %36 iken KT+RT alanlarda %59 (P=0,019), POLE grubunda RT alanlarda %97 iken KT+RT alan hastalarda %100 (P=0,637) olarak bulunmuş. MMR kaybı olanlarda RT alan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %76 iken KT+RT alan hastalarda bu oran %68 (P=0,428), NSMP olan grupta RT alanlarda %68, KT+RT alanlarda ise %80 (P=0,243) olarak bulunmuş. Bu çalışmada p53 mutant grubun histopatolojik tipten bağımsız olarak KT+RT adjuvan tedavisinin önemi gösterilmiş. Ayrıca POLE mutasyonu alanlarda her iki koldada mükemmel sonuçlar elde edilmiş. MMR kayıp olanlarda ve NSMP grup için ek

çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, bu çalışma endometrial kanserli hastalarda moleküler sınıflandırmanın taşıdığı güçlü prognostik bilgilerin yanı sıra adjuvan tedaviye rehberlik etmedeki büyük potansiyelini göstermiştir (101).

PORTEC-4a çalışması endometrial kanserli hastalarda adjuvan tedaviye karar vermede moleküler sınıflamanın klinik rolünü değerlendiren Dünya çapındaki ilk çalışmadır. PORTEC-4a çalışması, Hollanda Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından yönetilen ileriye dönük, çok merkezli bir faz III çalışmasıdır. Yüksek-orta riskli endometrial kanserli hastalarda cerrahi sonrası moleküler risk grubuna dayalı olarak vajinal brakiterapi ve/veya EBRT alan hastalar standart adjuvan vajinal brakiterapi alan hastalar ile vajinal nüks oranı açısından karşılaştırılmıştır. Çok sayıda randomize çalışma, risk faktörleri olan evre I endometrial kanserde adjuvan eksternal pelvik radyoterapinin vajinal ve pelvik nüksde önemli bir azalma sağladığını ortaya koymuştur. Ancak genel bir sağkalım avantajı gözlenmemiştir. Ayrıca EBRT ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem olmak üzere farklı toksisitelerle ilişkilidir. Çoğu nükste vajinal cuffta meydana geldiği için PORTEC-4a çalışması da vajinal brakiterapinin güvenli bir şekilde ihmal edilip edilemeyeceği konusunda temel bilgiler sağlayacaktır (103).

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan neoadjuvan tedavi alan olmadı. Hastalardan 6'sı exitus olmuş, 1 hastanın ise bilgilerine ulaşılamadı. 80 (%46) hastaya izlem önerilirken, 17 (%9,8) hasta KT, 24 (%13,8) hasta KT+RT, 46 (%26,4) hasta ise RT almıştır. RT alan hastaların 27'si (%15,5) brakiterapi, 21'i (%12,1) EBRT, 21(%12,1) hasta EBRT+brakiterapi aldı. MMR'de kayıp olup olmasının tedavinin üzerindeki etkisini belirlemek için hastanın yaşı, tümörün evresi ve derecesinin de dahil edildiği bir model ile Cox regresyon analizi yaptık. Dahil edilen değişkenler arasında etkileşim incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan bağımsız bir değişken izlemedik.

En güncel araştırmalardan bir tanesi de RAINBO çalışması; endometrial kanserli hastalarında yeni adjuvan tedavileri araştıran dört klinik çalışmadan oluşmaktadır. Uygun hastalar, kanserlerinin moleküler profiline dayalı olarak dört RAINBO grubundan birine dahil edileceklerdir. Bunlardan ilki p53abn-RED çalışması olup; p53 anormal endometrial kanser hastaları bu gruba dahil edileceklerdir. İkinci

grup MMRd-GREEN grubu olup MMR eksikliği olan endometrial kanser hastalarını içermektedir. Bir diğer grup NSMP-ORANGE; non-spesifik moleküler profilli endometrial kanser hastaları dahil edilmektedir. Son grup POLEmut-BLUE grup olup POLE mutant endometrial kanser hastaları bu grubu oluşturur. p53abn-RED çalışması, adjuvan kemoradyasyonun ardından iki yıl boyunca olaparib uygulamasının adjuvan kemoradyasyonla karşılaştırıldığı çok merkezli uluslararası, randomize bir faz III çalışmadır. MMRd-GREEN çalışması, bir yıl boyunca durvalumab ile kombine edilen adjuvan EBRT'nin; yalnızca EBRT ile karşılaştırıldığı çok merkezli uluslararası, randomize bir faz III çalışmadır. NSMP-ORANGE çalışması, adjuvan EBRT takiben iki yıl boyunca progestojenlerin, adjuvan kemoradyasyonla karşılaştırıldığı uluslararası, çok merkezli, randomize bir faz III çalışmadır. POLEmut-BLUE çalışması, adjuvan tedavinin de-eskalasyonunun güvenliğinin araştırıldığı uluslararası, çok merkezli, tek kollu bir faz II denemedir. RAINBO araştırması moleküler profil bazlı adjuvan tedavinin etkinlik, toksisite, yaşam kalitesi ve maliyet açısından faydasını standart adjuvan tedavisiyle karşılaştırmak için başlatılmıştır.

