



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

**ENDOMETRİAL BİYOPSİ SONUCU ENDOMETRİAL
HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL
NEOPLAZİ OLARAK RAPORLANAN HASTA GRUPLARININ
HİSTEREKTOMİ MATERYALLERİNDE ENDOMETRİUM
KANSERİ ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nergis KENDER ERTÜRK

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2015**



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

**ENDOMETRİAL BİYOPSİ SONUCU ENDOMETRİAL
HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL
NEOPLAZİ OLARAK RAPORLANAN HASTA GRUPLARININ
HİSTEREKTOMİ MATERYALLERİNDE ENDOMETRİUM
KANSERİ ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nergis KENDER ERTÜRK

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet Coşkun SALMAN**

**ANKARA
2015**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma; Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Başkanı'mız Prof. Dr. G. Serdar Günalp, Prof. Dr. Kunter Yüce, Prof. Dr. Sinan Beksaç, Prof. Dr. Z. Selçuk Tuncer, Prof. Dr. Hakan Yaralı, Prof. Dr. Özgür Deren'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim boyunca ve proje süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren tez danışmanım sayın Doç. Dr. M. Coşkun Salman başta olmak üzere, Doç. Dr. İbrahim Esinler, Doç. Dr. Gürkan Bozdağ, Doç. Dr. Özgür Özyüncü'ye, başasistanlık döneminde birlikte çalışma şansı yakaladığım, eğitim devamlılığı için çaba harcayan, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen değerli hocam sayın Doç. Dr. Nejat Özgül'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım, zor günlerde yardımlarına başvurduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ediyorum.

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman hiçbir desteğini esirgemeyen, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren sevgili annem- babam Nilgün - Kenan Kender'e ve canım kardeşim Mustafa Kender'e teşekkürlerimi iletiyorum.

Fakülte yıllarında her durumda desteğini hissettiğim, uzmanlık eğitimimin zorlu dönemlerini de birlikte geçirdiğim, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım canım dostum, sevgili eşim Dr. Anıl Ertürk'e teşekkür ediyorum.

Nergis KENDER ERTÜRK

Ankara, 2015

ÖZET

KENDER ERTÜRK, N. Endometrial Biyopsi Sonucu Endometrial Hiperplazi ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi Olarak Raporlanan Hasta Gruplarının Histerektomi Materyallerinde Endometrium Kanseri Oranının Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2015.

Amaç: Endometrial prekanseröz lezyonları sınıflandıran Dünya Sağlık Örgütü (WHO 94) ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sistemlerine göre, bu lezyonlara eşlik eden eş zamanlı endometrium adenokanser sıklığının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışma Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji Kliniği'ne 2002 ve 2014 tarihleri arasında başvurmuş olan ve endometrial patoloji düşündüren semptom veya bulguları nedeniyle endometrial biyopsi yapılan hastalardan WHO 94 ve EİN sistemine göre prekanseröz lezyon tanısı alıp cerrahi tedavi (histerektomi) uygulanan 274 hasta retrospektif incelenerek yapıldı. Bunlardan endometrium kanseri dışında bir malignite tanısı konanlar çıkarıldıktan sonra 267 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar endometrial biyopsi örnekleri WHO 94 sınıflamasına göre incelenip rapor edilen ve EİN sistemine göre patolojik tanı alan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. İki grup için nihai patolojik inceleme sonucunda saptanan eş zamanlı invazif endometrium adenokarsinomu oranları belirlendi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 267 hastanın 189'u (%70.8) WHO 94 grubunda iken 78'i (%29.2) EİN grubunda idi. Her iki gruptaki hastalar yaş, menopozal durum ve başvuru semptomu açısından benzerdi. WHO 94 grubuna bakıldığında 146 hastada (%77.2) atipisiz endometrial hiperplazi varken 43 hastada (%22.8) atipili endometrial hiperplazi mevcuttu. Tüm hasta grubunda toplam 31 hastada (%11.6) nihai patoloji raporunda invazif endometrium kanseri olduğu saptandı. WHO 94 grubunda 16 hastada (%8.5) kanser varken EİN grubunda 15 hastada (%19.2) kanser olduğu görüldü (p=0.013). WHO 94 grubu kendi içinde incelendiğinde hiperplaziler

atipili ve atipisiz şekilde ayrıldığında kanser saptanma oranları sırasıyla %32.6 ve %1.4 idi ($p<0.001$).

Sonuç: Endometrial prekanseröz lezyonu olan hastalarda önemli oranlarda eşlik eden endometrium kanseri söz konusudur. Bundan ötürü de atipili EH veya EİN tanısı alan hastalar postmenopozal ise veya premenonopozal olup fertilitate arzuları yoksa cerrahi yaklaşımla tedavi edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Eş zamanlı kanser, Endometrium kanseri, Endometrial hiperplazi, Endometrial intraepitelyal neoplazi.

ABSTRACT

KENDER ERTURK, N. Comparison of Malignancy Rates in Post-Hysterectomy Materials Between The Patients Endometrial Biopsies Resulting Endometrial Hyperplasia and Endometrial Intraepithelial Neoplasia, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Dissertation, Ankara 2015.

Objective: The objective of this study was to compare the coexistent cancer rates between two classification systems World Health Organization system (WHO 94) and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) system in surgically treated patients.

Methods: This study includes the patients who applied to Hacettepe University Gynecology Clinic between 2002 and 2014. Biopsy and hysterectomy specimens of 274 women who were subjected to surgery with a preoperative diagnosis of precancerous lesions according to the WHO and EIN systems were evaluated retrospectively. Women diagnosed any malignancy except endometrium cancer were excluded, 267 patients remained. The coexisting endometrial adenocarcinoma rate in hysterectomy materials was determined separately for WHO and EIN groups and then two groups were compared.

Results: Among the 267 patients 189 (70.8%) were in WHO 94 group and 78 (29.2%) were in EIN group at biopsy specimens. Patients' age, menopausal status and complaints were similar in two groups. 146 women (77.2%) had non- atypical endometrial hyperplasia (EH) and 43 women (22.8%) had atypical EH in WHO 94 group. Thirty-one women (11.6%) had endometrial cancer. Endometrial cancer was detected in 16 patients (8.5%) in WHO 94 group and in 15 patients (19.2%) in EIN group ($p=0.013$). In WHO 94 group, the rate of coexistent endometrial cancer was 32.6% in women with atypical EH and 1.4% in women with non- atypical EH ($p<0.001$).

Conclusion: Patients with endometrial precancerous lesions are associated with significant rates of coexisting endometrial cancer. Thus patients diagnosed with atypical EH or EIN should be treated with surgical approach if they are postmenopausal or do not desire fertility at premenopausal age.

Keywords: Coexistent cancer; Endometrial cancer; Endometrial hyperplasia; Endometrial intraepithelial neoplasia.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Endometrium Kanseri	6
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.2. Histopatoloji	6
2.1.3. Risk Faktörleri.....	6
2.1.3.1. Aşırı Östrojen Maruziyeti.....	7
2.1.3.2. Yaş.....	9
2.1.3.3. Aile Hikayesi.....	9
2.1.3.4. Nulliparite ve İnfertilite.....	10
2.1.3.5. Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon	10
2.1.3.6. Meme Kanseri	11
2.1.4. Koruyucu Faktörler	11
2.1.5. Tanı.....	13
2.1.6. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	14
2.1.7. Evreleme.....	15
2.1.8. Tedavi.....	16
2.2. Endometrial Hiperplaziler ve Endometrial İntraepitelyal Neoplaziler	17
2.2.1. Sınıflandırma.....	18
2.2.1.1. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (WHO 94)	19
2.2.1.2. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) Sınıflaması.....	22

2.2.2. Prekanseröz Endometrial Lezyonlarda Epidemiyoloji.....	26
2.2.3. Prekanseröz Endometrial Lezyon Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri	26
2.2.4. Prekanseröz Endometrial Lezyonlarda Semptomlar ve Tanı	26
2.2.5. Prekanseröz Endometrial Lezyonlarda Tedavi	27
3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

EH	: Endometrial Hiperplazi
EİN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homoloğu
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	: Gynecologic Oncology Group

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. EİN sınıflamasında kullanılan subjektif tanı kriterleri	4
Tablo 2. Tip 1 endometrium kanseri için risk faktörleri	7
Tablo 3. Kronik anovulasyon nedenleri	8
Tablo 4. Endometrium kanserinde kullanılan 2009 FIGO cerrahi evrelemesi	15
Tablo 5. Endometrial hiperplaziler için önerilen farklı sınıflama sistemleri	18
Tablo 6. WHO 94 sınıflamasına göre farklı endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir	20
Tablo 7. EİN sınıflama sisteminde tanı kategorileri ve önerilen tedavi yaklaşımları	22
Tablo 8. WHO 94 ve EİN grubundaki hastaların klinikopatolojik özellikleri	32
Tablo 9. WHO 94 grubundaki hastaların endometrial biyopsi tanıları	33
Tablo 10. Preoperatif tanı kategorilerine göre intraoperatif frozen inceleme yapılan ve yapılmayan hastalar	34
Tablo 11. Nihai patoloji raporunda invazif endometrium kanseri varlığı	34
Tablo 12. Endometrium kanseri saptanan hastaların klinik ve patolojik özellikleri	36
Tablo 13. Cerrahi evreleme gerektiren endometrium kanserli hastaların özellikleri	37

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. İki sınıflama sistemi ile elde edilen tanıların karşılaştırılması..... 24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uterus korusunun en sık görülen kanseri olan endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). Hastalık %80-85 vakada endometrioid tip endometrium adenokarsinomu şeklinde görülmekte olup burada kronik, aşırı ve karşılanmamış östrojen stimülasyonu temel etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu stimülasyon önce prekanseröz lezyonların oluşmasına neden olur, bu aşamada tedavi sağlanmazsa süreç kanser oluşumu ile sonuçlanır (2). Endometriumun prekanseröz lezyonları ise günümüzde iki şekilde sınıflanmaktadır: 1994 Dünya Sağlık Örgütü Sistemi (WHO 94) ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) Sistemi.

WHO 94 sistemi, Kurman ve ark.'nın 1985'teki klasik çalışmasına dayanır ve bu sisteme göre prekanseröz lezyon endometrial hiperplazi (EH) şeklinde adlandırılır. Tanım olarak endometrial hiperplazi düzensiz şekilli ve değişik boyutlarda glandlarla karakterize olan ve gland/stroma oranının glandlar lehine arttığı fizyolojik olmayan bir endometrium proliferasyonudur. Glandüler yapı ve nükleer atipi değerlendirilerek bu sisteme göre 4 farklı EH tipi belirlenir: basit atipisiz EH, kompleks atipisiz EH, basit atipili EH ve kompleks atipili EH. Burada kansere ilerleme açısından atipi varlığı en önemli risk faktörüdür ve buna göre atipili EH'de kansere progresyon riski atipisiz EH'ye kıyasla 14 kat daha fazladır. Hiperplazinin tipine göre de tedavi edilmeyen hastalarda %1 ile %29 arasında değişen kanser gelişme riski mevcuttur (3). Endometrial hiperplaziler prekanseröz lezyonlar olmaları dışında hastanın yaşına göre postmenopozal kanama veya menoraji ve/veya metroraji şeklinde anormal uterin kanamalara neden olmaları nedeniyle de klinik açıdan önemli patolojilerdir. Etyolojilerinde rol oynayan en önemli durumlar; anovulasyon, progesteronsuz postmenopozal östrojen tedavisi, obesite ve östrojen salgılayan over tümörleri ve tamoksifen kullanımınıdır (4). Kesin sıklıkları bilinmemekle birlikte anormal uterin kanaması olanların %1.5-15'inde, tüm histerektomi spesmenlerinde ise %5'e varan oranlarda saptanmaktadır. En sık tanı 50-54 yaş grubu kadınlarda konmakta olup 30 yaş altında nadir görülürler. Atipili EH'nin tanı yaşı ortalama 10 yıl daha geçtir (5,6).

