



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

SERÖZ ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA TEDAVİ
SÜRECİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şefkat İlayda TUNCAY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2023



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

SERÖZ ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA TEDAVİ
SÜRECİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şefkat İlayda TUNCAY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nejat ÖZGÜL

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve tamamlanmasında; bilimsel yönlendirmeleri, deneyim paylaşımları, anlayış ve ilgileriyle bana destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Nejat Özgül başta olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer, Prof. Dr. Murat Gültekin, Doç. Dr. Derman Başaran ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Birlikte çalışırken deneyimlerinden ve desteklerinden yararlandığım tüm uzmanlarım ve asistan arkadaşlarım ile tüm hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve personelimize en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması süresince sevgi, destek ve anlayışıyla her zaman yanımda olan değerli eşim Dr. Ozan Tuncay'a; hayatım boyunca sevgi ve manevi desteğini esirgemeyip her zaman yanımda olan annem Ayşe Embel, babam Ferhat Embel ve kardeşim Berk Embel'e kalpten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde tüm zorlukları ve yorgunlukları beraber aştığımız bazen gülüp bazen birlikte ağladığımız eşkıdemlilerim Dr. Ceren Sonu'ya, Dr. Nüseybe Artıran'a ve Dr. Neslihan Dişçioğlu'na ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Tuncay, Ş.İ., Seröz Endometrium Kanseri Olgularda Tedavi Sürecinin Klinik Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023.

Endometrium kanseri tüm dünyadaki kadın kanserleri arasında en sık görülen altıncı kanserdir. Seröz endometrium kanseri sıklık açısından endometrioid histolojik alt tipten sonra ikinci olarak gelmektedir ve endometrium kanseri vakalarının %10'unu oluşturmaktadır. En önemli özelliği ise endometrium kanseri ilişkili ölümlerin %40'ından seröz alt tipin sorumlu olmasıdır. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen seröz endometrium kanserli hastaların klinik sonuçlarındaki değişiklikleri; evrelerine, cerrahi özelliklerine, patolojik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre tanımlamak amaçlanmıştır. Çalışmamıza Haziran 2001 ile Kasım 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde tedavi edilen 118 endometrial seröz karsinomlu hasta dahil edilip retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta grubumuzun ortalama yaşı 66,1'dir (66,1±8,24) ve tüm hastalar cerrahi olarak yönetilmiş olup %78'i cerrahi olarak tam evrelenmiştir. Ortalama takip süremiz 30 ay (6-219) olarak saptanmıştır. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %45,5'tir. Çalışmamızda özellikle ileri evrelerde (evre III veya IV) yapılan lenfadenektominin (p=0,04) genel sağ kalıma anlamlı katkı sağladığı, yapılan rutin omentektominin ise herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Yapılan çok değişkenli Cox analizlerine göre yaş ≥ 60 (HR=3,52 [%95 CI: 1,17–10,57], p=0,25), yüksek serum CA 125 düzeyleri (HR=2,07 [%95 CI: 1–4,3], p=0,04) ve FIGO 2023'e göre evre III veya IV hastalığa (HR=1,18 [%95 CI: 1,06–1,31], p=0,002) sahip olmanın genel sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir. Yeni FIGO 2023 evrelemesinin eskisiyle karşılaştırılması sonucunda seröz endometrium kanserli hastaların erken evrede olanlarının evrelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Sağ kalımı anlamlı etkileyen faktörler olarak saptanan lenfovasküler alan invazyonu ve servikal tutulumun yeni evreleme sisteminde seröz endometrial kanserli hastalar için evre belirlenmesinde kullanılmaması dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, ROC analizinde her iki evrelemenin performansının benzer olduğunu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Seröz endometrium kanseri, sağ kalım, cerrahi evreleme

ABSTRACT

Tuncay, Ş.İ., Assessment of the impact of treatment process on clinical outcomes in uterine papillary serous carcinoma, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology Residency Thesis, Ankara 2023.

Endometrial cancer is the sixth most common cancer among women worldwide. Serous endometrial cancer ranks second in frequency after the endometrioid histological subtype and accounts for 10% of all endometrial cancer cases. The most important feature is that the serous subtype is responsible for 40% of endometrial cancer related deaths. Our study aims to define changes in clinical outcomes of patients with serous endometrial cancer who have been under our care; based on their stages, surgical characteristics, pathological features and treatment strategies. We conducted a retrospective examination of 118 patients with endometrial serous carcinoma who were treated at Hacettepe University Gynecological Oncology Clinic between June 2001 and November 2022. The mean age of our group was 66,1 years ($\pm 8,24$). All patients underwent surgical management, with 78% receiving complete surgical staging. The median follow-up period was 30 months (1,6-219). The 5-year overall survival was 45,5%. Our study demonstrated that lymphadenectomy ($p = 0.04$), especially in advanced stages (stage III or IV), significantly contributed to overall survival, while routine omentectomy did not provide any additional benefit. According to multivariate Cox analyses, age ≥ 60 years (HR=3.52 [95% CI: 1.17–10.57], $p=0.25$), high serum CA 125 levels (HR=2.07 [95% CI: 1–4.3], $p=0.04$), and having stage III or IV disease according to FIGO 2023 (HR=1.18 [95% CI: 1.06–1.31], $p=0.002$) were identified as independent prognostic factors for overall survival. When comparing the new FIGO 2023 staging system with the old one it was noted that patients with serous endometrium cancer at stage I increased to stage II. It is worth mentioning that lymphovascular space invasion and cervical involvement, which significantly affect survival, are not utilized in determining the stage of patients with serous endometrial cancer in the new staging system. However, in the ROC analysis, we observed that the performances of both stagings were similar.

Keywords: Serous endometrial cancer, survival, surgical staging

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Gerekçe ve Hipotez.....	1
1.2. Amaçlar.....	2
1.3. Kapsam	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri	3
2.3. Endometrium Kanseri Semptomları ve Tanı.....	4
2.4. Endometrium Kanseri Sınıflaması.....	5
2.5. Endometrium Kanseri Prekürsör Lezyonları ve Histolojik Alt Tipleri	8
2.5.1. Endometrioid Endometrium Kanseri.....	8
2.5.2. Seröz Endometrium Kanseri	9
2.5.3. Berrak Hücreli Endometrium Kanseri.....	9
2.5.4. Müsinöz Endometrium Kanseri.....	10
2.5.5. Mikst Adenokarsinoma, Undiferansiye Karsinoma ve Nadir Görülen Endometrium Kanseri	10
2.6. Endometrium Kanseri Evreleme ve Cerrahi Tedavi	10
2.7. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler	16
2.7.1. Histolojik Grade	16
2.7.2. Histolojik Tip.....	17
2.7.3. Lenfovasküler Alan İnvazyonu (LVSI)	18
2.7.4. Myometrial İnvazyon	18
2.7.5. Servikal Stromal İnvazyon	18

2.7.6. Adneksiyal veya Uterin Serozal Tutulum.....	18
2.7.7. Lenf Nodu Metastazı	18
2.7.8. Tümörün Moleküler Sınıfı.....	19
2.7.9. Hasta Yaşı	19
2.8. Endometrium Kanserinde Konservatif Tedavi	19
2.9. Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi.....	20
2.10. Seröz Endometrium Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi Seçenekleri	23
2.11. Endometrium Kanserli Hastalarda Takip.....	24
2.12. Rekürrens ve Seröz Endometrium Kanserli Hastalarda Rekürrensin Tedavisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	26
3.2. Verilerin Toplanması.....	26
3.3. Araştırmanın Yöntemi.....	27
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
3.5. Etik Kurul Onayı.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hasta Karakteristikleri ve Klinik Özellikleri.....	30
4.2. Cerrahi Bulgular	32
4.3. Patolojik Bulgular.....	34
4.4. Komplikasyonlar ve Tedavi	38
4.5. Rekürrens ve Sağ Kalım	39
4.6. Hastaların Takip Sonuçları.....	46
4.7. FIGO 2009 ve FIGO 2023 Evrelemelerinin Karşılaştırılması.....	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR.....	59
8. EKLER.....	71
EK 1.Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
TCGA	: Kanser Genom Atlası
POLE	: DNA Polimeraz Epsilon
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
ESGO	: Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
ESTRO	: Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği
ESP	: Avrupa Patoloji Derneği
MMR	: DNA Yanlış Eşleşme Tamir
NSMP	: Spesifik Moleküler Profile Sahip Olmayan
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
AEH	: Atipili Endometrial Hiperplazi
EİN	: Endometrial İnterapitel Neoplazi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
BSO	: Bilateral Salpingoofektomi
LVSI	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Grubu
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
DFS	: Hastaliksız Sağ Kalım
OS	: Genel Sağ Kalım
TAH + BSO	: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingoofektomi
TLH + BSO	: Total Laparoskopik Histerektomi ve Bilateral Salpingoofektomi
Ark.	: Arkadaşları

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Moleküler endometrium kanseri sınıflaması tanı algoritması (25)	6
Şekil 2.2. FIGO Endometrium Kanseri Grade Sistemi (60).....	17
Şekil 4.1. Hastalısız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım İçin Kaplan-Meier Eğrileri.....	41
Şekil 4.2. FIGO 2023 ve FIGO 2009 için Evrelere Göre Kaplan-Meier Eğrisi	42
Şekil 4.3. Hasta Grupları İçin Lenfadenektomi ve Omentektomi Yapılmasıyla Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişkiyi Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri....	43
Şekil 4.4. FIGO 2009 ve 2023 Alt Grup Karşılaştırmasını Gösteren Grafik	47
Şekil 4.5. FIGO 2009 ve 2023 Evrelemelerinin Genel Sağ Kalım Üzerine Tanısal Öngördürücülüğünü Karşılaştıran ROC Eğrisi.....	48

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi (21).....	11
Tablo 2.2. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi (43).....	12
Tablo 2.3 Moleküler sınıflamayla birlikte evrenin yazılışı (43).....	13
Tablo 2.4 ESGO-ESTRO-ESP'ye göre prognostik risk grupları (44).....	14
Tablo 4.1. Çalışma Hasta Karakteristikleri.....	30
Tablo 4.2. Preoperatif Tetkik Sonuçlarını Gösterir Tablo.....	31
Tablo 4.3. Hastaların Cerrahi Özellikleri.....	33
Tablo 4.4. Frozen İncelemesi.....	33
Tablo 4.5. Histopatolojik Özellikler	35
Tablo 4.6. İmmünohistokimyasal Boyamalar	36
Tablo 4.7. FIGO 2009'a Göre Hastaların Evrelere ve Alt Gruplara Dağılımları.....	36
Tablo 4.8. FIGO 2023'e Göre Hastaların Evrelere ve Alt Gruplara Dağılımları.....	37
Tablo 4.9. FIGO 2023 Evre Gruplarına Göre Lenfadenektomi/Omentektomi Durumları	38
Tablo 4.10. Postoperatif Komplikasyonlar ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemine Göre Skorlamaları.....	39
Tablo 4.11. Hastaların Rekürrens Bilgileri	40
Tablo 4.12. Genel Sağ Kalım ve Hastalısız Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler – Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	45
Tablo 4.13. Genel Sağ Kalım ve Hastalısız Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler – Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi	45
Tablo 4.14. Hastaların Takip Sonuçları	46
Tablo 4.15. FIGO 2009 ve FIGO 2023 Evrelemelerinin Çapraz Tablolama ile Karşılaştırılması.....	47

Tablo 5.1. Tüm Çalışma Popülasyonlarına ve Evrelere Göre 5 Yıllık Genel Sağ kalım Oranları: Retrospektif Merkez Çalışmaları ve Hacettepe Deneyimi	51
Tablo 5.2. Seröz Endometrium Kanserli Hastaların Sağ Kalımını Etkileyen Bağımsız Prediktörleri İnceleyen Çalışmaların Özeti ve Hacettepe Deneyimi	54

1. GİRİŞ

1.1. Gerekçe ve Hipotez

Endometrium kanseri tüm dünyadaki kadın kanserleri arasında en sık görülen altıncı kanserdir. 2020 yılındaki verilere göre dünya çapında %8.7'lik insidans ve %1.8'lik mortalite oranına sahiptir (1). Endometrioid tip, endometrium karsinomu vakaların %85-90'ını oluşturmaktadır ve endometrium kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Hastaların %70-80'inde hastalık erken evrede tespit edilebilmektedir. Endometrioid dışı olan histolojik tiplerden de en sık görüleni seröz endometrium kanseridir ve vakaların %10'unu oluşturmaktadır (2). İkinci en sık görülen endometrium kanseri tipi olmasına rağmen seröz endometrium kanseri toplumda nadir görülür. Her ne kadar tanı anında endometrioid alt tipe göre daha erken evrede saptansa da rekürrens açısından daha yüksek riske sahiptir. Aynı evrede olan endometrioid tipe göre prognozu daha kötü olmaktadır. En önemli özelliği de endometrium kanseri ilişkili ölümlerin % 40'ından seröz alt tipin sorumlu olmasıdır (3). Buna rağmen seröz histolojik alt tipli hastalar endometrium kanserli hasta grubunun küçük bir kısmını oluşturması sebebiyle genellikle klinik deneylerde göz ardı edilmektedir. Endometrioid tipe karşılaştırıldığında seröz tipin düşük sağ kalım yüzdeleri olduğunu bilmemize rağmen yapılan yeni çalışmalarda kullanılan sistemik kemoterapi ve vajinal brakiterapi gibi yöntemlerin gelişmesiyle sağ kalımlarında artış olduğu saptanmaktadır (4).

Bu araştırmada Hacettepe Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde seröz endometrium kanseri tanısıyla tedavisi tamamlanmış ve takibimizde olan hastalarımızın sağ kalım süresi başta olmak üzere klinik çıktılarıdaki değişimin hastalığın evrelerine ve patolojik özelliklerine göre tanımlanmasını amaçlamaktayız.

Hipotez: Seröz endometrium kanserli hastaların sağ kalım oranları hasta karakteristiklerine, yapılan cerrahinin özelliklerine, hastalığın evresine ve hastalığın patolojik özelliklerine göre değişmektedir.

1.2. Amaçlar

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurup cerrahi olarak tedavi edilen seröz endometrium kanserli hastaların klinik ve patolojik verilerini toplamak.
- Hastaların demografik özellikleri, cerrahi evreleme dereceleri, patolojik evreleri, tümörün yayılım derinlikleri ile medikal tedavi yöntemleri karşılaştırılarak genel sağ kalımı etkileyen en önemli parametrelerin saptanması.
- Hastaların eski FIGO 2009 (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) evreleriyle yeni FIGO 2023 evrelerinin karşılaştırılması.
- Bu konuda yapılacak olan diğer çalışmalara kaynak oluşturmak planlanmaktadır.

1.3. Kapsam

Haziran 2001 ve Kasım 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalına başvurarak seröz endometrium karsinomu tanısıyla opere olup Jinekolojik Onkoloji Konseyinde tartışılarak tedavi stratejileri belirlenmiş olan tüm hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020 yılında dünyada 417.367 kadın korpus uteri kanseri tanısı almış ve 97.370 kadın bu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybetmiştir. Kadınlarda görülen tüm kanserler içerisinde korpus uteri kanseri tanı alma sıklığı açısından altıncı sırada yer almaktadır ve serviks uteri kanserinden sonra dünyada ikinci en sık görülen jinekolojik malignite olmaktadır (1).

Türkiye’de ise kadınlarda en sık görülen kanserler arasında korpus uteri kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Aynı zamanda jinekolojik maligniteler arasında en sık görüleni de korpus uteri kanserleri olmaktadır (5).

Daha çok postmenopozal ve ileri yaştaki kadınları etkileyen endometrium kanserinin görülme yaşı ortalama 60 olup 45 yaşın altındaki kadınlarda nadir görülmektedir (6). Birçok histolojik alt tipi olan endometrium kanserinin yalnızca %10’luk kısmı oluşturan seröz histolojik alt tipi, az görülmesine rağmen endometrium kanserine bağlı ölümlerin %40’ını oluşturmaktadır (7).