Çalışma grubumuzda sadece 3 hastada immünoterapi tedavisi başlanmış. Bu konu ile ilgili yeterli verinin olmaması nedeni ile şu an için kısıtlı sayıda hasta vardır. Konu ile ilgili yayınlar arttıkça immünmodülatör ilaçlar kanser tedavisinde yerlerini alacaklardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada endometrium kanseri nedeni ile opere edilen hastaların tümör dokularında MSI sıklığını belirlemek, MSI tümörü olan hastalarda uygulanan tedavilerin prognoza olan etkilerini incelemek; test kriterlerine uygun hastaları LS açısından değerlendirmek ve klinik, patolojik ve genetik verilerin birleştirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Sonuç olarak önümüzdeki yıllarda moleküler sınıflandırma, moleküler alt gruba yönelik adjuvan tedavi yaklaşımlarının ve bireyselleştirilmiş tedavilerin temeli haline gelecektir ve bu konu ile ilgili yürütülen birçok çalışma mevcuttur.

KAYNAKÇA

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Corpus Uteri, 2020 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Cancer Attributable To Obesity, 2020 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools-pie>
3. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Turkey, 2020 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
4. American Cancer Society, Key Statistics for Endometrial Cancer, 2021 [Erişim Tarihi:25.07.2021] Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html>
5. Braun, M. ,Overbeek-Wager , E. ve Grumbo , R. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. American Family Physician. 2016 Mar 15;93(6):468-74.
6. NCCN Guidlines For Patients , Uterine Cancer □Erişim Tarihi:24.08.2021□ Erişim Adresi : <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/uterine-patient.pdf>
7. Heerik, A. , Horeweg, N. , Nout, R. , Lutgens, L. , Steen-Banasik, E. , Westerveld, G. ve ark. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2020 Dec;30(12):2002-2007. Doi: 10.1136/ijgc-2020-001929.
8. Wortman B. , Bosse, T. , Nout, R. , Lutgens L. , Steen-Banasik, E. , Westerveld, H. ve ark. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. Gynecologic Oncology 2018 Oct;151(1):69-75. Doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.020.
9. Wortman, B. , Bosse, T. , Nout, R. , Lutgens, L. , Steen-Banasik, E. , Westerveld, H. ve ark. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. Gynecologic Oncology. 2018 Oct;151(1):69-75. Doi: 10.1016/j.ygyno.2018.07.020.
10. T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 (Erişim Tarihi: 24.11.2021) Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
11. Duska L, Shahrokni A, Powell M. Treatment of Older Women With Endometrial Cancer: Improving Outcomes With Personalized Care. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:164-74. [PubMed]

12. Cancer Key facts 03 March 2021. WHO. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
13. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017. tuikweb.tuik.gov.tr/Pr eHaberBultenleri.do?id=27592
14. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-28.
15. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):26-35.
16. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2607-18.
17. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):243-9.
18. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
19. 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.
20. 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.
21. Lin, L.L., et al., Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(2): p. 500-4.
22. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
23. van den Heerik A, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):594-604.
24. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-30.
25. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79.
26. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
27. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).

28. Shafiee MN, Ortori CA, Barrett DA, Mongan NP, Abu J, Atiomo W. Lipidomic Biomarkers in Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13).
29. Rasquin Leon LI, Anastasopoulou C, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2022.
30. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara CM, Myrteveit Saether SM, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med.* 2018;283(5):430-45.
31. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):1-12.
32. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):258-79.
33. Kim S, Park J, Chen Y, Rowe K, Snyder J, Fraser A, et al. Long-term diabetes risk among endometrial cancer survivors in a population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):185-93.
34. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402-11.
35. Li J, Bao R, Peng S, Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):13.
36. Hammer A, Lauszus FF, Petersen AC. Ovarian granulosa cell tumor and increased risk of breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(12):1422-5.
37. 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(9):1210-22.
38. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2019;18(2):211-9.
39. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:101-9.
40. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(2):201-9.
41. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):215-8.
42. Cook LS, Dong Y, Round P, Huang X, Magliocco AM, Friedenreich CM. Hormone contraception before the first birth and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(2):356-61.