Günümüzde endometrial prekanseröz lezyonların sınıflamasında en sık kullanılan method olmasına rağmen WHO 94 sınıflamasının bazı dezavantajları vardır. Öncelikle tanı kriterleri nispeten subjektiftir. Bu nedenle tanı ve hiperplazinin tipini belirlemede güçlükler vardır. Ayrıca kansere ilerleme riskini en fazla belirleyen atipi kavramının değerlendirilmesi güçtür. Bundan ötürü farklı patologlar aynı preparatı incelediğinde farklı tanıları koyabilmekte, hatta aynı patolog aynı preparata farklı zamanlarda baktığında farklı tanıları koyabilmektedir (7). Ayrıca kompleks atipili EH ile iyi diferansiye endometrioid tip endometrium adenokarsinomunun ayırımı bazen oldukça güç olabilmektedir. Deneyimli patolog olsa bile bu sorunları aşmak her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bunlara ilaveten bu sınıflandırma sistemi klinik pratikte hasta bazında tedaviyi net bir şekilde belirlememektedir, yani bir tanı varlığında belli bir tedavi yaklaşımı önerilememektedir. Bu anlamda klinisyeni tedavi yaklaşımı açısından yönlendirmekten uzak bir sınıflama sistemidir, bu da bu sistemin klinisyen açısından en önemli dezavantajını teşkil etmektedir.

Bu önemli dezavantajlarından ötürü yeni bir sınıflama sistemine ihtiyaç olduğu düşünümüş ve WHO 94 sınıflama sistemine alternatif olarak Endometrial Collaborative Group tarafından 2000'li yılların başlarında endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sınıflaması tarif edilmiştir. Bu sınıflama temelde endometrial karsinogenezle ilgili önemli mekanizmaları kullanarak tanı koymayı hedefler. Buna göre endometrial prekanseröz lezyonların ilk ortaya çıkması ile ilgili monoklonal bir model söz konusudur. Neoplastik sürecin başlangıcında endometriumda fokal olarak meydana gelen bir proliferasyon söz konusudur ve bu süreç en sonunda endometrial adenokarsinom oluşumu ile sonuçlanır. EİN konseptine göre monoklonalite klinik pratikte ortaya konabilirse gerçek prekanseröz lezyonlar reaktif değişikliklerden ayırt edilebilir (8,9). Buna göre EİN sistemine göre EH'lerde farklı yaklaşım gerektiren 2 ayrı kategori vardır: anormal hormonal uyarıya diffüz yanıt veren normal poliklonal endometrium ve artmış adenokarsinom riski ile ilişkili olan ve fokal gelişen monoklonal lezyon. Bunlardan ilki EH veya benign EH şeklinde adlandırılırken ikincisi EİN şeklinde adlandırılır (10). Endometrial karsinogenez açısından önemli bir diğer mekanizma ise 10. kromozomda bulunan ve PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu, 10. kromozomda) olarak adlandırılan tümör supresör gen mutasyonudur.

Bu gen normalde östrojenden zengin mitotik ortamda en fazla eksprese olur ve hücre bölünmesinin kontrolünü sağlar. PTEN mutasyonu endometrioid tip endometrium kanserlerinde en sık görülen genetik değişikliktir ve karsinogenezde en erken aşama PTEN negatif endometrial glandların ortaya çıkmasıdır. Bu modele göre östrojen etkisiyle normal endometriumdan benign EH oluşur, PTEN mutasyonu varsa klonal genişleme ortaya çıkar ve EİN meydana gelir. EİN lezyonlarının 2/3'ünde PTEN mutasyonu vardır ve bu mutasyon gerçek premalign lezyonun bir belirteci olarak kullanılabilir (11,12). EİN'in objektif tanısında moleküler testler kullanılarak monoklonalite ve PTEN mutasyonu belirlenir. Ayrıca bu tanıyı koyabilmek için endometrial dokunun yapısı ve glandlardaki hücrelerin özellikleri özel yazılımlar ve gelişmiş görüntü analiz algoritmaları kullanılarak değerlendirilir ve D skoru hesaplanır. Bu skor hesaplanırken glandların stromaya oranla ne kadar artmış oldukları ve dallanma dereceleri ile glandüler hücrelerdeki nükleer varyasyon kullanılır. D skoru 1 veya üzerinde ise benign EH tanısı konurken bu skor 1'in altında ise EİN tanısı konur. D skoru klonalite analizi ile de paralel sonuçlar verir; buna göre D skoru 1'in altında ise lezyon büyük oranda monoklonaldir (8,13,14).

EİN'in objektif tanısı için kullanılması gereken testler pahalıdır, zahmetlidir ve uzun sürede sonuç verirler. Ayrıca her merkezde bu testler mevcut değildir. Bu nedenle rutin günlük pratikte kullanım için uygun değildirler. Bundan ötürü de EİN tanısını koyduracak subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Subjektif EİN tanısı koyabilmek için gland/stroma oranının 1'in üzerinde olması, glandların yoğunlaştığı alanla geri kalan endometrium arasında hücresel farklılık (sitolojik demarkasyon) olması, tek bir odakta maksimum lineer çapın 1 mm'nin üzerinde olması, proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, polipler ve onarım süreci gibi benzer lezyonların ekarte edilmesi ve kanser tanısının dışlanması şeklinde belirlenen 5 kriterin tamamının bulunması gereklidir (15) (Tablo 1). Bunları değerlendirmek için patoloğun konvansiyonel ışık mikroskopu ve hematoksilen-eozinle boyalı preparatlar dışında özel ekipmana gereksinimi bulunmadığı için bu yaklaşım rutinde kolaylıkla uygulanabilir gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalar objektif veya subjektif kriterler kullanılarak ulaşılan EİN tanıları arasında yüksek derecede uyum olduğunu ortaya koymuştur (16).

Tablo 1. EİN sınıflamasında kullanılan subjektif tanı kriterleri

Subjektif Kriterler	
Kriter	Yorum
Yapı	Gland > stroma Alanı
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap >1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, polipler ve onarım süreci
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriiform büyüme

Epidemiyolojik olarak bakıldığında EİN aslında sık konulan bir tanı değildir. Yoğun kliniklerde bile tüm endometrial biyopsilerin %1.4'üne EİN tanısı konmaktadır. Hastaların ortalama tanı yaşı 53'tür ve EİN tanısı endometrium kanseri tanısından ortalama 4 yıl önce konmaktadır (17-19). EİN gelişiminde etkili olan risk faktörleri EH'dekilere benzer şekilde karşılanmamış östrojen, obezite, östrojen salgılayan tümörler ve tamoksifen kullanımındadır.

EİN tanısı klinik açıdan önemli bir tanıdır. Nitekim EİN tanısı konan hastaların 1/3'ünde 1 yıl içinde endometrium kanseri saptanırken 1 yıl içinde kanser saptanmayan hastalarda da zaman içinde kanser gelişimi açısından artmış risk söz konusudur. EİN tanısı konan bir hastada endometrium kanseri gelişme riski normale göre 45 kat artmıştır (10,16,19).

EİN sınıflaması WHO 94 sınıflamasına göre önemli birtakım avantajlara sahiptir. Öncelikle kansere ilerleyecek lezyonları daha iyi ortaya koyduğu için klinisyeni tedavi seçimi açısından daha iyi yönlendirmektedir. Aynı zamanda patoloğlar tarafından konulan tanıları arasında uyumu da artırmaktadır, çünkü önceki sınıflama sistemine göre tanı kriterleri daha iyi belirlenmiştir ve subjektivite önemli oranda azaltılmıştır (16,20,21). Buna rağmen bu yeni sınıflama dünya genelinde halen yaygın olarak kullanıma girmemiş, ülkemizde ise sadece kendi hastanemizde rutin olarak kullanılmaktadır.

Gerek EH (özellikle de atipili EH), gerekse EİN esasen prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilmelerine ve tedavi edilmedikleri takdirde zaman içinde belli oranda invazif kanser gelişme riskini beraberlerinde getirmelerine rağmen bu tanıları alan hastalar cerrahi yaklaşımla tedavi edildiklerinde belli oranda eş zamanlı endometrium adenokarsinomu varlığı da söz konusudur. Bu risk atipili EH için %17-52 arasında bildirilmektedir (22). Bölümümüzden yayınlanan bir çalışmada ise bu oranın %34 civarında olduğu rapor edilmiştir (23). EİN tanısı konan hastalara histerektomi uygulandığında %15-38 oranında eşlik eden endometrium adenokarsinomu varlığı saptanmaktadır (18,24). Yine kendi bölümümüzde bu konuda yapılan çalışmada EİN saptananların histerektomi spesmenlerinde %24 civarında endometrium kanseri olduğu bildirilmiştir (25).

Bu uzmanlık tezi çalışmasında eski (WHO 94) ve yeni (EİN) sınıflama sistemleri kullanılarak endometrial prekanseröz lezyon tanısı konan hastalarda eş zamanlı endometrium adenokarsinomunun ne sıklıkta bulunduğu araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). Yılda 168.000 yeni tanı konmakta, 35.000 kadın ise her yıl bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ülkemizde de en sık görülen jinekolojik kanser endometrium kanseridir ve yılda 3800 civarında kadına endometrium kanseri tanısı konmakta, her yıl 950 kadar kadın ise bu hastalıktan kaybedilmektedir. Kadınların yaşam boyu bu kansere yakalanma riski %2 - 2.5 civarında olup ortalama tanı yaşı 61'dir (26).

2.1.2. Histopatoloji

Endometrium kanseri histopatolojik olarak iki gruba ayrılır (2, 27).

Tip 1 kanserler endometrioid tip tümörleri içerir. Endometrium kanserlerinin %80-85'ini bu grup oluşturur. Tipik olarak tanı anında erken evre olma eğilimindedirler ve bundan ötürü de iyi prognozludurlar. Bu tip kanserler daha önce de belirtildiği gibi genellikle östrojen etkisiyle ortaya çıkan endometrial hiperplazi veya endometrial intraepitelyal neoplazi gibi öncü bir lezyon zemininde gelişirler.

Tip 2 kanserler ise endometrium kanserinin %15-20'sini oluşturur. Bu grubun tipik üyeleri uterin seröz papiller kanserler ve şeffaf hücreli endometrium adenokanserlerdir. Genellikle yüksek dereceli olan bu tip kanserler tanı anında ileri evre olmaya meyillidir ve oldukça kötü seyirli dirler. Östrojen uyarısı bu kanserlerin etyopatogenezlerinde yer almazlar ve bu nedenle prekürsör lezyonları yoktur.

2.1.3. Risk Faktörleri

Tip 1 endometrium kanseri için ana risk faktörü karşılanmamış östrojene endojen veya ekzojen uzun dönem maruziyettir. Diğer önemli risk faktörleri arasında obezite, nulliparite, diabetes mellitus, tamoksifen tedavisi ve hipertansiyon yer alır (28, 29) (Tablo 2).

Tablo 2. Tip 1 endometrium kanseri için risk faktörleri

Risk faktörü	Rölatif Risk
İleri yaş	50-70 yaşlar arasında %1.4
Karşılanmamış (progesteronsuz) östrojen tedavisi	2-10
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	MD
Geç menopoz (>55 yaş)	2
Nulliparite	2
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)	3
Obezite	2-4
Östrojen salgılayan tümörler	MD
Lynch Sendromu	Yaşam boyu risk %22-71
Cowden Sendromu	Yaşam boyu risk %13-19
Endometrium, over, meme veya kolon kanseri için aile hikayesi	MD

MD; mevcut değil.

2.1.3.1. Aşırı Östrojen Maruziyeti

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

Progesteron ile karşılanmamış sistemik östrojen tedavileri kadınlarda endometrial hiperplazi veya kanser riskini artırır. Bir yıl boyunca sistemik östrojen tedavisi alan kadınların %20-50'sinde endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir (30). Östrojenin endometrium kanseri riskini artırdığı, bu riskin doz ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (31-33).

Tamoksifen ise selektif östrojen reseptör modülatörüdür, meme dokusunda antagonist etkileri nedeniyle meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılır. Postmenopozal kadınlar için tamoksifen kullanımı artmış endometrium kanseri riski ile ilişkilendirilirken premenopozal kadınlar için bu risk belirsizdir (34).

Postmenopozal kadınlardaki endometrium kanseri gelişme riskinin dolaşımdaki östrojen ve androjen yüksekliği ve seks hormon bağlayıcı globulin düşüklüğü ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik anovulatuvar kadınlarda yetersiz progesterona karşılık, kronik olarak mevcut olan östrojen üretimi hiperplazi veya kansere yol açabilir (35, 36). Kronik anovulasyona yol açabilecek çeşitli patolojiler vardır (Tablo 3). Bunlar arasında en sık görülen polikistik over sendromudur (37).

Tablo 3. Kronik anovulasyon nedenleri

Polikistik over sendromu
Prolaktin bozuklukları
Açıklanamayan kronik anovulasyon
Tiroid hastalıkları
Konjenital adrenal hiperplazi
Adrenal tümörler
Cushing hastalığı

Obez kadınlarda endometrial kanser gelişme riski daha fazladır. 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, vücut kitle indeksi (VKİ) 5 kg/m² artığında endometrial kanser gelişme riskinin de anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (38). Obez kadınlardaki yüksek östrojen seviyeleri, yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatisasyonuna bağlanabilir (39). Ayrıca bu kişilerde seks hormon bağlayıcı globulin seviyelerinin düşük olması da endometrial kanser riskini artırabilir (40).