2.2. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri

İleri yaş, yüksek vücut kitle indeksi (BMI), endojen ya da ekzojen östrojen maruziyeti, tamoksifen kullanımı, erken menarş, geç menopoz, düşük parite, metabolik sendrom ve aile öyküsü endometrium kanserine yakalanma riskini arttıran faktörlerdir. Öte yandan normal BMI, yüksek parite ve doğum kontrol hapı kullanımı endometrium kanseri riskini azaltan faktörlerdir (8).

Uzamış karşılanmamış östrojen maruziyeti (özellikle östrojen replasman tedavisi, kronik anovulasyon ve tamoksifen tedavisi) ve 55 yaşın üzerinde olmak en iyi bilinen endometrium kanseri risk faktörleridir (9,10). Obezite ise özellikle endometrioid histolojik tip ilişkilendirilmiştir. Obezitenin temel mekanizması, androjenlerin adipositler tarafından östrojene dönüştürülmesi yoluyla artan östrojen

üretimidir. Bu da endometrial proliferasyonu ve potansiyel olarak hiperplazi ile kanser gelişimini uyarır (11).

Seröz histolojik tipteki endometrium kanserleri ise endometrioide göre daha zayıf daha yaşlı kadınlarda görülmektedir. Östrojen maruziyeti gibi hormonal risk faktörleri de bulunmamaktadır. Obezite, klasik sınıflamadaki tip I karsinomlar için bir risk faktörü olarak kabul edilse de son çalışmalar obezitenin tip II histolojiler dahil olmak üzere tüm endometrial karsinomların gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (12-14).

2.3. Endometrium Kanserinde Semptomlar ve Tanı

Perimenopozal ve postmenopozal kadınların jinekoloji polikliniği başvurularının 3'te 2'sini postmenopozal kanama oluşturmaktadır. Bir meta-analizde endometrial karsinomlu hastaların yaklaşık %90'ında postmenopozal kanama görüldüğü saptanmıştır (15). İleri evre endometrium kanserli hastaların tıpkı over kanserli hastalar gibi ağrı, karında şişlik, diyare ve kabızlık gibi semptomları olabilmektedir (16).

Tanı koyabilmek için postmenopozal kanamayla başvuran hastaya ultrasonografi ve histeroskopili ya da histeroskopisiz endometrial biyopsi alınması işlemi yapılmalıdır (16). Transvajinal ultrasonografi ile sagittal planda endometriumun en kalın noktasının 5 mm veya üzerinde ölçülmesiyle %96 sensitivite ve %61 spesifiteyle postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri saptanabilmektedir (17, 18). Alınan endometrial biyopsinin histeroskopi altında yapılması kör biyopsilere göre daha yüksek oranda endometrium kanserini yakalar. Bu sebeple de eğer histeroskopi yapılabiliriyorsa tanı için altın standarttır (19). Ek olarak endometrial kanserli hastalar anormal servikal sitoloji ile de tarafımıza başvurabilmektedirler. En sık saptanan anormallikler atipik glandüler hücre ve adenokarsinomadır. Endometrium kanserli hastaların cerrahilerinden önce alınan servikal sitolojinin incelendiği bir çalışmada hastaların %55'inde anormal sitoloji saptandığı bildirilmiştir (20).

CA 125 seviyesinin ameliyat öncesi dönemde yüksek oluşu daha ileri evre tümör olduğu yönündedir. Klinik kullanımda ise ileri evre ve seröz histolojik tipli hastalarda tedaviye yanıtı izlemekte yararlıdır (21).

Genellikle iyi diferansiye endometrioid tümörlerde tek gerekli preoperatif görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği'ne (ACOG) göre bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri endometrium kanseri için rutin önerilmemektedir. BT, yüksek gradeli vakaların lenf nodu katılımını ya da metastaz varlığını araştırmak için kullanılabilir. MR ise endometrium kanserini primer endoservikal kanserden ayırmak veya derin myometrial invazyonu dışlamak için kullanılabilir (21).

2.4. Endometrium Kanseri Sınıflaması

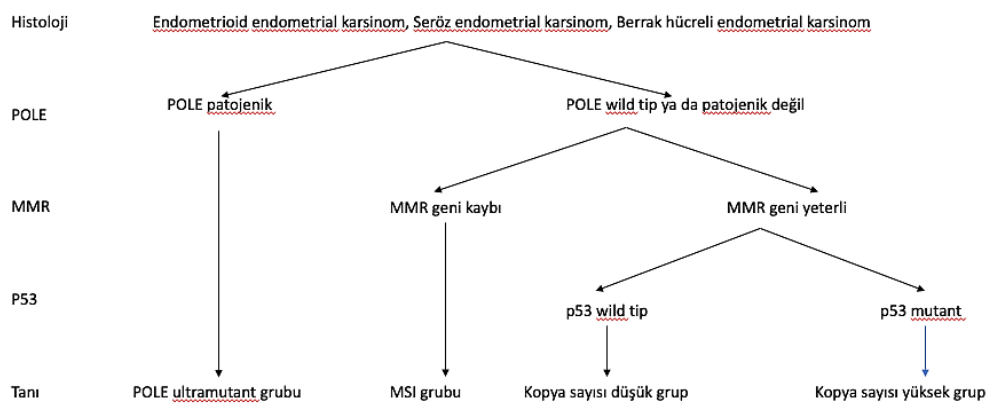
1983 yılında Bokhman ve arkadaşları tarafından klasik histomorfolojik sınıflama tanımlanıp tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki sınıfa ayrılmıştır (22).

Tip 1 endometrium kanserleri genellikle endometrioid histolojik tipte olup endometrium kanserleri içinde en büyük grubu oluşturmaktadırlar. Çoğunlukla daha erken evrede tanı alırlar ve düşük gradeli tümörlerdir. Tip 2'ye göre daha genç kadınlarda görülürler, östrojen maruziyetiyle ilişkilidirler ve daha iyi prognoza sahiptirler.

Tip 2 endometrium kanserleri ise daha yaşlı kadınlarda görülürler, östrojen maruziyetiyle ilişkili değildirler ve daha ileri evrede tanı alıp daha kötü prognoza sahip olurlar (23). Tip 1 Endometrial kanserler; grade 1 ve grade 2 endometrioid adenokarsinom histolojik tipinden, tip 2 endometrial kanserler; grade 3 endometrioid adenokarsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom histolojik tiplerinden oluşmaktadır (16).

Günümüzde ise Bokhman'ın 1983 yılında yaptığı sınıflama terk edilmiştir ve 2013 yılında Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından hedefe yönelik tedavi yöntemleri geliştirip rekürrens riskini hesaplayabilmek amacıyla moleküler endometrium kanseri sınıflaması geliştirilmiştir. TCGA, mutasyon yükü ve kopya sayısı farklılıklarına göre dört adet moleküler alt grup tanımlanmıştır: DNA polimeraz-

epsilon'un (POLE) ekzonükleaz alanındaki patojenik varyantlarla karakterize ultramutasyona uğramış endometrial kanserler, mikrosatellit instabilite (MSI) ile karakterize hipermutasyona uğramış endometrial kanserler, somatik kopya sayısı düşük olup düşük mutasyon yüküne sahip olan endometrial kanserler ve son olarak da somatik kopya sayısı yüksek olup sıklıkla p53 mutasyonu içeren endometrial kanserler. Klinik pratikte moleküler sınıflama üç immünohistokimyasal belirtece (p53, MSH6 ve PMS2) ve bir moleküler teste (patojenik POLE mutasyonu taraması) bakılarak incelenebilir (2, 24).



Şekil 2.1. Moleküler endometrium kanseri sınıflaması tanı algoritması (25)

POLE ultramutant grubu, DNA polimeraz epsilon'un (POLE) ekzonükleaz alanındaki somatik mutasyonlarla karakterizedir. POLE, ökaryotik hücrelerde hücre replikasyonu sırasında DNA redaksiyonu görevi olan ve düşük mutasyon oranını sağlamaya yarayan DNA kopyasıdır. POLE ultramutant grubu tüm endometrium kanserlerinin %10'luk kısmını oluşturur, histolojik olarak da düşük ve yüksek gradeli endometrioid tipteki endometrium kanserlerini içerir (24). Yüksek gradeli tümörleri içermesine rağmen diğer tiplere göre çok iyi prognoza ve rekürrensiz gidişata sahiptirler. Erken yaş, düşük evre, dağınık tümör dev hücreleri ve belirgin lökosit infiltrasyonu ile birlikte yüksek grade ile karakterizedirler. POLE mutant grupta ikincil olarak %42'lik oranda p53 mutasyonu pozitifliği de görülebilir (24, 26, 27). ESGO (Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği) /ESTRO (Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği) /ESP (Avrupa Patoloji Derneği) kılavuzları evre 2'ye kadar olan tüm POLE mutasyonlu hastaları patolojik özelliklerinden bağımsız olarak düşük riskli kabul eder ve adjuvan tedavi önermez (28).

MSI (Mikrosatellit İnstabilite) grubu ise tüm endometrium kanserlerinin %25-30'luk kısmını oluşturur. MSI hipermutasyonu DNA yanlış eşleşme tamir (MMR) sistemindeki bozukluklar sebebiyle olmaktadır. MMR proteinlerinden MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinin nükleer ekspresyon kaybına bağlı olarak görülmektedirler. Bu grup tümörlerde mutasyon genellikle sporadik sebeplerle yani MLH1'in promotör bölge hipermetilasyonu ya da somatik MMR protein geni mutasyonu ile olmaktadır (29). MSI grubun içinde tüm endometrium kanserlerinin yalnızca %2'lik kısmını oluşturan, MMR genlerinde germ hücre mutasyonu olmasıyla karakterize olan Lynch sendromu yer almaktadır (30). Histolojik tip olarak bakıldığında POLE alt grubuyla benzer olarak bu tümörler de grade 1 ve 3 arası endometrioid tümörlerden oluşmaktadır (24, 31).

Üçüncü alt grubu oluşturan p53 anormal yani mutant olan kopya numarası yüksek grup ise geniş çaplı genomik değişiklikler, yaygın amplifikasyonlar ve delesyonlar ile karakterizedir. Tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %26'sını oluşturur ve vakaların %90'ında TP53 gen mutasyonu mevcuttur. Kopya numarası yüksek grupta histolojik olarak genellikle Bokhman'ın klasik sınıflamasındaki tip 2 tümörler yani yüksek gradeli endometrioid, berrak hücreli ve seröz tümörler bulunmaktadır. Klinik gidişat genellikle kötü seyretmektedir (16, 24).

Dördüncü alt grup ise tüm endometrium kanserlerinin %30-50'lik kısmını oluşturan kopya sayısı düşük gruptur. Aynı zamanda spesifik moleküler profile sahip olmayan (NSMP) endometrial kanserler olarak da adlandırılırlar. P53 wild tipteki bu tümörler hem düşük mutasyonel yüke hem de düşük sayıda somatik kopya sayısı değişikliğine sahiptirler. Genellikle düşük gradeli endometrioid histolojik tipteki tümörleri içerirler ve östrojen ile progesteron reseptörüne sahiptirler. Kliniği evreye de bağlı olarak orta riske sahiptir (24, 32). Yeni moleküler sınıflamayla ilgili yapılan önemli çalışmalardan biri olan Leiden/PORTEC grubu çalışmasında; düşük kopya sayılı grupta bulunan CTNNB1 ekzon 3 mutasyonunun orta riskte prognozla ilişkili, L1CAM mutasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu iki faktörü de göstermeyen düşük kopya sayılı grup tümörlerin ise POLE mutasyonlu grup gibi iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (28, 33).

ProMisE sınıflama sistemine göre tümörün bu dört moleküler alt gruba aidiyetini tanımlamak için yapılacak analizlerde ilk olarak MMR protein eksikliğini göstermek için çoğu patoloji laboratuvarında bulunan ucuz ve etkili bir test olan immünohistokimyasal boyamalar yapılmalıdır. Tümörler MLH1 veya PMS2 ile immünohistokimyasal boyama kaybı gösterdiğinde, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) amplifikasyonu ile MLH1 metilasyon analizi yapılır. Bu sayede MLH1 ekspresyonunun sporadik bir kayıp mı yoksa Lynch sendromuna sekonder gelişmiş bir germline mutasyonu mu olduğu tespit edilir (16, 31, 34). MMR gen defekti saptanamazsa ikincil olarak POLE mutasyonu için DNA dizi analizi yapılmalıdır. POLE mutasyonu da saptanamazsa son olarak p53 için immünohistokimyasal boyamalar yapılmalıdır (34).

2.5. Endometrium Kanseri Prekürsör Lezyonları ve Histolojik Alt Tipleri

Atipili endometrial hiperplazi (AEH) ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN)'den gelişen endometrial kanserler, yeni moleküler sınıflamadaki dört gruba da dahil olabilirler. Seröz endometrial kanserler ve karsinosarkomlar ise prekürsör olarak genellikle seröz endometrial intraepitelyal karsinomlardan gelişirler. Genellikle immünohistokimyasal olarak anormal p53 boyanması gösterirler. Nadiren de AEH ve EİN'den de gelişebilmektedirler ve PTEN mutasyonu ile ilişkilidirler (12, 16, 35).

Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'ne göre endometrial karsinomlar histolojik olarak şu şekilde sınıflandırılırlar: endometrioid, seröz, berrak hücreli, mikst adenokarsinoma ve müsinöz adenokarsinom, nöroendokrin tümörler, dediferansiye tümörler, undiferansiye tümörler gibi diğer nadir görülen tümörler (36).

2.5.1. Endometrioid Endometrium Kanseri

Endometrioid endometrial karsinomlar tüm endometrium kanserlerinin %70-80'lik kısmını oluştururlar (37). Grade 3 endometrioid kanserler agresif gidişata sahiptir ve sık görüldükleri için de endometrial kanser ilişkili ölümlerin çoğunu bu grup oluşturur (38). Tümör morfolojisi proliferatif endometriuma benzediği için 'endometrioid' olarak isimlendirilmiştir. TCGA sınıflamasına göre çoğu düşük gradeli

endometrioid tümör, kopya numarası düşük gruba girer. Yüksek gradeli endometrioid tümörler ise kopya numarası yüksek grup veya POLE mutant gruba girerler (28, 33).

2.5.2. Seröz Endometrium Kanseri

Uterin seröz karsinom tüm endometrial kanserlerin %10'unu oluşturan ikinci en sık görülen histolojik tiptir. İlk kez 1982 yılında Hendrickson ve arkadaşları tarafından uterin papiller seröz karsinom, histolojik olarak seröz epitelyal over kanserine benzeyen endometrium kanserinin alt tipi olarak tanımlanmıştır (39). Agresif ilerler ve ileri evrede erken ekstrauterin yayılımla ilişkilidir. Seröz karsinomların %45'i, grade 1-2 endometrioid karsinomların %9'u evre 3 veya 4'te tanı alır (33, 40). Histolojik olarak yaygın ve belirgin nükleer atipi içeren, kompleks papiller veya glandüler yapılanma gösteren bir karsinomdur. Mitoz sıktır ve atipik mitozlar içerir. Overin seröz karsinomuna benzer papiller yapılar izlenir ve %30 oranında psammom cisimcikleri içerirler. Yine seröz over kanserleri gibi genellikle CA 125 sekrete ederler. Bu sebeple de CA 125 hastalığın postoperatif izleminde kullanılabilir. Uterin papiller seröz karsinomlar myometrial ve lenfatik invazyon yapmaya eğilimlidirler. Myometrium invazyonu yapmadan bile omental kek görünümü yaparak intraperitoneal yayılabilirler, bu durum endometrioid endometrium kanserlerinde genellikle görülmez. Çoğunlukla yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometrium zemininde gelişir. TCGA sınıflamasında genellikle kopya numarası yüksek gruba girerler (21, 33).

Seröz endometrium kanserlerinin 5 yıllık sağ kalım oranları; invaziv olmayanlarda %90, %<50 myometrial invazyonu olanlarda %80, %≥50 myometrial invazyonu olanlarda %66, evre III-IV olanlarda %33 olmaktadır (38).

2.5.3. Berrak Hücreli Endometrium Kanseri

Toplumda %5'ten az oranda görülen berrak hücreli endometrium kanseri mikroskobik olarak solid, kistik, tübüler ya da papiller olarak görülebilir. Sıklıkla da iki ya da daha çok paterni bir arada içerirler. Yüksek gradeli ve derin invazyona sahip tümörlerdir. Hastalar ileri evrede tanı alırlar ve prognozları kötüdür (21). TCGA sınıflamasına göre kopya numarası düşük ve yüksek gruplara girerler (16).