43. Karlsson T, Johansson T, Hoglund J, Ek WE, Johansson A. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021;81(4):1153-62.
44. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(1):26-35.
45. Williams Jinekoloji Hoffman L, Schorge O, Bradshaw D, Halvorson M, Schaffer I, Corton M. Williams Editör:Dr. Gökhan Yıldırım Şubat-2020-İstanbul , Nobel Tıp Kitapevi sayfa: 710
46. 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.
47. 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.
48. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):157-65.
49. Committe on Practice B-G (ACOG practice bulletin no.126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2012, 119(3):666-682
50. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol.* 2007;34(5):428-34.
51. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2020;12(7).
52. 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.
53. Wu QJ, Li YY, Tu C, Zhu J, Qian KQ, Feng TB, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 2015;5:14243.
54. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019;366:14693.
55. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ.* 2019;366:14693.
56. 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.
57. Zhan B, Liu X, Li F, Zhang D. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2015;6(35):38398-409.
 58. 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.
 59. Baron JA, Nichols HB, Anderson C, Safe S. Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(8):1462-71.
 60. 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.
 61. Friedenreich CM, Cook LS, Wang Q, Kokts-Porietis RL, McNeil J, Ryder-Burbidge C, et al. Prospective Cohort Study of Pre- and Postdiagnosis Physical Activity and Endometrial Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4107-17.
 62. Hashibe M, Galeone C, Buys SS, Gren L, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *Br J Cancer*. 2015;113(5):809-16.
 63. Uccella S, Mariani A, Wang AH, Vierkant RA, Cliby WA, Robien K, et al. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1908-13.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K, Sood AK, Brasky TM. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival. *Gynecol Oncol*. 2018;148(1):222-32.
 67. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11).
 68. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74.
 69. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):510-21.

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. 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.
74. 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
75. 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.
76. Hwang WY, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Aspiration biopsy versus dilatation and curettage for endometrial hyperplasia prior to hysterectomy. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):7.
77. 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.
78. 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, Fügen 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.
79. 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.
80. Hefler L, Lemach A, Seebacher V, Polteraueer S, Tempfer C, Reinthaller A. The intraoperative complication rate of nonobstetric dilation and curettage. *Obstet Gynecol* 2009;113:1268-71.
81. 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.
82. Dotters DJ. Preoperative CA125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34.

83. 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.
84. 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.
85. Kovacevic N. Surgical treatment and fertility preservation in endometrial cancer. *Radiol Oncol*. 2021;55(2):144-9.
86. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch*. 2021;478(2):153-90.
87. Berek-Novak Jinekoloji Jonothan S. Berek Editör:Doç Dr. Ahmet Erk, Prof. Dr. Fazıl Demirtürk Nisan 2017-İstanbul , Nobel Tıp Kitapevi sayfa: 1252
88. Committee on Practice Bulletins-Gynecology; Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042-54.
89. Knez J, Al Mahdawi L, Takac I, Sobocan M. The Perspectives of Fertility Preservation in Women with Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4).
90. Terzic M, Norton M, Terzic S, Bapayeva G, Aimagambetova G. Fertility preservation in endometrial cancer patients: options, challenges and perspectives. *Ecancermedicalsecience*. 2020;14:1030.
91. McCarthy A, Balfour K, El Sayed I, Edmondson R, Wan YL. Neoadjuvant therapy or upfront surgery in advanced endometrial cancer: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(11):e054004.
92. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, Baltich Nelson B, Askin G, Christos PJ, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer*. 2019;125(18):3172-83.
93. Kang YH, Lee HK, Park G. Cowden Syndrome Detected by FDG PET/CT in an Endometrial Cancer Patient. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(3):255-7.
94. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
95. Lubrano A, Benito V, Pinar B, Molano F, Leon L. Efficacy of Endometrial Cancer Follow-up Protocols: Time to Change? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):41-5.
96. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.

97. Ezendam NPM, de Rooij BH, Kruitwagen R, Creutzberg CL, van Loon I, Boll D, et al. ENdometrial cancer SURvivors' follow-up carE (ENSURE): Less is more? Evaluating patient satisfaction and cost-effectiveness of a reduced follow-up schedule: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):227.
98. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
99. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):466-78.
100. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, vd. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Ocaak 1992;167(5):1317-25.
101. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-97.
- 102.
103. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-7.
104. Hampel H, Pearlman R, de la Chapelle A, Pritchard CC, Zhao W, Jones D, et al. Double somatic mismatch repair gene pathogenic variants as common as Lynch syndrome among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):161-8.
105. Timmerman S, Van Rompuy AS, Van Gorp T, Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):245-51.

EK: Etik Kurul Onam Formu