Menarşın erken yaşta başlaması veya geç yaşta menopoza girilmesi de uzamış östrojen stimülasyonuna neden olacağı için endometrial kanser riski ile ilişkilidir (28, 41, 42).

Bazı over tümörleri de östrojen salgılayarak endometrial karsinomaya sebep olur. Granüloza hücreli tümör tanısı alan kadınlara yapılan endometrial biyopsiler sonucunda eş zamanlı %25-50 endometrial hiperplazi ve %5-10 karsinom saptanmıştır (43, 44). Aynı durum tekomalarda da görülebilir

2.1.3.2. Yaş

Endometrium kanseri genellikle postmenopozal yaş grubunda görülür, ortalama tanı yaşı 61'dir. Hastaların yaklaşık %12'si 50 yaş altında tanı alır. Genç yaşta tanı alan kadınların risk faktörleri arasında obezite, nulliparite ve kronik anovulasyon bulunur. Bu hastalarda eş zamanlı senkron primer over kanseri görülme ihtimali daha fazladır (45).

2.1.3.3. Aile Hikayesi

Endometrium kanserine yatkınlık için herhangi bir aday gen belirlenememesine rağmen 70 yaşına kadar kanser geliştirme için kümülatif risk birinci derece yakınlarında endometrium kanseri olmayanlarda %1.7 iken, birinci derece akrabalarında endometrium kanseri olanlarda %3.1'dir ve belirgin olarak daha yüksektir. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olanlarda da yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (46).

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

Lynch sendromu herediter non-polipozis kolorektal kanser olarak da adlandırılan otozomal dominant geçişli bir patolojidir ve DNA mismatch tamir genlerindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu durum kolon kanseri gelişme riskini artırır. Ayrıca non-kolonik kanserlerden mide, ince barsak, pankreas, safra yolu, üriner sistem, beyin, deri, over ve endometrium kanseri gelişme riski de artmıştır. Lynch sendromu olan bir kadında yaşam boyu endometrial kanser gelişme riski de oldukça yüksek olup %27-71 arasında değişmektedir (47,48).

Cowden sendromu ise PTEN adlı tümör supresör genin mutant olduğu bir klinik antitedir. Bu sendromda benign hamartomatöz lezyonlara ilaveten meme, tiroid ve endometrium kanseri riski artmıştır. Bu sendromu olan kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski ortalama %17 civarındadır (49).

BRCA mutasyonu taşıyıcılarında meme ve over kanseri dışında endometrium kanseri riskinin de arttığını gösteren çalışmalar vardır. Buna göre BRCA 1

mutasyonu olanlarda yaşam boyu uterin korpus kanseri gelişimi için rölatif risk 2.6'dır (50).

2.1.3.4. Nulliparite ve İnfertilite

Endometrium kanseri riski gravida ve parite ile ters orantılıdır. Doğum sayısı arttıkça endometrium kanseri için rölatif risk azalmaktadır. İnfertilite de endometrium kanseri için risk yaratan bir durumdur, fakat burada özellikle kronik anovulasyonla ilişkili infertilite riski arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (41,51).

2.1.3.5. Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon

Diabetes mellitus ve hipertansiyon endometrium kanseri için riski artıran durumlardır. Burada insülin rezistansı ile birlikte olan obezite, artmış gıda tüketimi, düşük fiziksel aktivite, düşük HDL, yüksek trigliserid, diabetes mellitus ve hipertansiyonu içeren metabolik bir sendromun endometrium kanseri riskindeki artışın esas sorumlusu olduğu düşünülmektedir (52).

Tip 2 diabetik kadınlarda mevcut olan insülin direnci ve hiperinsülineminin, insülin-like growth factor-1 reseptörünün aktivasyonu sonucu mitojenik etki oluşturarak kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hiperinsülinemi ve hipergliseminin tümör hücrelerinin çoğalmasını ve metastazları da kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Bu hastalarda genellikle mevcut olan obezite de endometrium kanseri riski artışında rol oynamaktadır. Bundan ötürü diabetik kadınlarda endometrium kanseri riskinin normale göre 2.5-3.4 kat arasında arttığını rapor eden çalışmalar vardır (53).

Obez kadınlarda ilaveten kan basınçları da yüksek (140/90 mmHg'nin üzerinde) ise endometrium kanseri gelişme riski 3.5 kat artmıştır (54).

2.1.3.6. Meme Kanseri

Meme ve endometrium kanserleri arasında potansiyel bir ilişkinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Her iki hastalığın gelişiminde de genetik yatkınlık ve karşılanmamış östrojenik uyarı etkili faktörlerdir. Yine iki hastalığın da nulliparite ve obezite gibi ortak risk faktörleri mevcuttur. Ayrıca meme kanserli hastalarda kullanılan tamoksifenin endometrium kanseri gelişimindeki rolü açıktır. Fakat tamoksifenle ilişkili olarak ortaya çıkan endometrium kanserleri bazı hastalarda östrojen bağımlı, düşük grade'li endometrioid tip endometrium kanserleri şeklinde iken bazı hastalarda ise yüksek grade'li tip 2 kanserler şeklindedir. Zaten seröz tip endometrium kanseri olan hastaların özgeçmişleri incelendiğinde, bunlarda %20'ye varan oranlarda meme kanseri öyküsü olduğu ortaya konmuştur (55).

2.1.4. Koruyucu Faktörler

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

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptiflerin kullanımı, endometrium kanseri riskini %50'den fazla azaltır. Bu koruyucu etki östrojen bağımlı endometrial proliferasyonu inhibe eden ve siklik dökülmeye neden olan progesteron komponentine bağlıdır. Kullanım süresi ne kadar uzunsa ve progesteron dozu ne kadar yüksekse koruyucu etki de o kadar artmaktadır. Bu koruyucu etki kullanım sona erdikten 20 yıl sonra bile devam edebilmektedir. Benzer koruyucu etki sadece progesteron içeren minipiller, progesteronlu rahim içi araçlar, enjektabl progesteron ve hormonsuz rahim için araçlarda da vardır (56).

Sigara kullanımı özellikle postmenopozal kadınlarda ve hormon replasman tedavisi kullananlarda azalmış endometrium kanseri riski ile ilişkilidir. Bu ilişki de içilen sigaranın miktarı ile orantılıdır. Sigaranın muhtemel risk azaltma mekanizmaları karaciğerde östrojen metabolizmasını uyararak dolaşımdaki östrojen düzeylerini düşürmesi, kiloyu azaltması ve menapoz yaşını öne çekmesidir (57).

Fiziksel aktivite, obeziteyi ve santral adipoziteyi azaltarak endometrium kanseri açısından koruyucu rol oynar. Ayrıca fiziksel aktivitesi fazla olanlarda seks hormon düzeylerinin, özellikle de östrojenin üretiminin azaldığı ortaya konmuştur ve endometrium kanserini azaltmada bu mekanizma da etkilidir. Yeterli fiziksel aktivitesi olanlarda endometrium kanseri riskinin ortalama %30-40 azaldığı rapor edilmiştir. Fiziksel aktivite arttıkça endometrium kanseri açısından koruyuculuk da artmaktadır (58).

Çay ve kahve içilmesinin de endometrium kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar vardır. Çay, toksik oksijen ürünlerini temizleyerek bu etkiyi oluştururken; kahve hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarını aktive ederek ve apoptozu etkileyerek endometrium kanseri riskini azaltabilmektedir (59-60).

Aspirin kullanımının ise özellikle obez kadınlarda endometrium kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir, bu azaltıcı etki de dozla orantılı gibi görünmektedir. Bu etkinin siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ile prostoglandin üretiminin ve de kronik inflamasyonun azalması ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Kronik inflamasyonda ortaya çıkan sitokinler hücrel immün cevabı baskılayarak ve anjiogenezi artırarak endometrial karsinogeneze katkıda bulunur. Diğer non-steroid anti-inflamatuar ajanlarda ise endometrium kanserini azaltıcı etki gözlenmemiştir (61).

17 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonuçlarına göre ileri yaşta çocuk doğurmak endometrium kanserinden koruyucu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu etkinin endometrium kanseri gelişiminde etkili olan parite, hormon kullanımı, obezite gibi diğer faktörlerden bağımsız olduğu ortaya konmuştur. Buna göre son doğumunu 25 yaştan önce yapanlarla karşılaştırıldığında 40 yaş veya üzerinde doğum yapan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski %44 azalmaktadır. Son doğum yaşındaki her 5 yıllık artış endometrium kanseri gelişme riskini %13 oranında azaltmaktadır. Bu risk azalması uzun yıllar boyunca da devam etmektedir. İleri yaşta doğum yapan hastalarda anovulasyonun daha az oranda görülmesi, gebelik boyunca mevcut olan yüksek progesteron seviyelerinin özellikle kanser riskinin fazla olduğu yaşlı kadınların endometriumu üzerindeki olumlu etkisi ve o yaşlarda mevcut olması daha muhtemel olan premalign hücrelerin doğum sırasında atılmasının koruyucu mekanizmalar olabileceği ileri sürülmüştür (62).

2.1.5. Tanı

Endometrium kanseri açısından genel popülasyon için önerilen bir tarama yöntemi mevcut değildir. Hastaların tipik başvuru şikayeti anormal uterin kanamadır ve sadece %20 kadar hastada bu tipik semptom mevcut değildir (63). Anormal uterin kanaması olanlarda temel amaç ise intrauterin bir patolojinin, özellikle de endometrium kanserinin ekarte edilmesi olmalıdır (64).

Anormal kanaması olmayan kişilerde de anormal servikal sitolojik bulgular, insidental endometrial kalınlaşma veya endometrial kavitede sıvı birikimi saptanabilir.

Endometrial neoplazi şüphesi ile başvuran hastalar öncelikle uterusun şekli, boyutu, aksı, mobilitesi ve pelvik kitle varlığı açısından detaylı muayene edilmelidir. Uygun laboratuvar testleri istenmelidir. Örneğin reproduktif çağda anormal uterin kanama ile başvuran her kadından gebelik ekartasyonu için kanda beta-HCG değeri görülmelidir. Kanama ağrırsa hematokrit ve pıhtılaşma bozukluğu göstergeleri önem kazanır. Pelvik sonografi bu hastalarda tercih edilecek ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi aynı zamanda anormal uterin kanamanın etyolojisinde yer alan diğer faktörler için de etkin bir ayırıcı tanı aracıdır.

Endometrial neoplazi şüphesinde kesin tanı endometrial örnekleme ile konur. Endometrial biyopsi genellikle ofis şartlarında Pipelle veya Karman kanülü yardımıyla veya ameliyathane şartlarında dilatasyon küretaj (D&C) yoluyla alınır. Yeterli doku örneği elde edilirse ofis örneklemenin tanısal doğruluğu ameliyathanede yapılan küretajinkine benzerdir. Fakat ofis örneklemede kanser saptanmayan hastalarda semptomlar persistans gösterirse ameliyathane koşullarında örneklemenin tekrarlanması önerilir. Ayrıca %5-8 hastada ofis örnekleme başarısız olabilmektedir (64).

45 yaşın üzerinde anormal uterin kanaması veya postmenopozal kanaması olan her hastada mutlaka endometrial örnekleme yapılmalıdır. 45 yaş altında olanlarda ise anormal uterin kanama persistans ise, obezite veya kronik anovulasyon gibi karşılanmamış östrojen maruziyeti söz konusu ise, tamoksifen kullanımı veya Lynch sendromu gibi endometrium kanseri riskini artıran bir durum mevcut ise veya medikal tedavi ile semptomlar kontrol altına alınamamışsa endometrial örnekleme

önerilmelidir (65). Ultrasonografide polip gibi fokal bir patolojiden şüphelenildiğinde ise salin infüzyon sonografisi veya histeroskopi yapılmalıdır (66).

Servikal sitolojik incelemede endometrial tip atipik glandüler hücreler varsa, 35 yaş veya üzerinde olanlarda veya anomral uterin kanaması olanlarda veya endometrium kanseri açısından risk taşıyanlarda herhangi bir tip atipik glandüler hücreler saptanmışsa, 40 yaş ve üzerinde benign endometrial hücreler saptanan ve anormal kanaması veya endometrium kanseri için artmış riski olanlarda da endometrial örnekleme yapılmalıdır (67, 68).