2.5.4. Müsinöz Endometrium Kanseri

Endometrium kanserlerinin %1-9'unu oluşturan müsinöz histolojik alt tipte tümörün %50'sinden fazlasını müsinöz görünüm oluşturur. Fakat birçok endometrioid tümörde de fokal olarak müsinöz alanlar görülebilir. Neredeyse tümü evre 1 grade 1 lezyonlardır ve iyi bir prognoza sahiptirler (21).

2.5.5. Mikst Adenokarsinoma, Undiferansiye Karsinoma ve Nadir Görülen Endometrium Kanseri

Bir endometrial kanser iki ya da daha çok histolojik tipi içerebilir. Mikst tümör olarak adlandırabilmek için komponentlerin en az tümörün %10'unda görülmesi gereklidir. Prognoz en agresif komponentin oranına bağlıdır. Bu sebeple de prognozları oldukça heterojen olabilir. Seröz ve berrak hücreli tipler haricinde diğer tiplerin kombinasyonu olmak klinik olarak önemsizdir.

Undiferansiye karsinom herhangi bir patern göstermeden katmanlarla büyüyen orta boyutlu monoton epitelyal hücrelerle karakterizedir. Yeterli örnekleme rağmen hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen tümörler bu tanıyı alırlar. Endometrial kanserlerin %1-2'lik grubunu oluştururlar. Genel olarak az diferansiye endometrioid tümörlerden daha kötü prognoza sahiptirler.

Skuamöz hücreli endometrium kanserleri için 100'den az vaka bildirilmiştir ve tanı için adenokarsinoma ve serviksin skuamöz hücreli tümöründen ayırt edilmesi gerekir. Prognozu da kötüdür.

Transizyonel hücreli karsinomlar da nadir görülürler. Tanı anında mutlaka mesane ya da overin metastatik hastalığı açısından incelenmesi gerekir. Yaşlı hastalarda görülürler ve kötü prognozludurlar (21).

2.6. Endometrium Kanseri Evreleme ve Cerrahi Tedavi

Endometrial kanser tanısı alan hastalara FIGO sistemi kullanılarak uygun histerektomi, bilateral salpingooferektomi (BSO) ve cerrahi evreleme (peritoneal sitoloji alınması ve lenfadenektomi) yapılmalıdır.

Endometrial kanser evrelemesinin tarihçeye baktığımızda 1970'lerden önce yalnızca klinik bulgulara dayalı olarak yapılmış olduğu görülmektedir. Fakat bu evrelemede klinik değerlendirme ile cerrahi bulgular arasında %20- 25'lik uyumsuzluk ortaya çıkmaktaydı. Jinekolojik onkologlar tarafından invazyon derecesi ve derinliği gibi uterus faktörleri ile erken evre tümörleri olan kadınlarda lenf nodu metastazı riski arasındaki ilişkiyi ortaya koyan cerrahi/patolojik çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda da pre/postoperatif bakımda, anestezi uygulamalarında ve cerrahi tekniklerde de zaman içinde önemli gelişmeler sağlanması sayesinde hastalar cerrahiye uygun hale gelmiştir. Bunun sonucunda FIGO, klinik evreleme sisteminden vazgeçmiş ve 1988 yılında ilk defa cerrahi evreleme sistemine geçmiştir. FIGO; 1988, 2009 ve son olarak da Haziran 2023 tarihlerinde endometrium karsinomu için cerrahi evreleme sistemini tanımlamıştır (21, 41, 42). Çalışmamızda, FIGO 2009 ve FIGO 2023 evrelemelerinin her ikisi de kullanılarak hastalar karşılaştırılmıştır. FIGO 2009 endometrium kanseri evrelemesi Tablo 2.1'de, Güncel FIGO 2023 endometrium kanseri evrelemesi ise Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi (21)

Evre	Karakteristik Özellik
I	Tümör corpus uteriye sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok ya da <%50 myometrial invazyon mevcut
IB	≥%50'nin üzerinde myometrial invazyon mevcut
II	Tümör servikal stromaya invaze fakat uterusu aşmıyor
III	Tümörün lokal ve/veya bölgesel dağılımı
IIIA	Tümör uterus serozasına ve/veya adneksa invaze
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Para aortik lenf nodu metastazı ± pelvik lenf nodu metastazı
IV	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını invaze etmiştir ya da uzak metastaz vardır
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze
IVB	Uzak metastazlar (batın içi metastazlar ve/veya inguinal lenf nodu metastazları dahil)

*Tümörün grade 1,2 veya 3 olması evreyi değiştirmez.

*Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeksizin ayrıca rapor edilmelidir.

Tablo 2.2. FIGO 2023 Endometrium Kanseri Evrelemesi (43)

Evre I (Uterusa sınırlı hastalık, iyi prognoz)	
IA	Endometriuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda %<50 myometrial invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık
IA1	Endometrial polibe sınırlı, ya da endometriuma sınırlı hastalık
IA2	Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda %<50 myometrial invazyon
IA3	Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar
IB	Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda ≥%50 myometrial invazyon
IC	Agresif histotip, polibe ya da endometriuma sınırlı
Evre II (Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stromal invazyon ya da aşikâr LVSI ya da myometrial invazyonu olan agresif histolojik tümörler)	
IIA	Servikal stromal invazyon
IIB	Aşikâr LVSI
IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histotipler
Evre III (Lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı)	
IIIA	Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direkt invazyon ya da metastaz
IIIA1	Over ya da fallop tüpü yayılımı • Evre IA3 dışında kalan olgular
IIIA2	Uterin subseroza tutulumu, ya da uterin seroza aşımı
IIIB	Vajen ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu
IIIB1	Vajen ve/veya parametriuma direk invazyon ya da metastaz
IIIB2	Pelvik periton tutulumu
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC1i	IIIC1i Mikrometastaz
IIIC1ii	IIIC1ii Makrometastaz
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2i	IIIC2i Mikrometastaz
IIIC2ii	IIIC2ii Makrometastaz
Evre IV (Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz)	
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Abdominal peritoneal metastaz, pelvis dışı intraperitoneal karsinomatozis
IVC	Uzak metastaz, inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik...

*LVSI= Lenfovasküler alan invazyonu

*Aşikâr LVSI, 5 ve üzeri damarda tutulum olmasıdır.

*2mm'nin üzerinde olan metastazlar makrometastazdır.

FIGO 2023 evrelemesinde eski evrelemelerden farklı olarak TCGA'nın 2013 yılında yaptığı moleküler endometrium kanseri sınıflaması kullanılmıştır. Mümkün olan durumlarda, FIGO 2023 evreleme kriterlerine (Bkz. Tablo 2.2) moleküler alt tiplerin eklenmesi prognozun daha iyi şekilde predikte edilmesine yardımcı olur. Tüm olgularda tam moleküler sınıflama analizleri yapılmalıdır (POLE mutasyonu, MMR gen mutasyonları, p53). Moleküler alt tip değerlendirilmesi endometrial biyopsi örneğinde yapılabilir. Moleküler alt tiplerin prognozla ilişkisi:

- İyi prognoz: POLE mutasyonu
- Orta prognoz: MSI grubu ve kopya sayısı düşük grup
- Kötü prognoz: p53 anormalliği (kopya sayısı yüksek grup)

Moleküler sınıflama bilirse;

FIGO evre I ve II olgularda moleküler sınıflama evreye alt karakter olarak “m” harfi eklenerek yazılmalıdır.

FIGO evre III olgularda moleküler kalsifikasyona göre modifikasyon yapılmaz ancak p53 anormalliği mevcutsa “m-p53abn” şeklinde alt karakter olarak evrenin yanında belirtilir.

FIGO evre IV olgularda moleküler kalsifikasyona göre modifikasyon yapılmaz (43).

Tablo 2.3 Moleküler sınıflamayla birlikte evrenin yazılışı (43)

Moleküler Sonuç	Evre Açıklaması
POLEmut endometrium karsinomu, uterin korpuse sınırlı ya da servikal tutulum mevcut, LVSI ve histolojik tipten bağımsız	Evre IA _{m-POLEmut}
P53abn endometrium karsinomu, uterin korpuse sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon, ± servikal invazyon, LVSI ve histolojik tipten bağımsız	Evre IIC _{m-p53abn}

FIGO 2023 önerilerine göre endometrium kanseri cerrahi evrelemesinde erken evrelerde standart cerrahi, minimal invaziv olarak yapılan total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi işlemi olmalıdır. İnfrakolik omentektomi; seröz,

undiferansiye ve karsinosarkom gibi spesifik histolojik alt gruplarda mikroskobik omental metastaz riski yüksek olduğu için operasyona eklenmelidir (43). ESGO-ESTRO-ESP tarafından moleküler sınıflamanın bilindiği ya da bilinmediği durumlar için FIGO 2009 evrelemesi kullanılarak prognostik risk grupları belirlenmiştir. (Tablo 2.4)

Tablo 2.4 ESGO-ESTRO-ESP’ye göre prognostik risk grupları (44)

Risk Grubu	Moleküler Sınıflama Bilinmiyorsa	Moleküler Sınıflama Biliniyorsa
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> • Evre IA endometrioid+düşük grade+LVSI yok ya da fokal 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre I-II POLE mutant, rezidüel hastalık yok • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid+düşük gradeli+LVSI yok ya da fokal
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • Evre IB endometrioid+düşük grade+LVSI yok ya da fokal • Evre IA endometrioid+yüksek grade+LVSI yok ya da fokal • Evre IA endometrioid dışı tümörler (myometrial invazyon yok) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre IB MMRd/NSMP endometrioid+düşük grade+LVSI yok ya da fokal • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid+yüksek grade+LVSI yok ya da fokal • Evre IA p53abn ve/veya myometrial invazyonu olmayan endometrioid dışı
Orta-Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Evre I endometrioid+aşık LVSI, grade ve invazyondan bağımsız • Evre IB endometrioid+yüksek grade, LVSI den bağımsız • Evre II 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre I MMRd/NSMP endometrioid+aşık LVSI, grade ve invazyondan bağımsız • Evre IB MMRd/NSMP endometrioid, yüksek grade, LVSI den bağımsız • Evre II MMRd/NSMP endometrioid
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> • Evre III-IVA+rezidüel hastalık yok • Evre I-IVA endometrioid dışı+myometrial invazyon+rezidüel hastalık yok 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre III-IVA MMRd/NSMP endometrioid, rezidüel hastalık yok • Evre I-IVA p53abn endometrial karsinom+myometrial invazyon, rezidüel hastalık yok • Evre I-IVA NSMP/MMRd endometrioid dışı, rezidüel hastalık yok
İleri metastatik	<ul style="list-style-type: none"> • Evre III-IVA, rezidüel hastalık var • Evre IVB 	<ul style="list-style-type: none"> • Evre III-IVA herhangi bir moleküler tip, rezidüel hastalık var • Evre IVB herhangi bir moleküler tip

*p53abn: p53 mutant, MMRd: DNA yanlış eşleşme tamir sistem bozukluğu, NSMP: spesifik moleküler profile sahip olmayan

Lenf nodu diseksiyonunu cerrahi evrelemeye eklenmenin terapötik etkisi henüz netleşmemekle birlikte yine de uygun evrelemenin önemli bir parçası sayılmaktadır. Benedetti Panici ve arkadaşları tarafından randomize kontrollü olarak 514 kadından oluşan evre I endometrium kanserli hastayla yapılan çalışmada lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan grup arasında genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımda herhangi bir fark bulunmamıştır (45). 1408 kadınla yapılan ASTEC çalışmasında da aynı şekilde lenf nodu diseksiyonunun evre I endometrium kanserinde sağ kalıma katkısının olmadığı saptanmıştır (46). Fakat retrospektif verilere göre yapılan birçok çalışmada sistemik lenfadenektomi yapılan hastalarla yapılmayan hastalar arasında sağ kalım süresinde anlamlı bir artış saptandığı gösterilmiştir (47-49). Kim ve arkadaşları tarafından dokuz ayrı çalışmadan toplanan 16995 hastanın değerlendirilmesiyle yapılan çalışmada sistemik lenfadenektominin sağ kalıma etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre 10 ve üzeri lenf nodunun çıkarılmasının düşük riskli endometrial kanserlerde sağ kalıma sınırlı etkisinin olduğu, orta/yüksek riskli hastalarda ise genel sağ kalımda artışa katkı sağladığı saptanmıştır (8, 50). Sonuç olarak ESGO-ESTRO-ESP tarafından 2021 yılında yayınlanan kılavuzda düşük/orta riskli hastalıkta evreleme için SLN biyopsisi, yüksek-orta/yüksek riskli hastalarda sistemik lenfadenektomi önerilmektedir. Yine de sentinel lenf nodu biyopsisinin sistemik lenf nodu diseksiyonuna alternatif olarak yapılabileceği belirtilmektedir. İleri evre metastatik risk grubundaki hastalarda ise yalnızca büyümüş lenf nodlarının çıkarılıp sistematik lenfadenektomiden kaçınılması önerilmektedir (44).

Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi sistemik lenfadenektomiye alternatif bir yöntemdir. SLN biyopsisi aynı zamanda düşük/düşük-orta riskli hastalarda gizli lenf nodu metastazını dışlayarak hastalığın uterusu sınırlı olduğunu kanıtlamakta kullanılabilir. Aynı zamanda ESGO-ESTRO-ESP kılavuzlarında da tüm endometrium kanserli hastalara SLN biyopsisinin sistemik lenfadenektomiye alternatif olarak yapılabileceği belirtilmektedir (43). Yapılan dört prospektif kohort çalışmada uzman ellerde yüksek gradeli endometrium kanserli hastalardan alınan SLN biyopsilerinin, lenf nodu metastazlarını saptamada yüksek sensitivite ve yüksek negatif prediktivite oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (51-54).

Peritoneal sitoloji örneği alınması eski yıllarda evreleme için mutlaka yapılması gereken bir işlem iken yapılan son retrospektif çalışmalarda sadece endometrioid dışı histolojilere sahip olan hastalarda prognostik öneminin olduğu belirlenmiştir (8, 55, 56). Peritoneal sitoloji örneği alınması evreleme için zorunlu bir işlem değildir fakat yine de bazı tip endometrium kanserlerinde klinik gidişatı öngörmede değerlidir (8).

Özellikle çalışmamızın konusu olan seröz endometrium kanserleri için infrakolik omentektomi ve bilateral peritoneal biyopsiler ile yapılan genişletilmiş cerrahi evreleme önerilmektedir. Çünkü erken evre dahi olsa seröz kanserlerde mikroskobik omental metastazlar %2-17 arasında gösterilmiştir (57). Erken evre seröz kanserlerde sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi önerilmektedir (8). İleri evre seröz endometrium kanserlerinde metastatik hastalık olmaması durumunda pelvik ve paraaortik bölgeleri içeren sistemik lenfadenektomi önerilmektedir (44). Metastatik ileri evre hastalık durumunda, sistemik lenfadenektominin atlanması ve sadece metastatik lenf düğümlerinin çıkarılması önerilmektedir (8, 58). Önceki çalışmalar, rezidü hastalığın en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu göstermektedir ve bu sebeple de geniş cerrahi sitoreduksiyon gerekmektedir (59).

2.7. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler

2.7.1. Histolojik Grade

Tümörün alt tiplerine ayrılmasında histolojik grade önemlidir. En çok kullanılan grade sistemi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun sistemidir. Histolojik gradeleme tümörün büyüme paterniyle ilişkilidir. FIGO grade sistemi Şekil 2.2'de gösterilmektedir. Fakat bazı durumlarda büyüme paterni haricindeki durumlar da gradelerin belirlenmesinde etkili olabilmektedir. Örneğin büyüme özelliklerine göre grade 2 kabul edilen bir tümör belirgin nükleer atipisi olması sebebiyle grade 3 olarak sınıflandırılır (20). Düşük gradeli tümörler grade 1 ve 2 tümörlerdir, yüksek gradeli tümörler ise grade 3 tümörlerdir. MSI grubu ve POLE mutant grubu sık mutasyona sahip olduğu için yüksek gradeli görünüme sahiptirler (43).

Grade	Tanımlama
1	≤5 solid büyüme paterni gösterir
2	%6-50 solid büyüme paterni gösterir
3	>%50 solid büyüme paterni gösterir

Şekil 2.2. FIGO Endometrium Kanseri Grade Sistemi (60)

2.7.2. Histolojik Tip

Histolojik tümör tipi endometrial karsinom için önemli bir prognostik belirteçtir. Endometrioid tümörlü hastalardaki %92'lik sağ kalım oranına karşılık agresif tiplerden birine sahip olan hastalarda genel olarak sağ kalım oranı sadece %33'tür. Agresif histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin yayılım görülmektedir (61).

Tüm endometrial karsinomlar WHO'nun kadın genital sistemi tümörlerinin 5. edisyonuna göre sınıflandırılmalıdır (43). Yeni FIGO sınıflamasına göre grade 3 endometrioid endometrium kanserleri, seröz adenokarsinomlar, berrak hücreli karsinomlar, gastrointestinal tip müsinöz endometrial karsinomlar, undiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar agresif histolojik tip endometrium kanserleridir. Grade 1 ve 2 (düşük dereceli) endometrioid kanserler ise agresif olmayan histolojik tiplerdir.

Yüksek gradeli tümörler; klinik ve moleküler olarak heterojen bir gruptur. En önemli özelliği de moleküler sınıflamanın uygulanmasından en iyi fayda gören grup olmasıdır. Özellikle mükemmel klinik gidişata sahip olan POLE mutant grup bu sayede tanı alabilmektedir.

Yine 2020 WHO tiplendirmesinde gastrointestinal tipte olmayan müsinöz karsinomlar düşük gradeli endometrioid tümörler arasında alınmıştır (43).

2.7.3. Lenfovasküler Alan İnvazyonu (LVSI)

LVSI, nüks ve ölüm açısından endometrial kanserlerin tüm tipleri için bağımsız prognostik faktördür. LVSI; lenfatik yayılım ve lenfatik yayılımın güçlü bir öngörücüsüdür (62). Aşık LVSI ve fokal LVSI doğru evreleme yapabilmek için mutlaka birbirinden ayrılmalıdır (43).

2.7.4. Myometrial İnvazyon

Tümör myometriyumun dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için invazyon derinliğindeki artış ekstra uterin yayılım ve nüks olasılığını arttırmaktadır (63-65). Myometrial invazyon, karsinom tarafından infiltre edilen toplam myometriyum kalınlığının yüzdesi olarak üç kategoride ifade edilmelidir: invazyon yok; $\% < 50$; veya $\% \geq 50$ (43). Derin myometrial invazyon (tüm evrelerde $\% > 50$; evre I'de $\% \geq 66$) hematojen nüksün en güçlü öngörücü faktörüdür (66).

2.7.5. Servikal Stromal İnvazyon

Servikal stromanın benign endoservikal kript seviyesinde veya daha derininde olan invazyonuna servikal stromal invazyon denilmektedir. Servikal glandüler invazyon evreleme için anlamlı görülmemektedir (43). Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yapılan bir çalışmada, ekstrauterin hastalık belirtisi olmadan serviks veya uterin istmus tutulumunun $\% 16$ nüks oranı ve 1,6 rölatif risk ile birlikte olduğu bildirilmiştir (67).

2.7.6. Adneksiyal veya Uterin Serozal Tutulum

Adneksiyal ve uterin serozal tutulum genel sağ kalımda etkiye sahiptir. Abdomen dışı nüks, tam kat myometrial veya uterin serozal invazyonu olan hastalarda $\% 100$, sadece adneksiyal tutulumu olan hastalarda $\% 20-25$ 'tir (68).

2.7.7. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı endometriyum kanseri için önemli bir prognostik faktördür (43). Yapılan bir çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı lenf nodu metastazı

olan hastalarda %54 iken, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda %90 saptanmıştır (69). Başka bir seride ise lenf nodu metastazı ve diğer ekstaüterin alanlarda (vajina, uterin seroza, pozitif peritoneal sitoloji, adneks invazyonu) hastalık olan hastalar incelenmiştir. Lenfatik tutulum olanlarda nüks oranı %67, diğer ekstraüterin yayılımı olanlarda ise nüks oranı %32 olarak görülmüştür (70).

2.7.8. Tümörün Moleküler Sınıfı

Son zamanlarda TCGA tarafından ortaya çıkarılan moleküler sınıflama ile birlikte endometrium kanserinde tanı ve tedavide büyük avantajlar sağlanmıştır. Moleküler özellikler rekürrens ve sağ kalım riskini öngörmede kullanılmaya başlanmıştır (71). Güncel olarak moleküler profillere göre dizayn edilmiş tedavi şemalarının hastaların sağ kalımına etkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmaya devam edilmektedir.

2.7.9. Hasta Yaşı

Genel olarak endometrial kanseri olan genç kadınlar, yaşlı kadınlardan daha iyi prognoza sahiptirler (62). Yaşlı hastalarda artmış nüks riski; grade 3 tümör ve kötü histolojik alt tiplerin daha sık görülmesiyle ilişkilidir. Ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir. Hasta yaşının artmasının endometrial kanserlerde nüks ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (72, 73).

2.8. Endometrium Kanseri Konservatif Tedavi

Endometrium kanserlerinin % 14'ü premenapozal hastalarda ve %5'i 40 yaş altı kadınlarda görülmektedir (74). Genellikle bu grup hastalar nullipardır ve hastalıkları da erken evrededir. Fertilitelerini korumak isteyen kadınlarda tümör eğer düşük gradeli endometrioid endometrium kanseri histolojisindeyse ve MRG'de myometrial invazyon bulgusu yok ise konservatif izlem önerilebilir. Yüksek doz oral progestinlerle ve/veya levonorgestrelli rahim içi araç ile hastalığın ilerlemediğinden emin olarak izlem yapılabilir (75). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve ESGO kılavuzlarına göre hastalar her 3-6 ayda bir endometrial biyopsi alınarak değerlendirilmelidir. Hem çocuk sahibi olmak isteyenlerde gebelik tamamlandıktan

sonra hem de tam yanıtı olup ardından progresyonu olan hastalarda 6-12 ay sonra biyopside endometrium kanseri saptanıyorsa cerrahi önerilmelidir (74). Overlerin korunması da genç hastalarda düşük gradeli ve erken evreli endometrium kanseri varlığında düşünülebilir (16). Bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu olan seröz endometrium kanserli hastalar için maalesef ki fertilitate koruyucu ya da konservatif tedavi önerisi literatürde bulunmamaktadır.

2.9. Endometrium Kanseriinde Adjuvan Tedavi

ESGO-ESTRO-ESP tarafından endometrial kanser evrelemesine moleküler belirteçleri entegre edip prognostik risk gruplarının tanımlanması ile birlikte erken/ileri/metastatik/rekürren hastalık yönetimini ve palyatif tedaviyi kapsamlı bir biçimde yöneten kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu kılavuzlarda moleküler sınıflamanın bilinip bilinmemesine göre her iki durum için de histolojik tip, grade, myometrial invazyon ve LVTI bakılarak gruplar oluşturulmuştur (Bkz. Tablo 2.4). Moleküler faktörlerin FIGO evrelemesi ile entegrasyonu sonucu oluşan risk sınıflaması ile adjuvan tedavi şeması oluşturulmuştur (44). Eksternal pelvik radyoterapi, vajinal brakiterapi, kemoterapi ve kombine radyoterapi-kemoterapi gibi adjuvan tedavi seçenekleri mevcuttur (32).

Düşük riskli hastalarda, yapılan birçok randomize kontrollü çalışmaya göre adjuvan tedavi önerilmemektedir (76-78). Evre I-II POLE mutant endometrium kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda nüks oranı çok düşük olup, hiçbir adjuvan tedavi önerilmemektedir (79). Ancak nadir de olsa görülebilen evre III- IVA POLE mutant hastaların ileri evre hastalığı olduğu için adjuvan tedavinin uygulanmamasını destekleyecek veriler bulunmamaktadır, ileri çalışma gerekmektedir (44). PORTEC-3 çalışmasında yüksek riskli evre III endometrium kanserli, moleküler analizinde POLE mutasyonu olan adjuvan tedavi alan veya almayan hastalarda her iki kolda da mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, her iki deneme kolunda da EBRT (Eksternal Beam Radyoterapi) kullanılmıştır (71).

Endometrium ve overi birlikte tutan düşük gradeli endometrioid endometrium kanserlerinin prognozu iyi olduğu için aşağıdaki kriterlerin hepsi karşılandığı takdirde adjuvan tedavinin gerekmez: (43)

- %<50'den az myometrial invazyon olması,
- Aşıkâr LVSI olmaması,
- Ek metastazların olmaması
- Overdeki tümörün tek taraflı, overe sınırlı ve over kapsülünü aşmıyor olması

Orta riskli grupta ise adjuvan brakiterapinin adjuvan EBRT ile benzer mükemmel vajinal kontrol ve yüksek sağ kalım oranları sağladığı PORTEC-2 ve İsveç çalışmalarında gösterilmiştir (80, 81). Danimarka'da yapılan diğer bir çalışmada, vajinal brakiterapi uygulanmadığında bölgesel nüks riskinin daha yüksek olduğu (yaklaşık %14) saptanmıştır. Ancak nükse tedavi verildiği için genel sağ kalımda farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, özellikle 60 yaşın altında ve nüks riski daha düşük olan hastalarda adjuvan tedavi gerekmemektedir (82).

Çalışmalara yine orta riskli grupta yer alan polibe sınırlı veya myometriyal invazyonu olmayan p53 mutant kanserler dahil edilmediği için kemoterapi ile EBRT'nin sonuçlarının belirsiz olmaktadır. Endometrioid olmayan histolojik tiplerden myometriyal invazyon olmayanlar için de en iyi tedavi hakkında çok az veri mevcuttur (44). Fakat bazı vaka serileri ve ABD Ulusal Kanser Veri Tabanını kullanan yakın tarihli bir analizde, adjuvan kemoterapinin (vajinal brakiterapi ile veya olmadan) sağ kalımı iyileştirebileceğini öne sürerken, diğer çalışmalar sadece vajinal brakiterapi verilmesiyle ilişkili iyi sonuçlar göstermiştir (83). Bu nedenle, orta riskli endometrial kanserler daha fazla prospektif veri bulunana kadar adjuvan tedavi açısından vaka bazında değerlendirilmelidir. Ancak polibe sınırlı veya myometriyal invazyon olmayan p53 mutant karsinomlar için adjuvan tedavi genellikle önerilmez (44).

Yüksek-orta risk grubuna aşıkâr LVSI olan evre I endometrioid karsinomlar ve LVSI olan/olmayan yüksek gradeli myometrial invazyonlu evre I endometrioid tümörler dahildir. Aynı zamanda bu grupta evre II endometrioid karsinomlar da bulunmaktadır. Bu yeni sınıflandırılan grupta (negatif lenf nodu olsa bile) yüksek nüks riski olduğu için vajinal nüksü azaltmak amacıyla adjuvan brakiterapi önerilebilir (44). Aşıkâr LVSI ve evre II tümör olması durumunda, pelvik ve para-aortik nodal nüks riskini azalttığı gösterildiği için EBRT düşünülebilir (84).

İki eski randomize kontrollü çalışmada tek başına adjuvan kemoterapi vermek ile tek başına EBRT vermenin hastalıksız sağ kalıma ve genel sağ kalıma etkisi karşılaştırılmıştır, sonuç olarak iki grup arasında fark bulunamamıştır (85, 86). NSGO/EORTC ve PORTEC-3 çalışmalarında ise kombine radyoterapi ve kemoterapinin sadece radyoterapiye göre hastalıksız sağ kalıma ve genel sağ kalıma daha çok etkili olduğu saptanmıştır (87, 88). GOG 249 çalışması üç kür kemoterapi verilmesi ve brakiterapi yapılmasının yalnızca EBRT'ye üstün olmadığını göstermiştir (84).

Yapılan çalışmalara göre farklı tedavi yöntemleri önerilse de yüksek gradeli ve/veya aşikar LVSI olan hastalarda ek olarak adjuvan kemoterapi önerilebilir. Aynı zamanda da sıkı takip edilebilecek hastalarda adjuvan tedaviden kaçınmak bir seçenek olarak düşünülebilir. Yalnızca brakiterapi ise yüksek grade LVSI negatif ve grade I evre II endometrioid karsinomlu hastalarda uygulanabilir (44).

Yüksek riskli grupta rezidüel hastalık bulunmayan evre III-IVA MMRd/NSMP endometrioid kanserler ile rezidüel hastalığı bulunmayan myometrial invazyonu bulunan evre I-IVA p53mutant ve NSMP/MMRd endometrioid dışı histolojik tipli hastalar bulunmaktadır.

PORTEC-3 çalışmasının 2019 yılındaki 5 yıllık takip sonrası güncellenmiş sonuçları yayınlanmıştır. Kombine kemoterapi ve radyoterapiyi (radyoterapi sırasında 2 kür sisplatin ve ardından 4 kür karboplatin-paklitaksel) tek başına radyoterapiyle karşılaştıran bu çalışmada, 5 yılda kombine tedavi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı %5 genel sağ kalım yararı görülmüştür. En büyük sağ kalım farkı, evre III karsinomlarda ve seröz karsinomlarda görülmüştür (88). GOG-258 çalışması, PORTEC3'te kullanılan aynı kemoterapi-radyoterapi programını 6 kür tek başına karboplatin-paklitaksel kemoterapisi ile karşılaştırmış, benzer nüksüz ve genel sağ kalım oranları bulmuştur. Ancak tek başına kemoterapi kolunda yüksek oranda pelvik ve paraaortik lenf nodunda nüks tespit edilmiştir. Bu nedenle, evre III-IV hastalık için GOG-258 sonuçlarına göre tek başına kemoterapi vermek de bir seçenektir (89).

Birçok retrospektif çalışma, postoperatif radyoterapi ve kemoterapiyi içeren kombine tedavilerin tek başına radyoterapiye veya tek başına kemoterapiye göre daha

üstün sağ kalım katkısı olduğunu göstermiştir (90-94). Brakiterapinin eklenmesi aşıkâr LVSI ve endoservikal stromal invazyon varlığında düşünülebilir (44).

İleri metastatik hastalıkta, Evre III ve IV endometrium kanserinde kabul edilebilir bir morbiditeyle makroskopik tam rezeksiyon yapılabilecek ise maksimal sitoredüksiyon düşünölmelidir (95-97). Ameliyat multidisipliner gelişmiş bir merkezde yapılmalıdır. Operasyon öncesi tam evreleme ve hastanın multidisipliner tümör kurulunda tartışılması önerilmektedir. Şüpheli büyümüş lenf nodları eğer tam sitoredüksiyon mümkünse çıkarılmalıdır (98). Terapötik etkisiyle ilgili kanıt bulunmadığından, pelvik ve para-aortik şüpheli olmayan lenf nodlarının çıkarılması önerilmemektedir. Primer cerrahi için hasta uygun değilse öncelikle sistemik tedavi verilip ardından kemoterapiye anlamlı bir yanıt olması durumunda cerrahi düşünülebilir (59, 99, 100).

Total rezeksiyon yapılamayacak ve çoklu uzak metastazı olan hastalarda tedavi seçenekleri arasında neoadjuvan kemoterapi ve definitif radyoterapi bulunmaktadır. Definitif radyoterapi, pelvise uygulanan EBRT ardından brakiterapiyi içermektedir. Primer radyoterapinin ardından uzak metastaz riskini azaltmak amacıyla adjuvan kemoterapinin verilmesi de düşünülebilir (101, 102).

Ameliyat sırasında çıkarılamayan pelvik paraaortik metastazı olan hastalar kombine kemoterapi ve EBRT ya da yalnızca kemoterapi ile tedavi edilebilirler. Pelviste rezidüel hastalık kalması durumunda ise bu hastaların yüksek bölgesel ve uzak metastaz riski bulunması sebebiyle radyoterapi ile hastalığın uzun zamanlı bölgesel kontrolü, kemoterapi ile de uzak metastaz kontrolü yapılmalıdır (44).