Aseptomatik kişilerde başka bir sebeple yapılan görüntüleme yöntemlerinde (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) endometrium kalınlaşması insidental olarak saptandığında veya postmenapozal dönemdeki hastada kanama ile birlikte endometrial kavitede sıvı varlığında da ileri inceleme (endometrial örnekleme dahil) gerekebilir. Özellikle aseptomatik endometrial kalınlaşmada örnekleme için eşik değer 10 mm alındığında hiçbir endometrial kanser vakasının atlanmayacağını, bu eşikle örnekleme yapıldığında endometrium kanseri saptanma oranının %6 civarında olduğu gösterilmiştir (69-70). Başka çalışmalarda ise kanaması olmayan postmenopozal bir kadında endometrial kalınlık 11 mm'nin altında ise kanser riskinin çok düşük olduğu ve örnekleme gerekmediği, kalınlık 11'nin üzerinde ise %7'ye yakın endometrium kanseri riski olduğu ve bu durumda biyopsi gerektiği saptanmıştır (71).

2.1.6. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Yapılan tetkikler ile endometrium kanseri tanısı alan kişiler tedavi öncesi ekstaruterin kitle, metastaz, asit varlığı ve eşlik eden komorbiditeler açısından değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi bir tümör belirteci olan serum CA 125 ölçülmesi hastalığın tanı anındaki yaygınlığı hakkında bilgi verebilir. Herediter sendrom varlığı da sorgulanmalıdır, çünkü bu tür bir sendrom varlığında hastada senkron tümör olasılığı söz konusu olabilir (72). Tam cerrahi evreleme planlanan hastalarda myometriyum invazyonu veya servikal tutulum açısından pelvik veya abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek yoktur. Ancak gerekli durumlarda (klinik evreleme yapılacaksa veya fertilitenin korunması düşünüldüyse) manyetik

rezonans görüntüleme (MRG) diğer görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi) ile karşılaştırıldığında myometrial invazyon ve servikal tutulumu göstermede daha başarılıdır (73,74). Direkt akciğer grafisi de ilk değerlendirmede rutin olarak istenmelidir.

2.1.7. Evreleme

Endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör tanı anında hastalığın evresidir. Endometrium kanseri en son 2009 yılında revize edilen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evreleme sistemi doğrultusunda cerrahi olarak evrelenir (Tablo 4) (75).

Tablo 4. Endometrium kanserinde kullanılan 2009 FIGO cerrahi evrelemesi

Evre	Açıklama
Evre I	Tümör uterin korpusla sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok veya %50'nin altında myometrial invazyon var
IB	%50 veya üzerinde myometrial invazyon var
Evre II	Servikal stromal invazyon var
Evre III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım var
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adneksial tutulum var
IIIB	Vajen ve/veya parametrium tutulumu var
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı var
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı var
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz var
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu var
IVB	Uzak metastaz var (intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dahil)

Standart evreleme prosedürü total ekstrasfalyal (tip 1) histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi ile birlikte bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu içerir (75). Cerrahi evreyi değiştirmemesine rağmen genellikle batın yıkama sitolojisi de alınır. Omentektomi özellikle tip 2 kanser varlığında

yapılmalıdır. Şüpheli alanlardan biyopsi ve metastaz varlığında sitoredüksiyon da önerilen cerrahi yaklaşımlardır.

2.1.8. Tedavi

Endometrium kanserinde primer tedavisi cerrahidir ve daha önce de belirtildiği gibi cerrahide standart minimal yaklaşım total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu içerir (75). Fertilite arzusu olan genç hastalarda belli koşullarda medikal tedavi şeklinde konservatif yaklaşım söz konusu olabilir ve bu progesteron kullanımı ile sağlanır (76). Buna ek olarak seçilmiş bir hasta grubunda standart cerrahiye kıyasla daha konservatif cerrahi yaklaşım uygulanabilir. Bu hastaları belirlemek için preoperatif endometrial biyopside grade 1 veya 2, endometrioid tip adenokarsinom tanısı konanlarda histerektomi sonrası frozen inceleme istenir. Frozen değerlendirmede tümör 2 cm'nin altında, servikal uzanım veya adneks tutulumu yok ve cerrahide uterus dışında hastalık şüphesi mevcut değilse tam evreleme yapılmadan histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi aşamasında cerrahi sonlandırılabilir (77).

Endometrium kanserinde adjuvan tedavi kararı etkileyen en önemli faktörler hastalığın evresi ve tümörün grade'idir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group, GOG), orta-yüksek riskli hastaları yaş ve üç ayrı patolojik kriter varlığına göre tanımlamıştır. Patolojik kriterler derin myometrial invazyon varlığı, grade 2 veya 3 tümör, lenfovasküler invazyon varlığı olarak belirlenmiştir (78). Bu kriterler dışında kalan hastalar düşük-orta risk grubundadır.

Düşük risk grubundaki hastalar, prognozları çok iyi olduğu için cerrahi sonrası radyoterapi veya kemoterapi gibi bir adjuvan tedavi almadan izlenebilir (78). Orta-yüksek risk grubundaki hastalar ise, cerrahi sonrası lokal rekürrens riskini azaltmak amacıyla adjuvan radyoterapiye adaydırlar. Fakat bu hastalarda adjuvan radyoterapinin genel sağkalıma bir etkisi yoktur (79).

Adjuvan kemoterapinin orta-yüksek risk grubundaki hastalarda radyoterapiye alternatif olarak verilebileceğini gösteren veri sayısı yetersizdir. 425 endometrium kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada adjuvan radyoterapi alan hastalar ve en az üç

kür siklofosfomid, sisplatin, doksorubisin kemoterapisi alan hastalar karşılaştırılmış, progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (80).

Radyoterapinin uzak rekürrenslere etkisi olmaması nedeniyle kombine kemoterapi ve radyoterapi rejimleri adjuvan tedavi yaklaşımında düşünülebilir. Kombine tedavi modaliteleri evre 1-2 seröz veya berrak hücreli endometrium kanserlerinde önerilmektedir (81). Kombine tedavinin orta-yüksek risk grubundaki yararını karşılaştırabilmek için GOG 249 ve PORTEC-3 adlı randomize çalışmaları halen devam etmektedir.

İleri evre (evre 3-4) hastalık varlığında ise adjuvan tedavi olarak karboplatin ve paklitaksel şeklinde kombine kemoterapi rejimleri önerilmektedir (82).

Herhangi bir sebeple tam olarak evrelenemeyen hasta grubuna ise cerrahi sonrası pelvik radyoterapi verilebilir (83).

2.2. Endometrial Hiperplaziler ve Endometrial İntraepitelyal Neoplaziler

Endometrial hiperplazi (EH), değişik büyüklük ve görünüşteki endometrial glandların fizyolojik olmayan proliferasyonudur. Proliferatif endometriyumla karşılaştırıldığında gland/stroma oranında artış vardır. Tanı anormal proliferasyon, glandüler yapılarıdaki değişiklikler ve azalmış stroma ile konur. Bu paternde sitolojik atipi olabilir ya da olmayabilir (21,84). Hiperplazilerin ayırıcı tanısında düzensiz proliferatif endometrium, polipler, silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi), kistik atrofi ve endometriyal glandüler ve stromal yıkım göz önüne alınmalıdır. Endometriyal hiperplaziler geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellikte anormal proliferasyonlar grubudur ve bir kısmı endometrial karsinomun prekürsör lezyonlarıdır (85).

Endometrium adenokarsinomunun prekürsör lezyonları daha yeni tarif edilen sınıflama sistemine göre ise EİN şeklinde adlandırılmaktadır (20).

2.2.1. Sınıflandırma

Endometrium kanserinin prekürsör lezyonları olmaları ve kanserle eş zamanlı bulunabilmeleri nedeniyle hiperplazilere tanı koyulabilmesinin ve uygun tedavi planlanmasının optimal duruma getirilebilmesi için günümüze kadar hiperplaziler için farklı sınıflandırmalar oluşturulmuştur. Sınıflamalarının tarihi incelendiğinde Campbell ve Barter (1961), Beutler (1963), Gusberg ve Kaplan (1963), Gore ve Hertig (1966), Vellios (1972), Hendrickson ve Kempson (1979) ve Tavassoli ve Kraus (1978) tarafından önerilen farklı sınıflama sistemleri ve tanımlamalar olduğu görülmektedir (Tablo 5) (21).

Tablo 5. Endometrial hiperplaziler için önerilen farklı sınıflama sistemleri

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

Bunlardan Vellios'un sınıflamasında, hiperplaziler kistik, adenomatöz ve atipik hiperplazi olarak gruplandırılmıştır. Bu sınıflama her zaman objektif olmamasına rağmen uzun yıllar boyunca kullanılmıştır (86).

Hendrickson ve Kempson 1979'da hiperplazileri atipisiz ve atipili olmak üzere iki gruba ayırmış, atipili grubu da hafif, orta ve şiddetli olmak üzere alt gruplara ayırmıştır. Ancak bu sınıflama da tanı karışıklıklarını önleyememiştir (87).

1985'te Kurman ve Norris endometrial hiperplazileri yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks olarak, sitolojik ve nükleer atipi içermelerine göre ise atipisiz ve atipili olarak sınıflandırmışlardır (3). Bu sınıflandırma 1994 yılında World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul görerek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. WHO 94 şeklinde adlandırılan bu sınıflama günümüzde halen en yaygın kullanılan sınıflama sistemi olma özelliğini sürdürmektedir.

2.2.1.1. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (WHO 94)

Bu sınıflama sistemi endometriumun glandüler ve stromal yapı paterni ve nükleer atipinin varlığı veya yokluğu olmak üzere iki özelliğe dayanır. Böylece endometrial hiperplazi dört gruba ayrılır: basit atipisiz endometrial hiperplazi, kompleks atipisiz endometrial hiperplazi, basit atipili endometrial hiperplazi ve kompleks atipili endometrial hiperplazi (3).

Histopatolojik olarak, atipi içermeyen basit endometrial hiperplazide, gland/stroma oranı gland lehine artmıştır. Glandların bir kısmı kistik genişlemiştir, aralarında şekil ve boyut farkı vardır. Uzun, düzenli sınırlı çekirdekleri ve dar sitoplazmaları olan epitel hücreleri izlenir. Bu hücrelerin nükleusları bazal membrana diktir ve kromatin paterni düzenli dağılımlıdır. Stroma ise hücreden zengin ve kompakt yapıdadır. Bu bulgulara ek olarak hücrel atipinin görülmesi, basit atipili endometrial hiperplazi olarak tanımlanır (3,88).

Kompleks endometrial hiperplazide ise glandlar stromaya ve lümene doğru çıkıntılar göstererek daha kompleks görünüm kazanmışlardır. Gland/stroma oranı basit endometrial hiperplaziye göre daha da artmıştır. Gland epitelinde atipi varlığında ise patoloji kompleks atipili endometrial hiperplazi olarak adlandırılır. Tipik olarak mitoz izlenir. Hiperplaziler fokal veya diffüz olarak görülebilirler (3,88).

Nükleer atipide morfolojik olarak iri yuvarlak çekirdekli, kromatini çekirdek membranı etrafında yoğunlaşmış, nükleus/sitoplazma oranı artmış, nükleolusu seçilebilen, belirgin polarite kaybı ve sıralanma artışı olan hücreler söz konusudur (6).

WHO 94 sınıflamasında endometrium kanserine progresyonu gösteren en önemli kriter atipi varlığıdır. Endometrial hiperplazilerin kansere progresyonunu gösteren en önemli veri Kurman ve ark. tarafından elde edilmiştir. Kurman ve ark. tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edildikten sonra histerektomi yapılan 170 hastayı retrospektif olarak incelediklerinde kansere ilerleme riskinin basit atipisiz endometrial hiperplazili hastalarda %1, kompleks atipisiz endometrial hiperplazili hastalarda %3, basit atipili endometrial hiperplazili hastalarda %8, kompleks atipili endometrial hiperplazili hastalarda %29 olduğunu tespit etmişlerdir. Hiperplazilerin çoğunun ise değişmeden kaldığı ya da kendiliğinden düzelebildiği de gözlenmiştir (Tablo 6) (3).

Tablo 6. WHO 94 sınıflamasına göre farklı endometrial hiperplazi tiplerinde doğal seyir

Hiperplazi tipi	Regresyon (%)	Persistans (%)	Kansere progresyon (%)
Basit atipisiz	80	19	1
Kompleks atipisiz	80	17	3
Basit atipili	69	23	8
Kompleks atipili	57	14	29

Endometrial hiperplazi tanısı alan bir hastada karsinoma ilerleme süresi belirsizdir. 2010 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında endometrial hiperplazi tanısı alan hastalar 19 yıl boyunca izlenmiştir. Karsinoma ilerleme süresi ortalama 6 yıl olarak saptanmıştır. Kansere ilerleme oranı ise Kurman ve ark. çalışmasına benzer olarak atipili grupta atipisiz gruba göre daha fazla bulunmuştur (%28'e karşılık %5) (89).