2.10. Seröz Endometrium Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi Seçenekleri

Tedaviyi kişiselleştirmek amacıyla da kullanılan moleküler testler son yıllarda iyice yaygınlaşmıştır. Bu durum seröz endometrium kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasına yol açmıştır (33).

ERBB2 onkogeninin kodladığı HER2/Neu proteinlerinin amplifikasyonu ve overekspresyonu uterin seröz karsinomla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve negatif prognostik faktör olarak düşünölmektedir (103, 104). Trastuzumab HER2/Neu'ya

karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur ve rekürren, metastatik, progresif seröz endometrium kanserinde iyileşmiş verilerle ilişkilidir (105, 106). Yakın zamanda yapılan, çok merkezli prospektif randomize kontrollü faz 2 klinik çalışmada trastuzumabın paklitaksel-karboplatin kemoterapisine eklenmesinin progresyonsuz sağ kalıma katkı sağladığı gösterilmiştir (107).

İmmün kontrol noktası inhibitörü, anti-PD-1 monoklonal antikoru olan pembrolizumab, rekürren MMRd tümörlerde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylıdır. MMRd tümörler yüksek somatik mutasyon ve yüksek antijen yüküne sahiptir. Bu da tümörün sitotoksik T hücreleri ile infiltre edilmesine sebebiyet verir (108). Aynı sebeplerden ötürü ultra yüksek mutasyon yüküne sahip olan POLE mutant tümörler de pembrolizumabdan fayda görebilirler (109). FDA, Makker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre 2019 yılında seröz endometrium kanseri gibi MMRd tümörler olmayan grupta da pembrolizumab ve lenvatinib kombinasyonunun kullanımını onaylamıştır (110).

Adavosertib, hücre döngüsü kontrol noktasında görev alan bir protein kinaz olan WEE1 proteinini hedef alan yeni bir kanser ilacıdır. Seröz endometrium kanseri gibi p53 mutasyonlu kanserler WEE1'in inhibisyonuna daha çok cevap verme eğilimindedirler. Çünkü bu tip tümörlerde yüksek oranda replikasyon stresi bulunmaktadır. Yakın zamanda 27 seröz endometrium kanserli hastada yapılan faz II çalışmada adavosertib tedavisine %30 tedavi yanıtı görülmüştür (111).

2.11. Endometrium Kanserli Hastalarda Takip

Endometrium kanserli hastaların takibinde tek başına anamnez ve fizik muayene ile %35-68 arasında değişen oranda nüks saptanabilir. Semptomu olan hastalarda yapılan detaylı bir fizik muayene sonrası bu oran %80'leri geçmektedir (112, 113). NCCN'ye göre cerrahi olarak evrenmiş hastalar ilk 2 yıl her 3-6 ayda bir, ardından da her 6-12 ayda bir pelvik muayene ile değerlendirilmelidirler.

Daha ileri hastalığı olan ve operasyon sonrası kemo-radyo terapi ihtiyacı olan hastalar daha agresif takip edilmelidirler. Serum CA125 değerleri özellikle seröz endometrium kanserli hastalarda yol gösterici olabilmektedir. BT veya MRG ile yapılan aralıklı görüntülemeler de kullanılabilir (21).

2.12. Rekürrens ve Seröz Endometrium Kanserli Hastalarda Rekürrensin Tedavisi

Nüks endometrial kanserde hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatiktir ve sadece rutin izlem muayenelerinde veya radyolojik çalışmalarda hastalığın nüks ettiği fark edilir. Örneğin izlemde toraks görüntülemesinde akciğer metastazı saptanan hastaların neredeyse yarısının semptomu bulunmamaktadır. Diğer bölgelerde metastazı olan hastaların yaklaşık %90'ında nüks yeri ile ilişkili semptomları vardır (114). Nüks yerine göre 3 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında izole vajinal nükste %70, uzak metastazda %14 ve pelvik nükste %8'lik sağ kalım oranları saptanmıştır (115). Tanı anında iyi diferansiye tümörü olanlar ve ilk nüksü tanıdan en az 3 yıl sonra gelişenlerin prognozu diğer gruplara göre daha iyi olmaktadır (116, 117).

Erken evre (evre I ve II) endometrial kanser için tedavi gören hastaların yaklaşık %15'inde hastalık nüks etmektedir (115). İleri evre (evre III ve IV) endometrial kanserli hastaların ise %50'sinde nüks görülmektedir (118). Nükslerin %50'sinden fazlası tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde gelişir. Nüks yeri, hastanın aldığı tedavi türüne göre değişmektedir. Sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda nükslerin %50'si vajinal ya da pelvik olmakta iken kombine cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda nükslerin %70'i ekstrapelvik olmaktadır (119).

Seröz endometrium kanseri nükslerinde tedavi diğer tümör tiplerinde olduğu gibi birçok faktöre bağlıdır. Tedavi; hastanın komorbiditeleri, performans durumu, eski tedavilere yanıtı ve metastazın yerine bağlı olarak değişmektedir (57). Hasta daha önce radyoterapi almadı ise izole lokal-bölgesel nüksler için en iyi tedavi seçeneği radyoterapidir (120). En iyi lokal kontrol ve bunu izleyen iyileşme oranları, en az 6000 cGy'lik toplam tümör dozu vermek üzere eksternal pelvik radyasyon tedavisi ve ardından vajinal brakiterapidir (62). Daha önce radyoterapi almış olan hastaların küçük bir kısmını oluşturan izole pelvik nüsklü hastalar uzak metastazı olmadığı sürece cerrahi girişimden yarar görebilir (121). Maalesef ki seröz endometrium kanserinin yüksek hematogen yayılım oranları sebebiyle çoğu hastanın immunoterapi veya kemoterapi gibi ek sistemik tedavilere ihtiyacı olmaktadır (57, 122).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Araştırma Haziran 2001 ile Kasım 2022 yılları arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurmuş, 'seröz endometrium karsinomu' tanısı alıp tedavisi tamamlanmış ve Jinekolojik Onkoloji Konseyi tarafından değerlendirilmiş 118 kadın hasta üzerinde yapılmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- Hastanemizde ya da dış merkezde seröz endometrium kanseri tanısı almak
- En az histerektomi ve salpingooferektomiyi içeren cerrahisinin tarafımızca yapılmış olması
- Hastaların tedavi ve takip süreci yönetiminin tarafımızca yapılmış olması.

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Patolojik olarak seröz harici diğer histoloji alt tipli endometrium kanseri tanısı almış olmak
- Hastaların tedavi sürecinde ya da tedaviden sonraki süreçte takipten çıkması ya da başka bir merkezde takibe devam etmesi

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmada kullanılan hasta listesi, son 22 yıl içerisinde seröz endometrium kanseri tanısı almış ve hastanemiz bünyesindeki multidisipliner (Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi, Medikal Onkoloji, Radyoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Patoloji) Jinekolojik Onkoloji Konseyi tarafından değerlendirilip yönetimi planlanmış hastaları içermektedir. Hastaların verileri retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi, arşiv dosyaları ve Jinekolojik Onkoloji Konseyi toplantı notları incelenerek elde edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmamızda bulunan toplam 118 seröz endometrium kanserli hastadan 42 tanesi dış merkezlerde endometrial biyopsi alınıp patolojik tanısı ile tarafımıza yönlendirilmiştir. Bu 42 hastanın tanısı, biyopsi preparatları Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından tekrar incelenerek ya da tarafımızca cerrahisi yapıp patolojik tanısı doğrulanarak çalışma grubuna alınmıştır. Tüm hastalara tarafımızca en az histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye içeren cerrahi yapılmıştır ve sonucunda elde edilen patolojik preparatlar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki özelleşmiş jinekolojik patologlar tarafından incelenmiştir.

Tüm hastalarımız takip süreçlerinde FIGO 2009'a göre evrenip tedavi görmüştür. Bu sebeple tüm hastalar yeni FIGO 2023 evrelemesine göre tekrar evrenmiştir ve moleküler profil açısından p53 mutasyonu olan hastalar not edilmiştir.

Hastaların tanı yaşı, doğum sayısı, menopozal durumu, meme kanseri hikayesi, preoperatif smear sonucu, tanı anındaki CA125 ölçümü, cerrahi öncesi alınan endometrial biyopsi sonucu gibi özellikleri hasta epikrizleri ve medikal bilgileri aracılığıyla elde edilmiştir.

Cerrahi prosedür en az total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi'yi içermektedir. Ek olarak hastalığın evresine ve hastanın genel durumuna göre; peritoneal sitoloji örneği alınması, omentektomi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (pelvik ve/vaya paraaortik lenfadenektomi) yapılmıştır. İleri evre hastalığı olanlara ise sitoredüktif prosedürler uygulanıp batından tümör eksizyonu yapılmıştır. Yapılan cerrahi için tam evrelenen tüm hastalarda en az optimal sitoredüksiyon kriteri konulmuştur ve 1 cm'nin üzerinde makroskopik tümör bırakılmamıştır. Hastane bilgi yönetim sisteminden hastaların ameliyat raporları incelenmiş ve patoloji raporlarından cerrahi sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, tümörün invazyon derinliği, serviks tutulumu gibi ek veriler elde edilmiştir. Operasyon öncesi histolojik tanısı olmayan hastalar için intraoperatif patoloji konsültasyonu yapılarak 'frozen' incelemesi yapılmıştır, bu hastaların nihai patolojileriyle uyumları incelenmiştir. Hastaların bir kısmı operasyon

sonrası yalnızca takip edilmiştir; bir kısmı da vajinal brakiterapi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonlarını içeren farklı tiplerde tedaviler almıştır.

Tedavinin sonunda hastalar takip dönemine girmişlerdir. Kliniğimizde birinci basamak tedaviden sonra hastalar 2 yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6 ayda bir ardından da yıllık olarak takibe gelmektedirler. Takiplerinde pelvik muayene, CA125 bakılması, transvajinal ultrasonografi ve BT ile değerlendirilmektedirler.

Tüm hastaların tıbbi kayıtları araştırmanın bitiş tarihi olan 1 Temmuz 2023'e kadar incelenmiştir. Ölen hastaların ölüm tarihi, diğer hastalar için de araştırmanın bitiş tarihi takip süresinin sonunu oluşturmaktadır. Sonuç için ana ölçüt olarak rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm araştırılmıştır. Hastaliksız sağ kalım (DFS), cerrahi tedaviden sonra geride hiç tümör bırakılmadığı takdirde hastalığın nüksüne kadar olan sürenin ay bazında hesaplanmış hali olarak tanımlanmıştır. Cerrahi sonrası rezidü tümörü olan hastalar için DFS hesaplanamamıştır. Genel sağ kalım (OS) ise hastanın tanı aldığı tarih ile araştırmanın bitiş tarihi ya da hasta öldüyse ölüm tarihi arasındaki sürenin ay bazında hesaplanmış hali olarak tanımlanmıştır. Çeşitli değişkenlerin OS ve DFS'ı nasıl etkilediği ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 testi kullanılarak yapıldı. Tanıdan herhangi nedene bağlı ölüme veya son kontrole kadar geçen süre genel sağkalım; primer tedavi bitiminden hastalık nüksüne, ölüme veya son kontrole kadar geçen süre ise hastaliksız sağkalım olarak tanımlandı. FIGO evrelerinin genel sağ kalımı öngördürücü prognostik özelliği *Receiver Operating Characteristics (ROC)* analizi ile araştırıldı. Klinik ve diagnostik parametrelerin sağkalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Sağ

kalımı öngörmedeki bağımsız prediktörler önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon modeli ile incelendi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

3.5. Etik Kurul Onayı

GO 23/354 proje numaralı, “*Seröz Endometrium Kanseri Olgularında Tedavi Sürecinin Klinik Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi*” başlıklı çalışmamız için, T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.04.2023 tarihinde 2023/07-25 karar numarası ile etik kurul onayı verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonumuz, Haziran 2001 ile Kasım 2022 tarihleri arasında seröz endometrium karsinomu tanısı alıp opere edilen 118 hastadan oluşmaktadır.

4.1. Hasta Karakteristikleri ve Klinik Özellikleri

Çalışma popülasyonumuzun yaş aralığı 42-85 ve ortalama yaşı 66 (66±8,24) olarak hesaplanmıştır. 22 (%18) hasta 60 yaşının altında iken 96 (%81) hasta 60 yaş ve üzerindedir. Hastalardan 115'i (%97,5) postmenopozal iken 3'ü (%2,5) premenopozaldır. Doğum sayısı olarak bakıldığında seröz endometrium kanserli hastalarımızın 14'ü (%11,9) nullipar, 104'ü (%88,1) multipardır. Hastaların 10'unun (%8,5) özgeçmişinde meme kanseri öyküsü bulunmaktadır. Hasta karakteristikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma Hasta Karakteristikleri

Değişken	N= 118
Ortalama Tanı Yaşı	66,1±8,24
Tanı Yaşı Grupları	
≥60	96 (%81,4)
<60	22 (%18,6)
Tanı Anında Menopoz Durumu	
Premenopoz	3 (%2,5)
Postmenopoz	115 (%97,5)
Parite Grupları	
Multipar	104 (%88,1)
Nullipar	14 (%11,9)
Tanı Anında Meme Kanseri Öyküsü Varlığı	10 (%8,5)

*Veriler aksi belirtilmedikçe mean, standart sapma (±), sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Her hastadan tedavi öncesi serum CA125 tetkiki istenmiştir. Çalışma grubumuz için medyan CA125 değeri 28,5 (3-4982) olarak bulunmuştur. Hastalardan alınan CA125 değeri 35 ve üzerinde ise pozitif olarak yorumlanmıştır ve hastalarımızın %45,8'inin (n=54) CA125'i pozitif saptanmıştır.

Hastalardan tanı anında alınan ya da tanı anında yoksa son bir yıl içinde alınan smearların sonuçları incelenmiştir. 67 (%56,8) hastanın sonucuna ulaşılammıştır. Sonucuna ulaşılan 51 (%43,2) hastanın patolojisi; %58,8'inin (n=30) normal servikal sitoloji, %25,5'inin (n=13) endometrial adenokarsinom, %9,8'inin (n=5) atipik glandüler hücreler, %3,9'unun (n=2) HSIL, %2'sinin (n=1) ASCUS olarak sonuçlanmıştır.

Değerlendirilen başka bir hasta karakteristiği ise cerrahi öncesi hastalardan endometrial biyopsi örneği alınmış olup olmamasıdır. Hastalarda 104'ünün (%88,1) cerrahi öncesi biyopsisi mevcuttur, geri kalan 14 (%11,9) hastanın ise cerrahi öncesi alınmış endometrial biyopsisi bulunmamaktadır. Bu 14 hastaya operasyon sırasında frozen incelemesi yapılmıştır. Biyopsi alınan hastalardan %62,5'i (n=65) doğru tanıyı yani seröz endometrium kanseri tanısını almıştır. Hastaların preoperatif tetkik sonuçları Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Preoperatif Tetkik Sonuçlarını Gösterir Tablo

Değişken	N (%)
Preoperatif Bakılan CA125 Değerleri	
Pozitif (≥ 35)	54/118 (45,8)
Negatif (< 35)	64/118 (54,2)
Preoperatif Son Bir Yıl İçerisinde veya Tanı Anında Alınan Smear	
Var	51 (43,2)
Yok	67 (56,8)
Smear Sonuçları	
İntraepitelyal Lezyon veya Malignite Açısından Negatif	30/51 (58,8)
Endometrial Adenokarsinom	13/51 (25,5)
AGC (Atipik Glandüler Hücreler)	5/51 (9,8)
HSIL (Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon)	2/51 (3,9)
ASCUS (Önemi Belirsiz Atipik Skuamöz Hücreler)	1/51 (2)
Preoperatif Endometrial Biyopsi	
Var	104 (88,1)
Yok	14 (11,9)
Preoperatif Endometrial Biyopsi Alınan Hastaların Sonuçları	
Seröz Endometrium Ca	65/104 (62,5)
Endometrioid Tip Endometrium Ca	10/104 (9,6)
Berrak Hücreli Endometrium Ca	1/104 (1)
Karsinosarkom	4/104 (3,8)
Adenokarsinom	22/104 (21,2)
Seröz Over Ca	2/104 (1,9)

4.2. Cerrahi Bulgular

Hastalardan 4'ü (%3,4) endometrial biyopsi ya da peritoneal biyopsi alınması neticesinde seröz over kanseri tanısı aldığı için cerrahi öncesi 3 kür karboplatin ve paklitaksel ile neoadjuvan kemoterapi alıp ardından cerrahi tedavi görmüştür. Geri kalan 114 (%96,6) hastanın hepsine öncelikli olarak cerrahi yapılmıştır.

Laparoskopik ya da laparotomik olarak yapılan total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu, parsiyel ve/veya total omentektomi operasyonu ve bazen buna ek olarak yapılan mümkün olabildiğince çok tümör dokusunun çıkartıldığı debulking operasyonları tam cerrahi evreleme olarak tanımlanmıştır. Çalışma popülasyonumuzun %78'i (n=92) tam cerrahi evrelenmiştir, %22'si (n=26) ise total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ile tedavi edilmiştir. Tam cerrahi evrelenen hastalarda geride bırakılan maksimum tümör boyutu 1 cm'nin altında olacak şekilde en az optimal sitoredüksiyon yapılmıştır.

Cerrahi olarak 24 (%20,3) hastaya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO), 2 (%1,7) hastaya total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TLH+BSO), 15 (%12,7) hastaya TAH+BSO ve pelvik lenf nodu diseksiyonu, 57 (%48,3) hastaya TAH+BSO ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu, 18 (%15,3) hastaya TAH+BSO pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve tümöral debulking, 2 (%1,7) hastaya tip 3 histerektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Yalnızca histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan 26 hastanın 15'ine cerrahiye kısıtlayacak ek komorbid hastalıkları sebebiyle, geri kalan 11 hastaya ise erken evre (evre I veya II) olmaları sebebiyle ek cerrahi yapılmamıştır.

Yapılan operasyonun detaylarına bakıldığında hastalardan 105'ine (%89) total ya da parsiyel omentektomi yapılmıştır. 92 (%78) hastaya pelvik ya da paraaortik lenf nodu bölgesinden en az bir adet lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Yalnızca 1 (%0,8) hastaya tümörün yaygınlığı sebebiyle kolon rezeksiyonu yapılmıştır. Yapılan cerrahilerin özellikleri Tablo 4.3.'te özetlenmiştir.

Ameliyat sırasında 23 (%19,5) hastadan intraoperatif patoloji konsültasyonu yani frozen incelemesi istenmiştir. Frozen incelemesi yapılan hastalardan 17'sinin (%73,9) sonucu nihai patolojiyle uyumlu, 6'sinin (%26,1) sonucu ise uyumsuz saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Hastaların Cerrahi Özellikleri

Değişken	N (%)
Neoadjuvan Kemoterapi Alma Öyküsü	
Var	4 (3,4)
Yok	114 (96,6)
Tam Cerrahi Evreleme Yapılan Hastalar	
TAH+BSO+Pelvik Lenfadenektomi	15
TAH+BSO+Pelvik Paraaortik	57
Lenfadenektomi	2
Tip 3 Histerektomi	18
Debulking	26(22)
Tam Cerrahi Evreleme Yapılmayan Hastalar	
TAH+BSO	24
TLH+BSO	2
Total/Parsiyel Omentektomi	
Var	105 (89)
Yok	13 (11)
Pelvik/Paraaortik Lenf nodu Diseksiyonu	
Var	92 (78)
Yok	26 (22)
Kolon Rezeksiyonu	
Var	1 (0,8)
Yok	117 (99,2)

Tablo 4.4. Frozen İncelemesi

Değişken	N (%)
Frozen İncelemesi Yapılma Durumu	
Var	23 (19,5)
Yok	95 (80,5)
Frozen Yapılan Hastaların Nihai Patolojiyle Uyumu	
Uyumlu	17/23 (73,9)
Uyumsuz	6/23 (26,1)

4.3. Patolojik Bulgular

Çalışma popülasyonumuzun histopatolojik özellikleri Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Tümör boyutu açısından 3 cm'nin altında 43 (%36,4) hasta, 3 cm ve üzerinde 75 (%63,6) hasta mevcuttur. Hastaların 14'ünde (%11,9) tümör polip kaynaklıdır, 50'sinde (%42,4) lenfovasküler alan invazyonu mevcuttur, 52'sinde (%44,1) servikal stromal tutulum mevcuttur, 57'sinde (%48,3) uterin seroza tutulumu mevcuttur. Myometrial invazyon açısından hastalar gruplara ayrılmıştır; 21 (%17,8) hastanın tümörü endometriuma sınırlıdır, 38 (%32,2) hastanın tümörü myometriyumun ½'sine kadar invazedir, 59 (%50) hastanın tümörü ise myometriyumun ½'si veya daha fazlasına invazedir.

39 (%33,1) hastanın batın yıkama sitolojisi pozitiftir. Batın içindeki tüm solid organ ve peritoneal metastazlar batın metastazı adı altında toplanmıştır ve hastaların 39'unda (%33,1) batın metastazı mevcuttur. Hastaların 34'ünde (%28,8) omentum metastazı vardır, 44'ünde (%37,3) tek taraflı ya da çift taraflı adneks tutulumu mevcuttur.

Operasyon sırasında yapılan lenf nodu diseksiyonu incelendiğinde; 56 (%47,3) hastada lenf nodu metastazı saptanmadığı, 36 (%30,5) hastada ise lenf nodu metastazı saptandığı görülmüştür. Lenf nodu metastazı olan hastalardan 9'unda yalnız pelvik lenf nodu metastazı, 10'unda yalnız paraaortik lenf nodu metastazı, 17'sinde hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Pelvik lenf nodu pozitif olan 26 hastanın %65,4'ünün (n=17) paraaortik lenf nodlarında da metastaz bulunmaktadır. Cerrahi sırasında bulky lenf nodu görülmediği not edilmiş olan 26 (%22) hastanın lenf nodu durumu, lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı için bilinmemektedir. 92 hastaya yapılan pelvik lenfadenektomi için çıkarılan medyan pelvik lenf nodu sayısı 25 (1-63), 75 hastaya yapılan paraaortik lenfadenektomi için çıkarılan medyan paraaortik lenf nodu sayısı 10 (1-46), 92 hastaya yapılan pelvik ve veya paraaortik lenfadenektomi için çıkarılan medyan lenf nodu sayısı 32,5 (1-102) olarak hesaplanmıştır.

Patolojik preparatlar immünohistokimyasal olarak p53 ve her2/neu açısından incelenmiştir. P53'ün 70 (%59,3) hastada mutant tipte (overekspresyon veya negatif),

6 (%5,1) hastada wild tipte (normal) tipte boyandığı izlenmiştir. Her2/neu protein reseptörlerinin 9 (%7,6) hastada pozitif, 12 (%10,2) hastada negatif tipte boyandığı izlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Histopatolojik Özellikler

Histopatolojik Özellikler	N (%)
Tümör Boyutu	
<3 cm	43 (36,4)
≥3 cm	75 (63,6)
Polip Zemininde Gelişen Tümör	
Evet	14 (11,9)
Hayır	104 (88,1)
LVSİ	
Var	50 (42,4)
Yok	45 (38,1)
Bilinmiyor	23 (19,5)
Servikal Stromal Tutulum	
Var	52 (44,1)
Yok	66 (55,9)
Uterin Seroza Tutulumu	
Var	57 (48,3)
Yok	61 (51,7)
Myometrial İnvazyon ve Derecesi	
Endometriuma Sınırlı	21 (17,8)
<%50 Myometrial İnvazyon	38 (32,2)
≥%50 Myometrial İnvazyon	59 (50)
Sitoloji	
Pozitif	39 (33,1)
Negatif	60 (50,8)
Bilinmiyor	19 (16,1)
Batın Metastazi	
Var	39 (33,1)
Yok	79 (66,9)
Omentum Metastazi	
Var	34 (28,8)
Yok	84 (71,2)
Tek/Çift Taraflı Adneks Metastazi	
Var	44 (37,3)
Yok	74 (62,7)
Lenf Nodu Metastazi	
Var	36 (30,5)
PLN+, PALN-	9 (7,6)
PLN-, PALN+	10 (8,5)
PLN+, PALN+	17 (14,4)
Yok	56 (47,5)
Bilinmiyor	26 (22)

*PLN= Pelvik Lenf Nodu, PALN= Paraaortik lenf nodu anlamına gelmektedir.

Tablo 4.6. İmmünohistokimyasal Boyamalar

Değişken	N (%)
P53 İmmünohistokimyasal Boyanması	
Mutant (Overekspresyon veya negatif)	70 (59,3)
Wild (Normal)	6 (5,1)
Bilinmiyor	42 (35,6)
Her2/Neu İmmünohistokimyasal Boyanması	
Pozitif	12 (10,2)
Negatif	97 (82,2)
Bilinmiyor	9 (7,6)

Hastaların tümü hem FIGO 2009 hem de FIGO 2023 evrelemesine göre evrelenmiştir. FIGO 2009'a göre Evre I olan 41 (%34,7) hasta, Evre II olan 10 (%8,5) hasta, Evre III olan 28 (%23,7) hasta, Evre IV olan 39 (%33,1) hasta bulunmaktadır. FIGO 2023'e göre Evre I olan 10 (%8,5) hasta, Evre II olan 41 (%34,7) hasta, Evre III olan 28 (%23,7) hasta, Evre IV olan 39 (%33,1) hasta bulunmaktadır. Evrelerin alt gruplarındaki hasta sayısı ve yüzdeleri Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.7. FIGO 2009'a Göre Hastaların Evrelere ve Alt Gruplara Dağılımları

Evre	N (%)
Evre I	41 (34,7)
IA	31 (26,3)
IB	10 (8,5)
Evre II	10 (8,5)
Evre III	28 (23,7)
IIIA	8 (6,8)
IIIB	0
IIIC	20 (17)
IIIC1	6 (5,1)
IIIC2	14 (11,9)
Evre IV	39 (33,1)
IVA	2 (1,7)
IVB	37 (31,4)

Tablo 4.8. FIGO 2023'e Göre Hastaların Evrelere ve Alt Gruplara Dağılımları

Evre	N (%)
Evre I	10 (8,5)
IA	0
IB	0
IC	10 (8,5)
Evre II	41 (34,7)
IIA	0
IIB	0
IIC	41 (34,7)
Evre III	28 (23,7)
IIIA	7 (5,9)
IIIA1	6 (5,1)
IIIA2	1 (0,8)
IIIB	1 (0,8)
IIIB1	0
IIIB2	1 (0,8)
IIIC	20 (17)
IIIC1	6 (5,1)
IIIC2	14 (11,9)
Evre IV	39 (33,1)
IVA	2 (1,7)
IVB	30 (25,4)
IVC	7 (5,9)

FIGO evrelerine göre yapılan cerrahinin kapsamını daha detaylı incelemek amacıyla hastalar gruplara ayrılmıştır. FIGO 2023 evre I veya II 51 (%43,2) hasta erken evre, evre III veya IV 67 (%56,8) hasta ileri evre olarak gruplanmıştır. Hastaların evre gruplarına göre lenfadenektomi ve omentektomi durumları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. FIGO 2023 Evre Gruplarına Göre Lenfadenektomi/Omentektomi Durumları

Değişkenler	N (%)
Erken Evre*	51 (43,2)
Lenfadenektomi	
Var	39 (33,1)
Yok	12 (10,1)
İleri Evre**	67 (56,8)
Lenfadenektomi	
Var	53 (44,9)
Yok	14 (11,9)
Erken Evre*	51 (43,2)
Omentektomi	
Var	44 (37,3)
Yok	7 (5,9)
İleri Evre**	67 (56,8)
Omentektomi	
Var	61 (51,7)
Yok	6 (5,1)

* Erken Evre= FIGO 2023 Evre I veya II

**İleri Evre= FIGO 2023 Evre III veya IV

4.4. Komplikasyonlar ve Tedavi

Hastaların cerrahi sonrası ve uzun dönem komplikasyonları incelenmiştir ve 30 (%25,4) hastada majör komplikasyon izlenmiştir. Hastaların komplikasyon dereceleri Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi ile skorlanmış ve hastalardan 3, 4 ve 5. Derece komplikasyonları olanlar Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Postoperatif Komplikasyonlar ve Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemine Göre Skorlamaları

Skorlamalarına Göre Komplikasyonlar	N (%)
Grade 3	
Lenfosel	10 (8,5)
Yara Yeri Dehissans ve Revizyonu	7 (5,9)
Pulmoner Tromboemboli	3 (2,5)
İnsizyonel Herni	3 (2,5)
Pelvik Abse	2 (1,7)
Derin Ven Trombozu	1 (0,8)
Üreter Zedelenmesi	1 (0,8)
Grade 4	
İnme	1 (0,8)
Grade 5	
Pulmoner Tromboemboli ve Ardından Post Operatif 3 Ay İçinde Ölüm	2 (1,7)

Çalışma popülasyonumuzdaki hastaların 105'i (%89) cerrahi sonrası adjuvan tedavi almış, 13'ü (%11) adjuvan tedavi almamıştır. Tedavi almayan hastaların 5'i FIGO 2023'e göre evre I, 9'u da evre II'dir. 4 hasta ise ileri evre hastalığa sahiptir fakat postoperatif 3 ay içinde; ek hastalıkları veya postoperatif pulmoner tromboemboli sonrası ölmeleri sebebiyle adjuvan tedavilerini alamamışlardır.

Adjuvan tedavi alan hastalardan 3'ü yalnızca radyoterapi, 60'ı yalnızca kemoterapi, 42 si hem kemoterapi hem de radyoterapi almıştır. Radyoterapi alanların 15'i yalnızca EBRT, 18'i yalnızca vajinal brakiterapi, 13'ü hem EBRT hem de brakiterapi almışlardır. Kemoterapi alan hastaların çoğu yani 94'ü karboplatin ve paklitaksel, 2'si yalnızca karboplatin, 2'si yalnızca paklitaksel, 2 si karboplatin, paklitaksel ve trastuzumab, 1'i siklofosfamid, 1'i karboplatin ve doksorubisin almıştır.