Ancak WHO 94 sınıflamasının en önemli dezavantajı tanı kriterlerinin subjektif olması ve bu nedenle de tanının tekrarlanabilirliğinin ve tanımlar arasındaki uyumun düşük olmasıdır. 2006 yılında yapılan bir GOG çalışmasında atipili endometrial hiperplazi tanısı konan 306 kişinin endometrial biyopsi materyalleri tanının tekrarlanabilirliğini ve patoloğlar arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla tekrar incelenmiştir. Burada tanı konmuş materyaller 3 patoloğ tarafından tekrar

değerlendirildiğinde en az 2 patoloğun aynı sonuçta hemfikir olduğu durum çoğunluk tanısı (majority diagnosis) şeklinde kabul edilmiştir. Buna göre olguların sadece %40'ının tanısında her 3 patoloğun da hemfikir olduğu görülmüştür. Çoğunluk tanısı %29 hastada adenokarsinom şeklinde iken %7 hastada normal, %18 hastada ise atipisiz endometrial hiperplazi şeklinde rapor edilmiştir. Dolayısıyla atipili endometrial hiperplazi tanısının tekrarlanabilirliğinin ve farklı patoloğların koyduğu tanımlar arasındaki uyumun çok düşük olduğu ortaya konmuştur (7).

WHO 94 sınıflandırmasının diğer bir dezavantajı ise kompleks atipili hiperplazi ile iyi diferansiye endometrioid tip endometrium adenokarsinomunun ayırımındaki güçlülüdür. Trimble ve ark.nın yaptığı çalışmada yerel hastanelerde atipili endometrial hiperplazi tanısı almış 289 hastanın endometrial örnekleri tekrar incelendiğinde %29 hastada invazif endometrium adenokarsinomu olduğu görülmüştür (90).

Endometrial hiperplazi saptanan, özellikle de atipili endometrial hiperplazi saptanan hastaları bekleyen bir diğer tehlike de eşzamanlı invazif endometrium adenokarsinomu riskidir. Daha önce de sonuçlarından bahsedilen GOG çalışmasında atipili endometrial hiperplazi saptanan hastalara 12 hafta içinde histerektomi yapıldığında %43 civarında endometrial kanser saptandığı rapor edilmiştir (90). Değişik çalışmalar atipili endometrial hiperplazi tanısı konan hastalarda eşlik eden invazif kanser sıklığının %17-52 olduğunu göstermektedir (22). Bizim hastanemizin verilerine göre ise bu oran yaklaşık %34'tür (23).

Bunlara ek olarak WHO 94 sınıflama sistemi ile ulaşılan tanımlar spesifik bir tedavi yaklaşımını işaret etmemektedir, yani klinisyeni yönlendirmemektedir.

Bu önemli dezavantajlarından ötürü WHO 94 sınıflama sistemine alternatif olabilecek, özellikle de onun iyi belirlenmiş dezavantajlarını ortadan kaldırabilecek yeni bir sınıflama sistemi arayışları ortaya çıkmıştır. Bu arayışlar sonucunda 2000'li yılların başlarında Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EIN) klasifikasyon sistemi tarif edilmiştir (10).

2.2.1.2. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) Sınıflaması

EİN sistemi esasen WHO 94'e göre endometriumun gerçek prekürsör lezyonlarının daha doğru saptanabilmesi ve hiperplazisi olan hastaların tedavisinin daha iyi yönlendirilebilmesi için geliştirilmiş bir sınıflamadır. Benign, premalign ve malign lezyonları belirlemek için histomorfolojik, genetik ve klinik bilgiler toplanarak oluşturulan daha objektif patolojik kriterleri içerir (8,10). Bu sınıflandırma henüz yaygın olarak kabul görmemiş olsa da hastanemiz de dahil olmak üzere bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır.

Bu sınıflandırma sisteminde endometrial patolojiler değişik klinik yaklaşımlar gerektirecek üç ana gruba ayrılmıştır: endometrial hiperplazi veya benign endometrial hiperplazi, EİN ve karsinom (Tablo 7) (13).

Tablo 7. EİN sınıflama sisteminde tanı kategorileri ve önerilen tedavi yaklaşımları

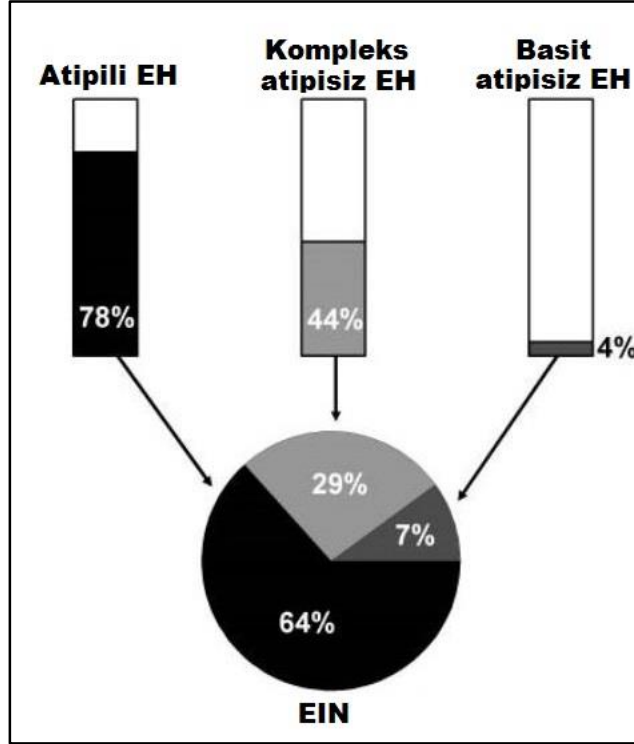
Tanı	Topografi	Fonksiyonel Kategori	Tedavi
Endometrial hiperplazi	Fokal	Östrojen etkisi	Hormonal
EİN	Fokal başlar, diffüze ilerler	Prekanser	Hormonal veya cerrahi
Karsinom	Fokal başlar, diffüze ilerler	Kanser	Cerrahi

EİN sınıflama sistemine göre benign endometrial hiperplazide tipik olarak anovulasyon veya başka nedenlerle ortaya çıkan karşılanmamış östrojen maruziyetinden kaynaklanan benign yapısal değişiklikler vardır. Bu lezyon poliklonaldır ve hormon bağımlıdır. Bu nedenle de hormonal tedavi önerilir.

EİN ise gerçek endometrial prekanseröz lezyondur. EİN'in objektif tanısı için moleküler testler kullanılarak monoklonalite ve PTEN mutasyonu ortaya konmalı, kompüterize morfometrik analiz yapılarak hesaplanan D skorunun da 1'in altında olduğu gösterilmelidir (8,9, 11-14). Fakat daha önce de belirtildiği gibi bu testler günlük rutinde kullanım için uygun olmayan testlerdir. Bu nedenle EİN tanısında konvansiyonel ışık mikroskopu ve hematoksilin-eozinle boyalı preparatlar

kullanılarak ulaşılabilecek subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Subjektif EİN tanısı için Tablo 1’de belirtilen 5 kriterin tamamının mevcut olması gereklidir (15). Bu kriterler kullanılarak elde edilen EİN tanısının objektif EİN tanısı ile uyumunun yüksek olduğu saptanmıştır (16). Fakat subjektif EİN tanısı koyma aşamasında hem jinekoloğun, hem de patoloğun dikkat etmesi gereken bazı önemli hususlar mevcuttur. Öncelikle endometrial intraepitelyal neoplazi lezyonları monoklonal olduğu ve fokal olarak geliştiği için normal bir endometrial biyopsi veya küretaj spesmeninin sadece bir kısmında saptanabilir. Hastaların sadece %20 kadarlık bir grubunda ilk tanı sırasında lezyonların tüm endometrial alanı kapladığı görülür. Biyopsi örnekleri çok küçük veya ileri derecede fragmente olursa tanı için gerekli olan fokal değişiklikler her zaman göze çarpmayabilir. Bu nedenle tanı için patolog öncelikle spesimeni küçük büyütmede incelemeli ve tanı için yoğunlaşması gereken alanı seçmelidir. Bir başka önemli husus ise progesteron tedavisi verilen hastalardan alınan biyopsi örneklerinin incelenmesidir. Bu durumda stromal psödosedidializasyon oluşacak, stromal komponentin miktarının artması sonucunda glandlar birbirinden uzaklaşacaktır. Bu değişiklikler tanı kriterleri arasında yer alan gland dansitesi ve lezyon boyutu gibi önemli özellikleri etkileyeceği için tanısız güçlükler neden olabilmektedir. Bu nedenle jinekolog tarafından patoloji istek kağıdında hastanın bu tür bir tedavi aldığından ve tedavinin detaylarından bahsedilmelidir. Daha uygun olan yaklaşım ise özellikle hormonal tedaviden kaynaklanan tanısız problem söz konusu ise çekilme kanamasından 2-4 hafta sonra tekrar biyopsi yapılmasıdır (15).

EİN sistemindeki tanı sınıfları birebir olarak WHO 94 tanı sınıfları ile örtüşmez. Örneğin eski sınıflamada kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alanların tümü yeni sınıflamada EİN tanısı almaz. Tersine eski sınıflamada basit veya kompleks atipisiz endometrial hiperplazi saptanan hastaların preparatları yeni sınıflama sistemi kriterleri kullanılarak tekrar incelendiğinde belli oranda EİN tanısı konabilmektedir. Yine de iki sınıflama sisteminin belli oranda kesiştikleri alanlar da mevcuttur, buna göre EİN tanılarının %64’ünü WHO 94 kriterlerine göre kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alan hastalar oluşturmaktadır ve atipili hiperplazi saptanan hastaların önemli bir kısmında histopatolojik bulgular EİN varlığı ile uyumludur (Şekil 1) (16).



Şekil 1. İki sınıflama sistemi ile elde edilen tanıların karşılaştırılması

Kullanımı hem dünya genelinde, hem de ülkemizde henüz yaygın kabul görmemesine rağmen EİN tanısının ileride endometrium kanseri gelişimi riski ile önemli oranda korele olduğu saptanmıştır (10,16). EİN tanısı alan hastaların %41'inde 1 yıl içinde endometrium adenokarsinomu saptanırken 1 yıl içinde kanser saptanmayan hastalarda ise zaman içinde kanser gelişimi açısından artmış risk söz konusudur (28). Endometrial biyopsi örneklerinde kompüterize morfometrik analiz kullanılarak hesaplanan D-skoru 1 veya altında saptanan hastalarda D-skoru 1'in üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında endometrium kanseri gelişme riski 45 kat artmıştır (91-94). D-skoru ile WHO 94 sınıflamasının karşılaştırıldığı ve tanı sonrası hastaların en az 10 yıl izlendiği bir çalışmada D-skorunun kansere progresyonu belirleme açısından sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerinin sırasıyla %100, %78, %100 ve %58 olduğu, bunların WHO 94 sınıflama sistemi kullanıldığında ise %89, %60, %94 ve %44 olduğu gösterilmiştir. Buna göre kompüterize morfometrik analiz kullanıldığında hastalardan endometrium kanserine progresyon açısından risk altında olanlar daha doğru bir şekilde saptanabilmektedir (94).

Endometrium kanseri geliştiren hastalarda öncü lezyonun EİN olma ihtimali de atipili hiperplazi olma ihtimalinden daha fazladır. Hiperplazi tanısı olup izlem sırasında endometrium kanseri geliştiren 67 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada alınmış olan biyopsilerin %97'sinde EİN olduğu görülürken sadece %78'inde atipili endometrial hiperplazi mevcudiyeti saptanmıştır (95). Ayrıca EİN saptanan hastaların ortalama yaşları 52 iken endometrioid tip endometrium adenokarsinomlu hastalarının ortalama yaşları ise 60'tır. Bu saptama da EİN'in iyi diferansiye endometrioid tip endometrium adenokarsinomunun öncüsü olduğunu destekleyen bir saptamadır. Nitekim EİN tanısı konup uzun süre izlenen hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada endometriumda adenokarsinom saptanana kadar geçen srenin ortalama 4 yıl olduğu görülmüştür (9,95).

Endometrial biyopside EİN saptanan hastalarda belki de en önemli sorun tanı anında da hastada iyi diferansiye bir endometrium kanseri bulunma riskidir. Değişik yayınlara göre bu oran %40'a kadar yükselebilmektedir (18,24). Bu konuda bölümümüzde yapılan bir çalışmada WHO 94 sınıflamasına göre endometrial hiperplazi tanısı alıp 2 hafta içinde cerrahi tedavi (histerektomi) uygulanmış hastaların biyopsi ve histerektomi spesmenleri EİN sistemine göre tekrar incelenmiştir. Biyopsi tanısı kompleks atipili hiperplazi olanların %94,1'inde ve kompleks atipisiz hiperplazi olanların %41,7'sinde EİN saptanırken basit atipili hiperplazi saptananların hiçbirinde EİN saptanmamıştır. Hastaların %18,4'ünde eşzamanlı endometrium kanseri olduğu saptanmıştır. Kanser saptanan hastaların tümünde biyopsi spesmenlerinde EİN olduğu görülmüştür. Biyopside EİN olan hastaların histerektomi spesmenlerinde endometrium kanseri saptanma oranı %24,3 iken EİN olmayanların hiçbirinde kanser görülmemiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, biyopsi örneklerinde EİN tanısının eşzamanlı endometrium kanserinin varlığını belirleme açısından %100'lk sensitivite ve %100'lk negatif prediktif değere sahip olduğu anlamına gelmektedir (25).

EİN sisteminin bir diğer önemli avantajı da WHO 94 sınıflama sisteminde saptanan büyük boyuttaki tanı uyumsuzluklarını ortadan kaldırmış gibi görünmesidir. Preparatların EİN var veya yok şeklinde değerlendirildiği bir çalışmada farklı patologlar arasında bu açıdan %75 uyum olduğu saptanmıştır. Bu tanının aynı patolog tarafından tekrarlanabilirliğinin ise yaklaşık %93 olduğu görülmüştür (16).

2.2.2. Prekanseröz Endometrial Lezyonlarda Epidemiyoloji

Endometrial hiperplaziler anormal uterin kanaması olan kadınlarda %1.5-15 oranında, tüm histerektomilerde ise %5'e varan oranlarda saptanmaktadır. Tanı anında hastalar en sık 50-54 yaş arasındadır. Atipili hiperplaziler atipisizlere göre daha geç yaşta tanı alır (5,6). EİN ise tüm endometrial biyopsilerin %1.4 kadarında saptanır. Hastalar tanı anında ortalama 53 yaşındadır ve EİN tanısı endometrium kanseri tanısından ortalama 4 yıl önce konmaktadır (17,18,95).

2.2.3. Prekanseröz Endometrial Lezyon Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri

Endometrial hiperplaziler ve EİN endojen veya eksojen östrojenik stimülasyona verilen proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Bu anlamda risk faktörleri tip 1 (östrojen bağımlı) endometrium kanseri gelişiminde rol oynayan faktörlere benzerdir. Buna göre en önemli risk faktörleri progesteronsuz postmenopozal östrojen tedavisi, tamoksifen kullanımı, nulliparite, polikistik over sendromu gibi kronik anovulasyona neden olan klinik durumlar, obezite ve granuloza hücreli tümörler ve tekomalara gibi östrojen salgılayan tümörlerdir (bakınız Tablo 2) (28,29).

2.2.4. Prekanseröz Endometrial Lezyonlarda Semptomlar ve Tanı

Endometrial hiperplazi ve EİN büyük oranda semptomatik klinik patolojilerdir. Hasta premenopozal dönemde ise menoraji ve/veya metroraji, postmenopozal dönemde ise postmenopozal kanama şeklinde semptom oluştururlar.

Bu tür semptomlar varlığında endometrial patoloji var olup olmadığını kesin olarak değerlendirmek için endometrial örnekleme yapılmalıdır. Fakat değerlendirme aşamasında öykü, fizik muayene ve transvajinal ultrasonografi de önemlidir, bunlar hem risk faktörlerini ortaya koymada, hem de olası diğer anormal uterin kanama nedenlerini belirlemede yardımcı olur. Muayene kanamanın uterus kökenli olduğunu teyit etmede ve genital sistemin vulva, vajen gibi diğer kısımlarından veya üriner sistem veya gastrointestinal sistem gibi non-jinekolojik bölgelerden olmadığını

saptamada son derece önemlidir. Bunun dışında özellikle postmenopozal dönemde olup obezite veya hormon tedavisi gibi bilinen bir östrojen kaynağı olmayan hastalarda östrojen salgılayan tümör olasılığı akılda tutulmalı ve bu yönden hasta araştırılmalıdır.

2.2.5. Prekanseroz Endometrial Lezyonlarda Tedavi

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

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

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

Ekspektan yaklaşım özellikle hastada progesteron tedavisi kontrendike ise veya progesteronla yan etki oluşmuşsa önerilir. Burada normal endometrium histolojisi elde edilene kadar, 3-6 ay aralıklarla endometrial küretaj yapılır. Bu yaklaşımla %70 hastada regresyon elde edilir. Eğer lezyon persistans gösterir veya progresyon saptanırsa tedavi önerilir (96).

Medikal tedavide en sık kullanılan ajanlar progestinlerdir. Ama aromataz inhibitörleri, selektif östrojen reseptör modölatörleri, gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri ve danazol da kullanılabilen diğer ajanlardır. Ayrıca anovulasyonu olan hastalarda ovulasyon indüksiyonu veya kombine oral kontraseptifler de kullanılabilir (97). Progestinlerin temel etki mekanizması östrojenin mitojenik etkilerini antagonize etmeleridir. Bunu östrojen reseptörlerini azaltarak ve hidroksilaz enzimini aktive edip estradiölü daha az aktif estrona

dönüştürerek yaparlar. Diğer etki mekanizmaları apoptozun indüksiyonu, stromal desidüalizasyon ve endometrial atrofidir. Fakat progestin tedavisi ile ilgili olarak doz, tedavi süresi, tercih edilecek progestinin türü ve kullanım yolu ile ilgili halen net ortaya konmuş standartlar yoktur (21, 97). En sık tercih edilen ve bu nedenle de klinik tecrübenin en fazla olduğu progestin medroksiprogesteron asetatıdır. Genellikle oral yolla 5-10 mg verilir, sıklık (ayda 12-14 gün) veya devamlı şekilde kullanılır. 3-6 ay kullanım ve regresyon olana kadar 3-6 ay aralıklarla kontrol endometrial örnekleme önerilir. Bu tedavi ile %80-90 hastada regresyon sağlanır. Ama zaman içinde %10 hastada rekürrens riski vardır. 3 veya 6 ay kullanm sonrası regresyon yok veya progresyon varsa ya medroksiprogesteron asetat dozu artırılıp medikal tedaviye devam edilir ya da cerrahi yaklaşım tercih edilir (21).

Atipili endometrial hiperplazide eşzamanlı kanser varlığı ve tedavisiz kansere ilerleme riski daha fazla olduğu için tedavide semptom kontrolü dışında kanserin ekartasyonu ve kansere progresyonun önlenmesi de amaçlanmalıdır. Bu hastalarda fertilitate arzusu yoksa veya hasta postmenopozal ise cerrahi tedavi önerilmelidir. Fertilitate arzusu olanlarda ise medikal tedavi uygulanabilir, ama genellikle daha yüksek dozda progestin kullanımı önerilir ve burada en sık kullanılan progestin megestrol asetatıdır. Medikal tedavi başlanan hastalarda 3 ay sonra kontrol örnekleme yapılmalıdır, persistans varsa doz daha da artırılmalıdır. Atipili hiperplazide medikal tedavide regresyon oranları daha düşük olup %60-85 arasında değişir. %40 hastada persistans, %25 hastada ise rekürrens riski söz konusudur. Aynı zamanda tedaviye rağmen kansere progresyon riskinin olduğu akılda tutulmalıdır (21,98,99). Medikal tedavide median regresyon zamanı 6-9 aydır. Regresyon sonrası çocuk isteği varsa gebelik teşebbüsü önerilir, çocuk isteği yoksa rekürrensi önlemek idame progestin tedavisi ve bu idame süresince 6-12 ay aralıklarla endometrial örnekleme yapılması önerilir (100-102).

Atipili endometrial hiperplazide cerrahi tedavi tercih edilmişse total ekstrasfasyal histerektomi yapılmalıdır. Eşzamanlı endometrium kanseri olabileceği ve bunun serviksi tutma riski nedeniyle subtotal histerektomi yapılması önerilmemektedir. Bu hastalarda mevcut olabilecek ortalama 1/3 oranındaki eş zamanlı endometrium kanserinden ötürü mümkünse intraoperatif frozen inceleme de yapılmalıdır (23). Cerrahi yaklaşım sırasında bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)

yapılması ise tartışmalıdır. Hasta premenopozal ve frozen incelemede endometrium kanseri mevcut değilse tüp ve overler korunabilir. Ama hasta postmenopozal dönemde ise histerektomiye BSO eklenmelidir. Frozen inceleme eş zamanlı endometrium kanseri varlığını göstermişse de %5 civarında over metastazı riski ve özellikle genç hastalarda %15'lere varan senkron over-endometrium kanseri olasılığı düşünülerek BSO yapılmalıdır (90, 103,104).

Hastanın tanısı için EİN sınıflama sistemi kullanılmış ve benign endometrial hiperplazisi tanısına ulaşılmış ise amaç semptomları düzeltmektir ve hormonal tedavi uygun yaklaşımdır. Ama EİN tanısı söz konusu ise fertilitate arzusu olanlarda hormonal tedavi düşünülebilir. Hormonal tedavi başarısız ise veya fertilitate arzusu yoksa frozen inceleme ile birlikte histerektomi planlanmalıdır. EİN'deki progesteron tedavisinde de optimal rejim net değildir. Cevap oranları ise %75-80 civarındadır. Hormonal tedavi sırasında 3 ayda bir kontrol biyopsiler alınmalıdır. Hormonal tedavi oldukça etkin görünmektedir ve bu tedavi persistan EİN riskini %90, kansere progresyon riskini ise %75 oranında azaltır (18).

3. MATERYAL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın Jinekoloji polikliniğine Ocak 2002 ve Haziran 2014 tarihleri arasında başvurmuş olan ve endometrial patoloji düşündürülen semptom veya bulguları nedeniyle endometrial biyopsi yapılan hastalardan WHO 94 ve EİN sistemine göre prekanseröz lezyon (kompleks atipili endometrial hiperplazi veya endometrial intraeptelyal neoplazi) tanısı alıp cerrahi tedavi (en az total histerektomi) uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bu hastaların klinik özellikleri (yaş, menopozal durum, başvuru şikayeti), yapılan cerrahiler (histerektomi, histerektomiye ilaveten salpingo-ooforektomi, histerektomiye ilaveten lenf nodu diseksiyonunu da içeren cerrahi evreleme) ve histopatolojik bulguları (endometrial biyopsi sonuçları, nihai patoloji sonuçları) hasta dosyaları ve hastanenin elektronik hasta kayıt sistemi taranarak retrospektif olarak derlendi.

Bu hastalardan nihai patoloji raporunda endometrium kanseri dışında jinekolojik veya non-jinekolojik kanser saptananlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan endometrial biyopsi örnekleri WHO 94 sınıflamasına göre incelenip rapor edilen hastalar "WHO 94 grubu" şeklinde adlandırılırken EİN sistemine göre patolojik tanı alan hastalar "EİN grubu" şeklinde adlandırıldı. İki grupta nihai patolojik inceleme sonucunda saptanan eş zamanlı invazif endometrium adenokarsinomu oranları belirlendi ve karşılaştırıldı.

Hasta dosyaları ve elektronik hasta kayıt sisteminden elde edilen veriler SPSS (Statistical Analyses for Social Sciences, Chicago, IL) version 20.0 programı kullanılarak kaydedildi ve istatistiksel analizler aynı program kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için t-testi, sürekli olmayan değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak

incelenmiş olup tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir (Proje no: GO 15/17, Karar no: GO 15/17 - 30).

4. BULGULAR

Endometrial patoloji düşündüreren semptom veya bulguları nedeniyle endometrial biyopsi yapılan toplam 278 hasta belirlendi. Bunlardan endometrium kanseri dışında bir malignite tanısı konanlar çıkarıldıktan sonra 267 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 189'u (%70.8) WHO 94 grubunda iken 78'i (%29.2) EİN grubunda idi. Çalışma grubunda bulunan tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ortalama yaşları 50.2 ± 7.8 olup 31 ile 82 arasında değişmekte idi. Hastaların 188'i (%70.4) premenopozal olup menoraji, metroraji veya menometroraji şikayeti ile başvururken kalan 79 hasta (%29.6) postmenopozal olup postmenopozal kanama şikayeti ile başvurmuştu.