4.5. Rekürrens ve Sağ Kalım

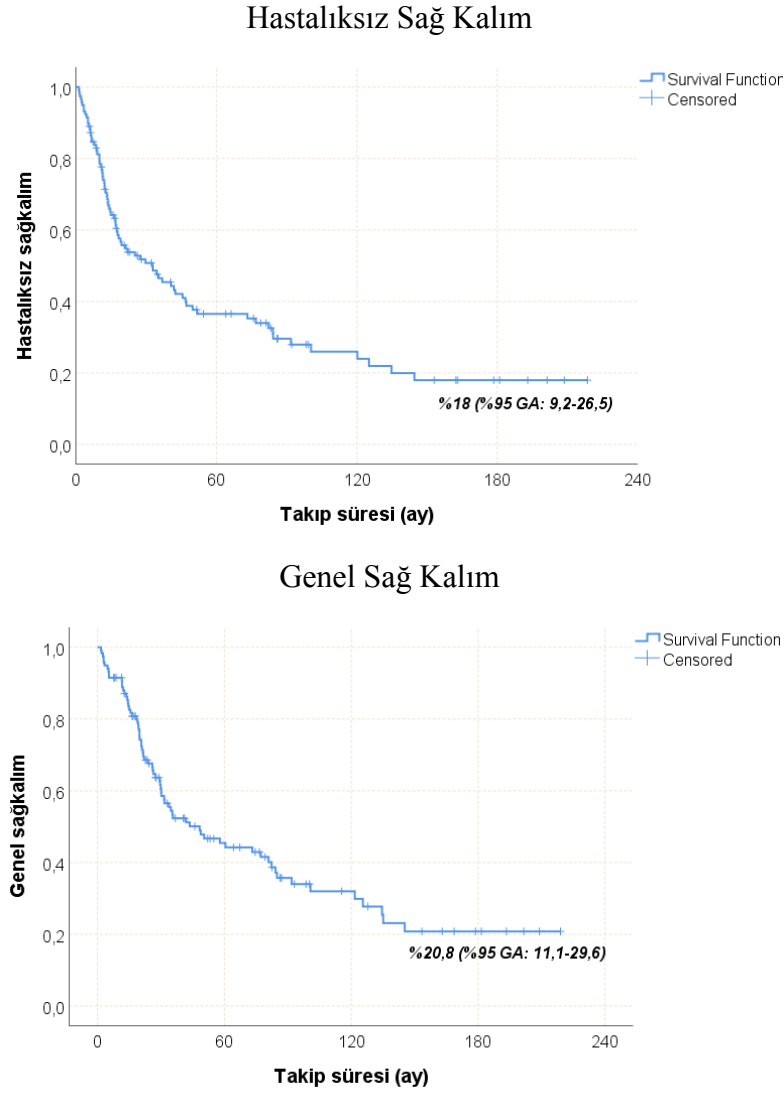
Tarafımızca yapılan primer cerrahi sonrası 52 (%44,1) hastada rekürrens gelişmiştir. Bunun dışındaki 66 (%55,9) hastada rekürrens görülmemiştir. Rekürrens saptanan hastalarda tedavi yöntemi olarak genellikle yalnızca kemoterapi seçilmiştir (n=32, %27,1). Hastaların rekürrens bilgileri Tablo 4.11'de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların Rekürrens Bilgileri

Değişkenler	N (%)
Rekürrens	
Yok	66 (55,9)
Var	52 (44,1)
Rekürrenste Medyan CA 125 Değeri (aralık)	139 (4-4087)
Rekürrens Yeri	
Multiple	13 (11)
Peritoneal Karsinomatöz	11 (9,3)
Karaciğer	8 (6,8)
Lenf Nodu	8 (6,8)
Akciğer	5 (4,2)
Vajen Cuff	3 (2,5)
Mide	1 (0,8)
İnce Barsak	1 (0,8)
Beyin	1 (0,8)
Cilt (insizyon hattı)	1 (0,8)
Rekürrens Tedavisi	
Cerrahi+Radyoterapi+Kemoterapi	3 (2,5)
Cerrahi+Kemoterapi	6 (5,1)
Kemoterapi+ Radyoterapi	3 (2,5)
Kemoterapi	32 (27,1)
Radyoterapi	1 (0,8)
Tedavi Almak İstemedi ya da Alamadı*	7 (5,9)

*3 hasta kendi rızasıyla tedaviyi reddetmiştir, 4 hasta ise yaş ve ek medikal komorbiditeleri sebebiyle kemoterapi alamamıştır.

Çalışma popülasyonumuzun medyan takip süresi 30 ay (1,6-219) olarak hesaplanmıştır. Bu takip süresi içerisinde 71 (%60,2) hastanın eksitus olduğu, 47 (39,8) hastanın ise hayatta olduğu tespit edilmiştir. Ortanca genel sağ kalım süresi 48 (%95 CI: 25,2-71,3) ay, ortanca hastalıksız sağ kalım süresi ise 32,7 (%95 CI: 15,3-50) ay saptanmıştır. Hastalarımızın 5 yıllık genel sağ kalım oranı %45,5, 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %36,5 hesaplanmıştır. Hastaların sağ kalım analizleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

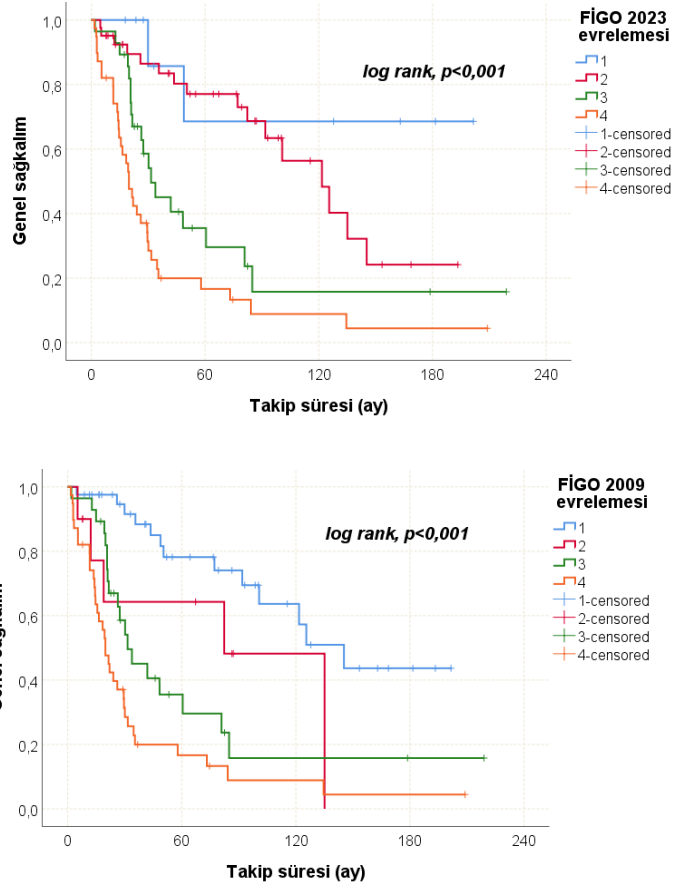


Şekil 4.1. Hastaliksız Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım İçin Kaplan-Meier Eğrileri

Çalışmamızda genel sağ kalımla ilişkili faktörler log rank testi ile incelendi. Yapılan analizlerde; tanı anında alınan serum CA125 değerinin ≥ 35 olması ($p < 0,001$), tümör boyutunun ≥ 3 cm olması ($p = 0,006$), pozitif batın yıkama sitolojisi ($p < 0,001$), tümörün polip kaynaklı olmaması ($p = 0,02$), lenfovasküler alan invazyonu ($p = 0,001$), serviks tutulumu ($p = 0,003$), myometriyum invazyonunun $\geq 50\%$ olması ($p = 0,002$), seroza tutulumu ($p < 0,001$), tek veya çift taraflı adneks tutulumunun olması ($p < 0,001$), paraaortik lenf nodu metastazı olması ($p < 0,001$), batın içi metastazın olması ($p < 0,001$), her2/neu pozitifliği ($p = 0,02$), FIGO 2023 evresinin ileri olması ($p < 0,001$) ve FIGO 2009 evresinin ileri olması ($p < 0,001$) düşük genel sağ kalım oranlarıyla ilişkili bulundu. Bununla birlikte; yaş (< 60 ve ≥ 60 yaş) ($p = 0,052$), meme kanseri

öyküsü ($p=0,75$), pelvik lenf nodu metastazı olması ($p=0,11$), p53 durumu ($p=0,14$), adjuvan tedavi almış olmak ($p=0,94$) ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

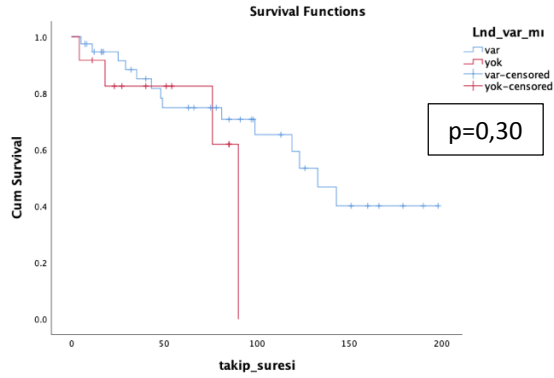
Düşük genel sağ kalım oranlarıyla ilişkili bir faktör olarak saptanan FIGO 2023 evrelemesi ($p<0,001$) ve FIGO 2009 evrelemesi ($p<0,001$) evrelere göre genel sağ kalım süresi açısından ayrı ayrı incelendi. FIGO 2023'te; evre I için ortalama genel sağ kalım süresi hasta sayısının az olması sebebiyle hesaplanamadı, evre II için 121,7 (%95 CI: 86,1-157,2) ay, evre III için 31,5 (%95 CI: 15,6-47,3) ay, evre IV için 19,8 (%95 CI: 15,1-24,4) ay olarak hesaplandı. FIGO 2009'da evre I için ortalama genel sağ kalım süresi 145,3 (%95 CI: 105,4-185,1) ay, evre II için 82,3 (%95 CI: 57,7-148,8) ay, evre 3 için 31,5 (%95 CI: 15,6-47,3) ay, evre IV için 19,8 (%95 CI: 15,1-24,4) ay olarak hesaplandı (Şekil 4.2).



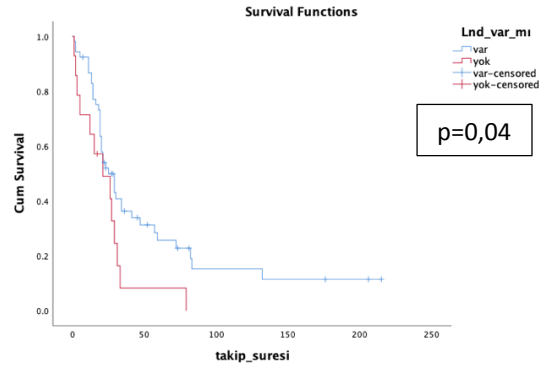
Şekil 4.2. FIGO 2023 ve FIGO 2009 için Evrelere Göre Kaplan-Meier Eğrisi

Genel sağ kalım için, omentektomi ve lenfadenektomi yapılmasının etkisi erken evre (FIGO evre 1 veya 2) ve ileri evre (FIGO evre 3 veya 4) hastalık için ayrıca incelendi. Erken evre 51 ve ileri evre 67 hastada yapılan bu incelemeye göre lenfadenektomi yapmanın ileri evre hastalarda ($p=0,04$) genel sağ kalımı olumlu yönde etkilediği, erken evre hastalarda ise ($p=0,30$) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı. Fakat omentektomi yapmak ile genel sağ kalım arasında hem ileri ($p=0,27$) hem de erken evre ($p=0,71$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 4.3).

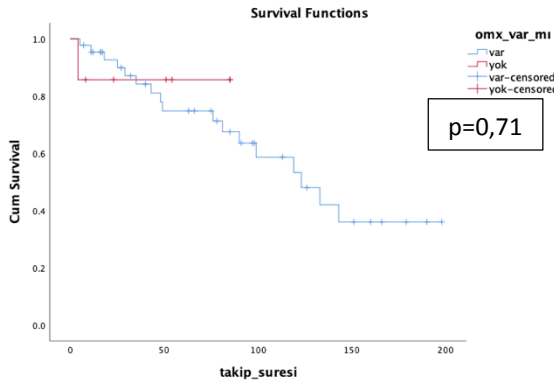
Erken Evrede Lenfadenektomi Yapılması



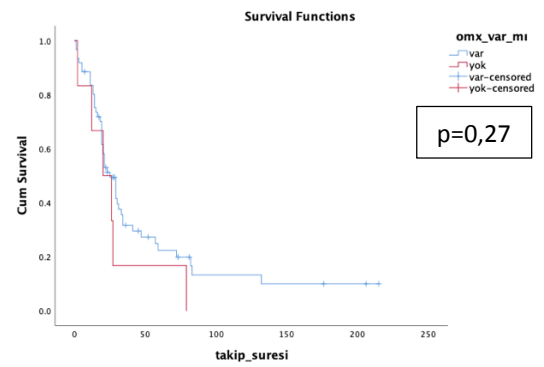
İleri Evrede Lenfadenektomi Yapılması



Erken Evrede Omentektomi Yapılması



İleri Evrede Omentektomi Yapılması



Şekil 4.3. Hasta Grupları İçin Lenfadenektomi ve Omentektomi Yapılmasıyla Genel Sağ Kalım Arasındaki İlişkiyi Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri

Ayrıca hastaliksız sağ kalımla ilişkili faktörler de log rank testi ile incelendi. Yapılan analizlerde; tanı anında alınan serum CA125 değerinin ≥ 35 olması ($p<0,001$), tümör boyutunun ≥ 3 cm olması ($p=0,02$), pozitif batın yıkama sitolojisi ($p<0,001$), lenfovasküler alan invazyonu ($p<0,001$), serviks tutulumu ($p=0,01$), myometrium

invazyonunun \geq %50 olması ($p=0,007$), seroza tutulumu ($p=0,007$), tek veya çift taraflı adneks tutulumunun olması ($p<0,001$), pelvik lenf nodu metastazı olması ($p=0,01$), paraaortik lenf nodu metastazı olması ($p<0,001$), batın içi metastazın olması ($p<0,001$), FIGO 2023 evresinin ileri olması ($p<0,001$) düşük hastaliksız sağ kalım oranlarıyla ilişkili bulundu. Bununla birlikte; yaş (<60 ve ≥ 60 yaş) ($p=0,44$), meme kanseri öyküsü ($p=0,82$), tümörün polip kaynaklı olmaması ($p=0,11$), her2/neu pozitifliği ($p=0,77$), p53 durumu ($p=0,3$), adjuvan tedavi almış olmak ($p=0,69$) ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda genel ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli analizlerde $p<0,1$ düzeyinde anlamlı saptanan bağımsız prediktörler çok değişkenli Cox regresyon modeli ile incelendi. Sitoloji, her2/neu durumu, p53 durumu her hastada bakılmadığı için modele dahil edilmedi. Tümörün polip kaynaklı olması, tümör boyutunun ≥ 3 cm olması ve lenfovasküler alan invazyonunun dahil edildiği modelde tanı yaşının ≥ 60 olması (HR:3,52, %95 CI:1,17-10,57, $p=0,025$), serum Ca125 değerinin ≥ 35 olması (HR:2,07, %95 CI:1-4,3, $p=0,049$) ve FIGO 2023 evresinin ileri olması (evre 3 veya 4) (HR:1,18, %95 CI:1-1,3, $p=0,002$) genel sağ kalım için bağımsız prediktörler olarak görüldü. Diğer yandan tümör boyutunun ≥ 3 cm olması ve lenfovasküler alan invazyonunun dahil edildiği modelde serum CA125 değerinin ≥ 35 olması (HR:2,42, %95 CI:1,2-4,7, $p=0,009$) ve FIGO 2023 evresinin ileri evre olması (evre 3 veya 4) (HR:1,20, %95 CI:1-1,3, $p<0,001$) hastaliksız sağ kalım için bağımsız prediktörler olarak görüldü (Tablo 4.12 ve Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Genel Sağ Kalım ve Hastaliksız Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler – Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk Faktörleri	Genel Sağ Kalım			Hastaliksız Sağ Kalım		
	HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Tanı Yaşı ≥60	2,23	0,9-5,1	0,059*	1,28	0,6-2,4	0,442
Polip Kaynaklı Tümör	0,41	0,1-0,9	0,030*	1,73	0,8-3,5	0,123
CA 125 ≥35	3,09	1,9-5	<0,001*	3,79	2,3-6	<0,001*
Sitoloji Pozitifliği	2,70	1,6-4,5	<0,001*	2,86	1,7-4,6	<0,001*
LVSI	2,93	1,5-5,4	0,001*	2,97	1,7-5,1	<0,001*
Tümör Boyutu ≥3 cm	2,09	1,2-3,5	0,007*	1,71	1-2,7	0,029*
Lenfadenektomi	0,62	0,3-1	0,102	0,75	0,4-1,2	0,302
Omentektomi	0,90	0,4-1,9	0,794	1,10	0,5-2,4	0,79
Adjuvan Tedavi Almak	0,97	0,4-1,9	0,949	1,15	0,5-2,3	0,69
Evre 3 veya 4 Hastalık	4,14	2,3-7,1	<0,001*	4,53	2,7-7,5	<0,001*
Her 2 Pozitifliği	6,42	1-37,5	0,039*	-	-	-
P53 Durumu	3,35	0,8-14	0,097*	-	-	-

HR: Hazard Ratio, CI: Güven Aralığı

*p<0,1 olan hastaların p değerleri işaretlenmiştir.

Tablo 4.13. Genel Sağ Kalım ve Hastaliksız Sağ Kalımı Etkileyen Faktörler – Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Risk Faktörleri	Genel Sağ Kalım			Hastaliksız Sağ Kalım		
	HR	%95 CI	P Değeri	HR	%95 CI	P Değeri
Tanı Yaşı ≥60	3,52	1,1-10,5	0,025	-	-	-
Polip Kaynaklı Tümör	0,49	0,1-2,3	0,381	-	-	-
CA 125 ≥35	2,07	1-4,3	0,049	2,42	1,2-4,7	0,009
LVSI	1,63	0,7-3,4	0,204	1,49	0,8-2,8	0,207
Tümör Boyutu ≥3 cm	0,92	0,4-1,9	0,827	0,91	0,4-1,6	0,767
Evre 3 veya 4 Hastalık	1,18	1-1,3	0,002	1,20	1-1,3	<0,001

HR: Hazard Ratio, CI: Güven Aralığı

*p<0,05 ve HR >1 olan hastaların değerleri işaretlenmiştir.