WHO 94 ve EİN grubunda bulunan hastalar yaş, menopozal durum ve başvuru semptomu açısından benzerdi (Tablo 8).

Tablo 8. WHO 94 ve EİN grubundaki hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik özellik	Hasta grubu		p değeri
	WHO 94 grubu (n=189)	EİN grubu (n=78)	
Yaş (ort \pm SS)	50.4 \pm 7.5	49.8 \pm 8.6	0.57
Menopozal durum			
Premenopozal (n,%)	134 (%70.9)	54 (%69.2)	0.79
Postmenopozal (n,%)	55 (%29.1)	24 (%30.8)	
Başvuru şikayeti			
PMK	55 (%29.1)	24 (%30.8)	0.79
Menoraji ve/veya metroraji	134 (%70.9)	54 (%69.2)	

WHO, Dünya Sağlık Örgütü; EİN, Endometrial intraepitelyal neoplazi; ort, ortalama; SS, standart sapma

WHO 94 grubundaki hastaların endometrial biyopsi sonuçlarına bakıldığında en sık basit atipisiz endometrial hiperplazi saptandığı görüldü. İkinci en sık konan tanı ise kompleks atipili endometrial hiperplazi idi. Buna göre 146 hastada (%77.2)

atipisiz endometrial hiperplazi varken 43 hastada (%22.8) atipili endometrial hiperplazi mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. WHO 94 grubundaki hastaların endometrial biyopsi tanıları

Tanı	n	%
Atipisiz EH	146	77.2
Basit atipisiz EH	125	66.1
Kompleks atipisiz EH	21	11.1
Atipili EH	43	22.8
Basit atipili EH	10	5.3
Kompleks atipili EH	33	17.5

EH, endometrial hiperplazi

Hastalardan 258'ine (%96.6) total abdominal histerektomi ± salpingo-ooforektomi yapılırken sadece 9 hastaya (%3.4) retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu da içeren tam cerrahi evreleme yapıldığı görüldü. Tam evreleme kararı intraoperatif değerlendirme (histerektomi spesmeninin ameliyat odasında açılıp incelenmesi ve/veya frozen inceleme) bulgularına dayanarak verilmişti.

İntraoperatif frozen incelemenin ise toplam 112 hastadan (%41.9) istendiği saptandı. WHO 94 sınıflamasına göre biyopsi tanısı alan hastaların 47'sinden (%24.9) frozen inceleme istenirken EİN sınıflamasına göre biyopsi tanısı alan hastaların 65'inden (%83.3) frozen inceleme istenmişti ($p<0.001$). WHO 94 sistemine göre tanı alanlar kendi içinde incelendiğinde atipisiz endometrial hiperplazi tanısı alanların 16'sında (%11.0), atipili endometrial hiperplazi tanısı alanların ise 31'inde (%72.1) frozen inceleme yapıldığı saptandı ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Preoperatif tanı kategorilerine göre intraoperatif frozen inceleme yapılan ve yapılmayan hastalar

Preoperatif tanı	Frozen inceleme		p
	Yapılmadı n (%)	Yapıldı n (%)	
WHO 94	142 (75.1)	47 (24.9)	<0.001*
Atipisiz EH	130 (89.0)	16 (11.0)	
Atipili EH	12 (27.9)	31 (72.1)	
EİN	13 (16.7)	65 (83.3)	

WHO, Dünya Sağlık Örgütü; EH, endometrial hiperplazi; EİN, Endometrial intraepitelyal neoplazi
*Hem WHO 94 ve EİN için, hem de atipisiz ve atipili EH için p değeri

Tüm hasta grubunda toplam 31 hastada (%11.6) nihai patoloji raporunda invazif endometrium kanseri olduğu saptandı. Endometrial hiperplazi grubunda 16 hastada (%8.5) kanser varken EİN grubunda 15 hastada (%19.2) kanser olduğu görüldü (p=0.013). Endometrial hiperplazi grubu kendi içinde incelendiğinde kanser oranının %42.4 ile en fazla kompleks atipili endometrial hiperplazili hastalarda olduğu, bunu %4.8 ile kompleks atipisiz, %0.8 ile basit atipisiz hastaların izlediği bulundu. Hiperplazi atipili ve atipisiz şeklinde ayrıldığında kanser saptanma oranları sırasıyla %32.6 ve %1.4 idi (p<0.001) (Tablo 11).

Tablo 11. Nihai patoloji raporunda invazif endometrium kanseri varlığı

Preoperatif tanı	Endometrium kanseri		p
	Yok n (%)	Var n (%)	
WHO 94	173 (91.5)	16 (8.5)	0.013*
Atipisiz EH	144 (98.6)	2 (1.4)	<0.001**
Atipili EH	29 (67.4)	14 (32.6)	
EİN	63 (80.8)	15 (19.2)	
Toplam	236 (88.4)	31 (11.6)	

WHO, Dünya Sağlık Örgütü; EH, endometrial hiperplazi; EİN, Endometrial intraepitelyal neoplazi
*WHO 94 ve EİN için p değeri
**Atipisiz ve atipili EH için p değeri

Nihai patolojik incelemede endometrium kanseri saptanan hastaların 25'ine frozen inceleme istenmişti ve frozen incelemede bunların 14'ünde (%56.0) kanser varlığını belirlerken 9 hastada (%36.0) kanser olmadığı rapor edilmiş, 2 hastada (%8.0) ise frozen ile tanı konamayıp parafin kesitlerin beklenmesi önerilmişti. Toplam 5 hastaya tam cerrahi evreleme yapıldığı saptandı.

Endometrium kanseri saptanan hastaların ortalama yaşı 57.2 ± 10.4 olup kanser saptanmayan hastaların ortalama yaşına (49.3 ± 6.9) göre belirgin olarak daha yüksek idi ($p < 0.001$). Benzer şekilde kanser saptanan hastaların daha büyük bir kısmı postmenopozal dönemde idi (%25.4'e karşılık %61.3, $p < 0.001$). Kanserlerin tamamı endometrioid tip endometrium adenokarsinomu şeklinde olup %93.5'i iyi diferansiye, kalanlar ise orta derecede diferansiye idi. Tümör 16 hastada (%51.6) mikroskobik boyutta iken 11 hastada (%35.5) 2 cm veya altında, 4 hastada (%12.9) ise 2 cm'nin üzerinde idi. %58.1 hastada hastalık endometrium ile sınırlı idi, yüzeysel myometrial invazyon %35.4 hastada, derin myometrial invazyon ise sadece %6.5 hastada mevcut idi. Tam cerrahi evreleme ihtiyacı sadece 4 hastada (%12.9) varken kalan 27 hastada (%87.1) uterus dışı hastalık olma riski ihmal edilecek düzeyde olup sadece histerektomi ve salpingo-ooforektomi yeterli idi (Tablo 12).

Tablo 12. Endometrium kanseri saptanan hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Özellik	n	%
Biyopsi tanısı		
WHO 94	16	51.6
Atipisiz EH	2	6.5
Atipili EH	14	45.1
EİN	15	48.4
Histolojik tip		
Endometrioid	31	100.0
Non-endometrioid	0	0.0
Grade		
1	29	93.6
2	2	6.4
3	0	0.0
Tümör çapı		
Mikroskobik	16	51.6
2 cm ve altında	11	35.5
> 2 cm	4	12.9
Myometrial invazyon		
Yok	18	58.1
Var	13	41.9
Yüzeysel	11	35.5
Derin	2	6.4
Cerrahi evreleme gerekliliği		
Yok	27	87.1
Var	4	12.9

WHO, Dünya Sağlık Örgütü; EH, endometrial hiperplazi; EİN, Endometrial intraepitelyal neoplazi

Cerrahi evreleme gerektiren 4 hastanın ikisinde endometrial biyopsi tanısı EİN iken diğer ikisinde preoperatif tanı kompleks atipili endometrial hiperplazi idi. Bu hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Bu hastaların 3'üne intraoperatif değerlendirmede elde edilen bulgular doğrultusunda tam cerrahi evreleme yapıldı ve 2 hastada evre 1A, 1 hastada ise tümörün serozaya

kadar uzanmasına bağlı olarak evre 3A hastalık olduğu ortaya kondu. Kalan 1 hastada 4.5 cm çapında, derin myometrial invazyon gösteren grade 1 endometrium adenokarsinomu vardı, bu hastada frozen inceleme invazif kanser olduğunu saptamasına rağmen evreleme ihtiyacı varlığını ortaya koyamadığı için sadece TAH + BSO yapılmış, tam evreleme yapılmamıştı.

Tablo 13. Cerrahi evreleme gerektiren endometrium kanserli hastaların zellikleri

Hasta	Yaş	Menopoz durumu	Preoperatif tanı	Grade	Tümör apı	Myometrial invazyon	Evre
1	67	Postmenopozal	Kompleks atipili EH	2	1.8 cm	Derin	3A
2	50	Premenopozal	EİN	1	3.0 cm	Yüzeyel	1A
3	70	Postmenopozal	Kompleks atipili EH	1	4.0 cm	Yüzeyel	1A
4	69	Postmenopozal	EİN	1	4.5 cm	Derin	1B*

EH, endometrial hiperplazi; EİN, Endometrial intraepitelyal neoplazi

*Uterustaki bulgulara göre (tam cerrahi evreleme yapılmadı)

5. TARTIŞMA

Hem gelişmiş ülkelerde, hem de ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser olan endometrium kanseri vakaların %80-85 gibi önemli bir kısmında endometrioid tip endometrium adenokarsinomu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1, 2, 26). Endometrioid tip endometrium adenokarsinomunda ise karsinogenez basamakları iyi bilinmekte olup endometriumun östrojen tarafından aşırı ve uzun süreli uyarılması buradaki en önemli etkidir. Progesteronla karşılanmayan aşırı östrojenik uyarı özellikle belli genetik mekanizmaların (başlıca PTEN tümör supresör gen mutasyonunun) da katkısıyla en sonunda adenokarsinom oluşumu ile sonuçlanmaktadır (2).

Normal endometrial dokudan adenokarsinoma kadar uzanan bu süreçte çok iyi bilinen bir prekanseröz lezyon aşaması da söz konusudur. Bu aşamada tanı ve etkin tedavi ile hem semptom kontrolünü sağlayabilmek, hem de kansere ilerlemeyi önleyebilmek mümkündür. Bununla birlikte prekanseröz lezyon tanısı alan bir hastada tanı anında belli oranda invazif endometrium kanserinin varlığı da söz konusu olabilmektedir (18, 22-25). Bunda en önemli sebep yapılan endometrial örneklemenin (kullanılan örnekleme yöntemi ne olursa olsun) lezyonun tamamını temsil edememesidir. Zira yapılan çalışmalar endometrial örnekleme yöntemlerinin tüm endometrial kavitenin %50'sinden azını örneklediğini ortaya koymaktadır (105). Bu durum ise özellikle konservatif (hormonal) tedavi planlanan nispeten genç hastalar açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle prekanser tanısı alan bir hastada uterusun korunması istendiğinde eş zamanlı invazif kanserin ne oranda mevcut olduğunun bilinmesi hayati öneme sahiptir. Bu tez çalışması da esasen bu soruya cevap vermek amacıyla tasarlanmıştır ve en sık kullanılan iki sınıflama sistemi bu açıdan karşılaştırılmıştır. Aslında endometriumun prekanseröz lezyonlarının sınıflaması geçtiğimiz 50 yıllık sürede çok önemli değişimler geçirmiştir (21). Günümüzde hem dünya genelinde, hem de ülkemizde en yaygın şekilde kullanılan sınıflama sistemi olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO 94) sınıflama sistemi Kurman'ın bundan 30 yıl önce yayınladığı klasik çalışmasını temel alır ve bu lezyonları 4 temel kategoride değerlendirir (3). Fakat nispeten eski olan bu sistemin çok iyi ortaya konmuş dezavantajları yeni sınıflama arayışlarını doğurmuş ve

Endometrial Collaborative Group tarafından endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) sınıflaması oluşturulmuştur (8-14). EİN sistemi ülkemizde sadece kendi merkezimizde rutin olarak kullanılırken dünya çapında da halen WHO 94 sınıflama sistemiyle kıyaslandığında oldukça sınırlı sayıda merkezde kullanılmaktadır. Kansere ilerleme ve eş zamanlı kanser varlığı açısından WHO 94 sisteminde nükleer atipi önemli iken EİN sisteminde lezyonun boyutu, glandların miktarı ve dallanma dereceleri ile nükleer varyasyon önemlidir (3,13-16). Buna göre atipili endometrial hiperplazi veya EİN tanısı konan hastalar eşlik eden invazif kanser açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Literatüre bakıldığında bu riskin atipili endometrial hiperplazi (EH) varlığında %17-52 arasında (ortalama 1/3) olduğu, EİN varlığında ise %15-38 arasında (ortalama 1/4) olduğu görülmektedir (18,22,24). Yeni yayınlanan bir çalışmada atipili EH tanısının eş zamanlı endometrial kanser varlığı için pozitif prediktif değerinin %37 olduğu ortaya konmuştur ve atipinin şiddetli olduğu vakalarda bu rakamın %50'ye çıkabileceği belirtilmiştir (106). Başka bir çalışmada ise EİN tanısının eşlik eden kanser varlığı için pozitif prediktif değerinin %24 civarında olduğu rapor edilmiştir (25).

Bu çalışmada kendi hastanemizde anormal kanama nedeniyle yapılan endometrial örnekleme sonrasında eskiden beri kullanılan sisteme göre endometrial hiperplazi (EH), daha yeni kullanılmaya başlanan sisteme göre de endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) tanısı alan hastalar belirlendi ve bu hastalardan cerrahi yaklaşımla tedavi edilenlerin nihai patoloji raporları incelenerek invazif kanser sıklığı araştırıldı. Buna göre atipili EH tanısı ile opere edilen hastalarda eşlik eden kanser oranı %32.6 iken kompleks atipili EH'de bu oran daha yüksek olup %42.4 idi. EİN tanısı varlığında ise cerrahi spesimende %19.2 hastada invazif kanser mevcuttu. Elde edilen bu rakamlar literatürde daha önce rapor edilen rakamlara benzerdi. Bu rakamlara göre eşlik eden invazif kanseri predikte etme açısından atipili EH tanısı EİN tanısına göre daha üstün gibi durmasına rağmen WHO 94 sistemine göre saptanan tüm prekanseröz lezyonlar bir arada değerlendirildiğinde EİN sisteminin bu açıdan daha başarılı olduğu söylenebilir, çünkü tüm EH'lerde (atipili ve atipisiz dahil) kanser sıklığı sadece %8.5 idi.

Çalışmamızda saptanan önemli bir diğer bulgu ise prekanseröz lezyon saptanan bir hasta ileri yaşta ve postmenopozal dönemde ise invazif kanserin eşlik

etme riskinin daha yüksek olduğu idi. Kanserin eşlik ettiği hastalar kanser saptanmayanlara göre ortalama 8 yıl daha yaşlı idi. Benzer şekilde kanserin eşlik ettiği hastaların neredeyse 2/3'ü menopozdaydı. Kanseri olmayan hastalarda ise postmenopozal olanların oranı yaklaşık 1/4 kadardı. Başka çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Bunlardan birinde nihai patolojide malignite saptanan atipili EH hastaların medyan yaşlarının 6-8 yıl daha ileri olduğu gösterilmiştir (106). Bir başkasında ise izlemde invazif kanser tanısı konan EİN hastalarının daha yüksek oranda menopozal, dolayısıyla daha ileri yaştaki hastalar olduğu rapor edilmiştir (18). Bu bulgu atipili EH veya EİN tanısı alan hastalar eğer ileri yaşta veya postmenopozal dönemde ise cerrahinin ilk planda düşünülmesi gerektiğini sonucunu doğrulamaktadır.

Gerek atipili EH, gerekse EİN tanlarıyla opere edilen hastalarda saptanan invazif endometrium kanserleri çoğunlukla iyi diferansiye tümörler olup boyutu küçük, endometriuma sınırlı hastalık şeklinde veya en fazla yüzeysel myometrial invazyon yapan hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır (18,24). Bundan ötürü uterus dışında hastalık olma riski ihmal edilecek düzeydedir ve eşlik eden invazif endometrium kanserleri çoğu hastada tam cerrahi evreleme gerektirmez (77). Dolayısıyla bu hastalarda genellikle total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yeterlidir. Fakat atipili EH'de %2 grade 3 hastalık, %10 derin myometrial invazyon, %5 servikal stromal tutulum olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi EİN tanısı ile opere edilen hastalarda %4 grade 3 hastalık, %13 derin myometrial invazyon, %2 servikal stromal tutulum ve %2 over metastazı olduğunu rapor eden çalışmalar da mevcuttur (18,24,106). Bu durumda endometrial prekanseröz lezyon tanısı alıp cerrahi uygulanan hastaların bir kısmında uterus dışı hastalık, özellikle de retroperitoneal lenf nodu metastazı riski söz konusu olabilmektedir. Bu ise tam cerrahi evreleme gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Literatür incelendiğinde atipili EH'de %5, EİN'de ise %5-7 kadar hastada yüksek riskli invazif hastalık ve bununla ilişkili evre 1'den daha ileri endometrium kanseri varlığı görülmektedir (18,21,24,106,107). Dolayısıyla düşük oranda da olsa hastaların bir kısmı tam cerrahi evreleme gerektirir. Bu hastaları belirlemek için frozen inceleme faydalı olabilir ve gerekli cerrahi aynı seansta tamamlanabilir. Bu yapılmazsa re-staging ihtiyacı ortaya çıkabilir ki bu durumda hasta ikinci bir anestezi

ve cerrahinin çok iyi bilinen riskleri ile karşı karşıya kalır. Bizim serimizde grade 3 invazif hastalık hiçbir hastada olmamasına rağmen kanserli hastaların %12.9'unda tümör büyük boyutta idi. %41.9 hastada myometrial invazyon vardı ve derin myometrial invazyonu olan hasta oranı %6.4'tü. Bu bulgulara göre eşlik eden kanseri olanların 4'ünde (%12.9'unda) tam cerrahi evreleme yapılması gerekiyordu ki bu hastaların yarısı kompleks atipili EH, diğer yarısı ise EİN tanısı ile cerrahi yapılan hastalardı. Atipili EH grubunda %4.7, kompleks atipili EH grubunda %6.1, EİN grubunda ise %2.6 hastada uterus dışı hastalık riski nedeniyle tam cerrahi evreleme gerekli olup bu rakamlar diğer çalışmalarda elde edilen rakamlarla büyük oranda benzerlik göstermekte idi. Frozen incelemeyi de içeren intraoperatif değerlendirme bu 4 hastanın 3'ünde cerrahi evreleme gerektiğini başarıyla belirlerken büyük tümörü ve derin myometrial invazyonu olan bir hastada frozen inceleme bu özellikleri tam olarak ortaya koyamadı ve hasta sınırlı ilk cerrahi (total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi) sonrası adjuvan radyoterapi aldı. Bu veriler atipili EH veya EİN tanısıyla opere edilen hastalarda imkanlar elverdiği ölçüde frozen incelemenin yapılmasının intraoperatif yaklaşımı yönlendirme ve cerrahinin kapsamını belirleme açısından yararlı olduğunu ortaya koymaktadır. Frozen inceleme imkanı olmayan merkezlerde histerektomi spesmeninin açılarak cerrah tarafından tümör boyutu, myometrial invazyon ve servikal uzanım varlığının en azından makroskopik olarak incelenmesi de bazı yüksek riskli hastaları belirleyebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak tüm EH'ler olmasa da atipili EH'ler ve EİN gerçek prekanseröz lezyonlardır. Aynı zamanda bu hastalarda önemli oranlarda eşlik eden invazif kanser söz konusudur. Bundan ötürü de atipili EH veya EİN tanısı alan hastalar postmenopozal ise veya premenonopozal olup fertilité arzuları yoksa cerrahi yaklaşımla tedavi edilmelidirler. Cerrahi sırasında uterus açılarak değerlendirilmeli ve mümkünse frozen inceleme istenmelidir. Bu sayede düşük oranda da uterus dışı hastalık olasılığı nedeniyle tam cerrahi evreleme gerektiren hastalar belirlenebilir ve re-staging cerrahisi ihtiyacının önüne geçilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
3. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
4. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Eibenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:297-311.
5. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:678.e1-6.
6. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009;63:39-44.
7. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, Gallup DG. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:804-11.
8. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462-9.
9. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res* 1996;56:1917-21.

10. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90.
11. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001;61:4311-4.
12. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2334-8.
13. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. *J Clin Pathol* 2005;58:1-6.
14. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001;25:930-5.
15. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:103-14.
16. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 2005;18:324-30.
17. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology* 2008;53:325-32.
18. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:21-8.

19. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304-12.
20. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002;55:326-31.
21. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160-75.
22. Pennant S, Manek S, Kehoe S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:632-3.
23. Salman MC, Usubutun A, Dogan NU, Yuce K. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009;36:31-4.
24. Mutter GL, Kauderer J, Baak JP, Alberts D; Gynecologic Oncology Group. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008;39:866-74.
25. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2010;21:97-101.
26. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.

27. 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.
28. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN, Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
29. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, Cokkinides V, Eyre H; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
30. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23.
31. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64.
32. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
33. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296-305.

34. Mourits MJ, De Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 2):855-66.
35. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, Krogh V, Lenner P, Shore RE, Biessy C, Muti P, Riboli E, Koenig KL, Levitz M, Stattin P, Berrino F, Hallmans G, Kaaks R, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-32.
36. Nyholm HC, Nielsen AL, Lyndrup J, Dreisler A, Hagen C, Haug E. Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1115-9.
37. Chandeying P, Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J Obstet Gynaecol Res* 2015. doi: 10.1111/jog.12685. [Epub ahead of print].
38. 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.
39. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989;49:6828-31.
40. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
41. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:1195-202.
42. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:667-71.

43. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
44. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:431-8.
45. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
46. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89-98.
47. Koornstra JJ1, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10:400-8.
48. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141-9.
49. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011;48:505-12.
50. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
51. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, Francheschi S. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784-6.

52. Weiderpass E, Persson I, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185-92.
53. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 2010;24:345-53.
54. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003;104:669-76.
55. Liang SX, Pearl M, Liang S, Xiang L, Jia L, Yang B, Fadare O, Schwartz PE, Chambers SK, Kong B, Zheng W. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int J Cancer* 2011;128:763-70.
56. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R263-71., Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-9.
57. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-508., Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:470-80.
58. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(11 Suppl):3456S-3464S.
59. 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.

60. 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.
61. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis, *Int J Cancer* 2013;132:1146-55.
62. 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.
63. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, Rein DT. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas* 2009;62:176-8.
64. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109:313-21.
65. Committee on Practice Bulletins - Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.

66. La Sala GB, Blasi I, Gallinelli A, Debbi C, Lopopolo G, Vinci V, Villani MT, Iannotti F. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol* 2011;63:421-7.
67. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol* 2009;53:153-9.,
68. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:201-22.
69. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas* 2006;55:334-7.
70. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177:29-33.
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. Hsieh CH, Chang-Chien 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.
73. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-8.

74. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, Yamamoto AK, Joubert I, Lomas D, Crawford R, Sala E. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012;262:530-7.
75. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
76. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80:1315-24.
77. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
78. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
79. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.
80. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226-33.

81. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Gehrig PA. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:677-82.
82. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD010681.
83. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631-8.
84. Scully RE. Definition of precursus in gynecologic cancer. 1981;48:531-7.
85. Kurman RJ, McConnell TG. Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2010;456:1-12.
86. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1972;7:201-29.
87. Hendrickson MR, Kempson RL. Surgical pathology of the uterine corpus. *Major Probl Pathol* 1979;12:1-580.
88. Steven G, Sirverberg MD. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000;13:309-27.
89. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28:788-92.

90. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, Alberts D, Curtin J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812-9.
91. Baak JPA, Nauta J, Wisse-Brekelmans E, Bezemer P. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone. *J Pathol* 1988;154:335-41.
92. Dunton C, Baak J, Palazzo J, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1518-21.
93. Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Fleege JC, van der Putten HW, Bezemer PD. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract* 1992;188:856-9.
94. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, Slappendel A, Tichelaar HJ. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol* 2000;53:697-703.
95. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Lovslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 2005;103:2304-12.
96. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, Jordan D, Swisher E, Weiss NS. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol* 2009;113:655-62.

97. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19:562-71.
98. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:266.e1-12.
99. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa N, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798-803.
100. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-82.
101. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007;31:988-98.
102. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434-40.
103. Attard Montalto S, Coutts M, Devaja O, Summers J, Jyothirmayi R, Papadopoulos A. Accuracy of frozen section diagnosis at surgery in pre-malignant and malignant lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:435-40.

104. Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e40-2.
105. 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.
106. Rakha E, Wong SC, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, Chan S, Abu J, Nunns D, Williamson K, McGregor A, Hammond R, Brown L. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1683-90.
107. Hunter JE, Tritz DE, Howell MG, DePriest PD, Gallion HH, Andrews SJ, Buckley SB, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;55:66-71.