4.6. Hastaların Takip Sonuçları

Hastaların çalışma süresi bitimindeki durumları da bulgular arasına alınmıştır. Çalışma bitiminde 37 (%31,4) hastanın kür olarak takip edildiği, 2 (%1,6) hastanın stabil hastalık olarak izlendiği, 8 (%6,8) hastanın takibinde progresyon geliştiği ve 71 (%60,2) hastanın progresif hastalık sebebiyle öldüğü saptanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların Takip Sonuçları

Takip Sonucu	N (%), N=118
Takipte Kür	37 (31,4)
Takipte Stabil Hastalık	2 (1,6)
Takipte Progresyon	8 (6,8)
Progresif Hastalık ve Ölüm	71 (60,2)

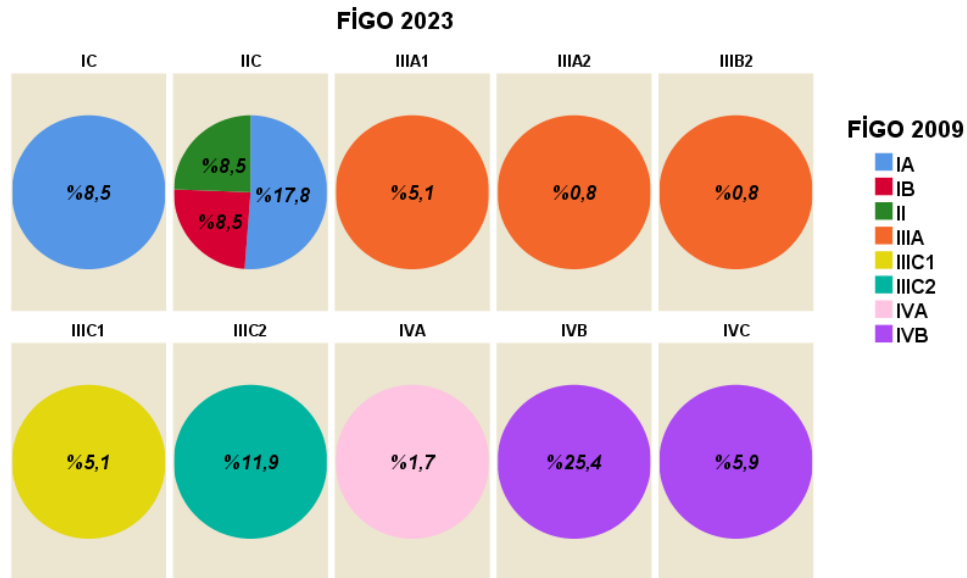
*Postoperatif 1 ay içinde operasyon sonrası pulmoner tromboemboli sebebiyle ölen 2 hasta da 'progresif hastalık ve ölüm' grubuna eklenmiştir.

4.7. FIGO 2009 ve FIGO 2023 Evrelemelerinin Karşılaştırılması

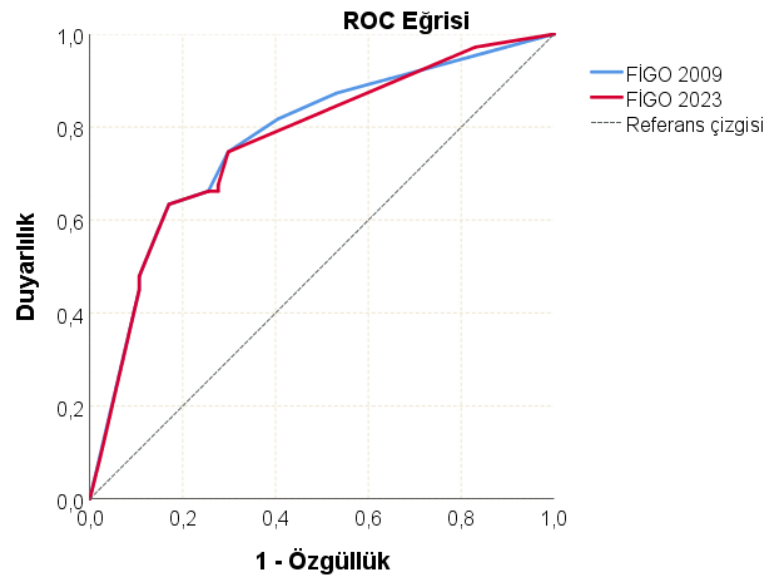
Çalışmamızda 2009'dan beri kullanılan FIGO 2009 evrelemesine göre evrelenip tedavi görmüş olan hastalar 2023 yılının haziran ayında yayınlanan yeni FIGO evrelemesine göre yeniden değerlendirilip evrelere ayrılmıştır. Her iki evrelemede evre 3 ve 4 olan hastaların sayısında herhangi bir değişiklik olmamıştır. FIGO 2009'a göre evre I olan hastalardan 31'i FIGO 2023'te evre II'ye yükselmiştir. İki evrelemenin çapraz tablolaması Tablo 4.15'te gösterilmektedir. Alt grup olarak incelendiğinde FIGO 2009'da evre IA, IB ve II olan hastalar yeni evrelemeye göre evre IC'ye ve IIC'ye dağılmışlardır ($p<0,001$) (Şekil 4.4).

Tablo 4.15. FIGO 2009 ve FIGO 2023 Evrelemelerinin Çapraz Tablolama ile Karşılaştırılması

		FIGO 2023 Evre Grupları				Toplam	
		1	2	3	4	Hasta Sayısı	
FIGO 2009	1	Hasta Sayısı	10	31	0	0	41
		%	24,4%	75,6%	0,0%	0,0%	100,0%
Evre Grupları	2	Hasta Sayısı	0	10	0	0	10
		%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	3	Hasta Sayısı	0	0	28	0	28
		%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	4	Hasta Sayısı	0	0	0	39	39
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Toplam			10	41	28	39	118
Hasta Sayısı							
%			8,5%	34,7%	23,7%	33,1%	100,0%

**Şekil 4.4.** FIGO 2009 ve 2023 Alt Grup Karşılaştırmasını Gösteren Grafik

FIGO 2009 ve 2023 evrelemelerinin genel sağ kalım öngördürücülüğünü karşılaştırmak için ROC analizi yapılmıştır. Eğri altı alan (AUC) FIGO 2009 için 0,774 (%95 CI:0,687-0,861) ($p < 0,001$), FIGO 2023 için 0,768 (%95 CI:0,681-0,856) ($p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır. Her ikisi de anlamlı tanısal öngördürücüler olarak saptanmıştır.



Şekil 4.5. FIGO 2009 ve 2023 Evrelemelerinin Genel Sağ Kalım Üzerine Tanısal Öngördürücülüğünü Karşılaştıran ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri tüm dünyada kadın kanserleri arasında en sık görülen altıncı kanserdir (1). Türkiye’de ise kadınlarda en sık görülen kanserler arasında endometrium kanseri dördüncü sırada yer almaktadır ve jinekolojik maligniteler arasında en sık görülen kanserdir (5). Endometrioid tip, endometrium kanserinin en sık görülen histolojik alt tipidir. Endometrioid dışı olan histolojik tiplerden de en sık görüleni seröz endometrium kanseridir ve vakaların %10’unu oluşturmaktadır (2). İkinci en sık görülen endometrium kanseri tipi olmasına rağmen seröz endometrium kanseri yine de toplumda nadir görülmektedir. Her ne kadar tanı anında endometrioid alt tipe göre daha erken evrede saptansa da rekürrens açısından daha yüksek riske sahiptir. Aynı evrede olan endometrioid tipe göre prognozu daha kötü olmaktadır. En önemli özelliği de endometrium kanseri ilişkili ölümlerin % 40’ından seröz alt tipin sorumlu olmasıdır (3).

Seröz endometrium kanseri tanılı 118 hastanın retrospektif olarak incelendiği tek merkezli çalışmamızda hastaların ortalama yaşı, diğer çalışmalarla benzer olarak 66 ($\pm 8,24$) saptanmıştır (123, 124). Hasta grubumuzun çoğunu postmenopozal ve multipar hastalar (%88,1) oluşturmaktadır (Bkz. Tablo 4.1). Multipar hastaların çoğunlukta olması, endometrioid endometrium kanserlerindeki gibi gebeliğin östrojen üretimini azaltarak kanser sıklığını azaltıcı etkisinin hasta grubumuz olan seröz endometrium kanserlerinde olmaması ile açıklanabilmektedir (125). Benzer multipar hasta oranları da Benito ve arkadaşları (ark.) tarafından %83,6 (126), Huang ve ark. tarafından %91,6 (127), Slomovitz ve ark. tarafından %91 (128) olarak saptanmıştır.

Bir diğer göze çarpan durum olan seröz endometrium kanseri ile meme kanseri arasındaki ilişki pek çok çalışmada incelenmiştir. Bunlardan en önemlisi Chan ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri’nin kanser veri tabanı olan SEER veri tabanı kullanılarak 52109 endometrium kanserli hasta üzerinde yapılan analizdir. Bu analize göre meme kanseri öyküsü olan kadınlarda seröz endometrium kanseri görülme oranı %9,4 iken, meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda %6.3’tür ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda da hastaların %8,5’inde ($n=10$), bu orana yakın olarak meme kanseri

öyküsü bulunduğu saptanmıştır ve bu da çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaktadır (129).

2004 yılında Creasman ve ark. (130) tarafından 5694 endometrium kanserli hastanın tarandığı çalışmada hastaların histolojik tiplerine göre ileri evre (evre III veya IV) hastalığa sahip olma oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada seröz endometrium kanserli hastaların endometrioid endometrium kanserli hastalara göre tanı anında daha ileri evrede saptandıkları gösterilmiştir (sırasıyla %35 ve %16,9). Saptanan oran dikkate alındığında çalışma popülasyonumuzun %56,8'inin ileri evre (evre III veya IV) hastalığa sahip olduğu göze çarpmaktadır. Referans çalışmadaki hasta popülasyonu 32 farklı ülkeden alınan verilerle oluşturulmuştur ve katılımcı merkezler tek bir standarda sahip değildir. Bizim çalışmamızdaki ileri evre kanser oranının yüksek oluşu referans çalışmaya göre merkezimizin ileri evre kanserlerin refere edildiği tek ve standardize bir üçüncü basamak hastane olmasıyla açıklanabilmektedir.

Adjuvan tedavinin hastaların klinik gidişatına olan etkisi çalışmamızda tam olarak incelenememiştir. Bu durum hastaların çoğunun (%89) operasyon sonrası radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonunu içeren adjuvan tedavi almış olmasına ve bu sebeple de adjuvan tedavi almayan hasta oranının çok düşük olmasına bağlıdır. Aynı zamanda da hastalar farklı tedavi rejimleri aldıkları için çalışmamızın retrospektif doğası gereği anlamlı karşılaştırma yapılamamıştır. Bu kısıtlılık, yapılacak prospektif benzer hasta sayılı çalışmalarla çözülebilecektir.

Bir diğer incelenen faktör ise merkezimizle diğer merkezler arasındaki genel sağ kalım oranları farkı olmuştur. Hastalarımızın medyan takip süresi 30 aydır (1,6-219), 5 yıllık genel sağ kalım oranı ise %45,5'tir. Tablo 5.1'de retrospektif olarak farklı hasta sayılarıyla yapılan 4 çalışmayla Hacettepe verileri detaylı olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızla benzer sayıda hasta popülasyonu ile Huang ve ark. tarafından yapılan Tayvan Jinekolojik Onkoloji Grubunun çok merkezli çalışmasında 119 seröz endometrium kanserli hasta için 5 yıllık sağ kalım oranı %52,7 saptanmıştır (127). Slomovitz ve ark. tarafından 129 hastayla tek merkezli olarak yapılan çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı çalışmamızla benzer olarak %45,9 saptanmıştır (128). Black ve ark. tarafından 62 hastayla yapılan tek merkezli çalışmada da benzer olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %44 saptanmıştır (131). Benito ve ark. tarafından yine tek merkezli

olarak 61 hastayla yapılan çalışmada %36,7 ile çalışmamızdan çok daha düşük 5 yıllık sağ kalım oranı saptanmıştır. Bu sonucu 18 yıla varan, diğer çalışmalardan uzun takip sürelerine ve hastaların adjuvan tedaviyi düşük oranda almalarına (%32,8) bağlamışlardır (126). Kendi çalışmamızda da en uzun takip süresi 219 aydır (18,25 yıl) fakat Benito ve ark. tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak adjuvan tedavi oranımız %89'dur.

Tablo 5.1 detaylı incelendiğinde diğer çalışmalara göre evre I hastalarımızın daha az sayıda olduğu göze çarpmaktadır. Bu durum diğer çalışmalarda FIGO 2009, bizim çalışmamızda ise FIGO 2023 kullanıldığı için eski evrelemedeki evre I seröz hastaların bir kısmının evre II ye çıkması ile açıklanabilmektedir (Bkz. Tablo 4.15). Evrelemelerin farklı olmasının kısıtlayıcı bir faktör olması sebebiyle çalışmalardaki evre I ve II hastaların sağ kalımlarının karşılaştırılmasının uygun olmayacağı düşünülmüştür. Öte yandan evre III ve IV için diğer çalışmalarla benzer sağ kalım oranlarının saptanması merkezimizin dünyanın farklı yerlerindeki merkezlere benzer kalitede tedavi imkânı sağladığını göstermektedir.

Tablo 5.1. Tüm Çalışma Popülasyonlarına ve Evrelere Göre 5 Yıllık Genel Sağ kalım Oranları: Retrospektif Merkez Çalışmaları ve Hacettepe Deneyimi

Çalışmalar	5 Yıllık Genel Sağ Kalım Oranı					
	Medyan Takip Süresi (ay) (aralık)	Tüm Evreler (Hasta sayıları)	Evre I (Hasta sayıları)	Evre II (Hasta sayıları)	Evre III (Hasta sayıları)	Evre IV (Hasta sayıları)
Huang ve ark.	31 ay (2-208)	%52,7 (119)	%92 (41)	%66,7 (3)	%34,2 (43)	%17,3 (32)
Slomovitz ve ark.	-	%45,9 (129)	%62,9 (52)	%100 (5)	%37,3 (41)	%19,9 (31)
Benito ve ark.	34,6 ay * (±6,7)	%36,7 (61)	%73 (20)	%28,6 (12)	%18 (19)	%20 (5)
Black ve ark.	45 ay (-)	%44 (62)	%46 (29)	%67 (10)	%34 (16)	%29 (7)
Hacettepe	30 ay (1,6-219)	%45,5 (118)	%68 (10)	%77 (41)	%35,5 (28)	%16,6 (39)

*takip süresi mean ve standart sapma olarak verilmiştir.

**Benito ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5 hastanın FIGO evresi bilinmemektedir.

Çalışma popülasyonumuzdaki hastaların %78'ine (n=92) lenfadenektomi ve omentektominin de dahil olduğu tam evreleme yapılmıştır ve geriye 1 cm'nin üstünde tümör bırakılmamıştır (Bkz. Tablo 4.5). Lenfadenektomi yapılan 92 hastadan 36'sında (%39,1) en az bir adet lenf nodu metastazı saptanmıştır. Benito ve ark. (126) tarafından 61 seröz endometrium kanserli hastayla yapılan çalışmada hastaların yalnızca %22,9'una lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardan %21,4'ünde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Tarafımızca bulunan lenf nodu metastazı oranı (%39,1) Benito'nun çalışmasından (%21,4) yüksektir çünkü merkezimizde cerrahi tedavi sırasında çoğu hastaya lenfadenektomi yapıp gizli lenf nodu metastazları bu şekilde saptanmıştır.

Literatürde seröz endometrium kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda cerrahinin ne kadar kapsamlı olması gerektiğiyle ilgili farklı görüşler bildirilmektedir. Myometrial invazyon olmaksızın ektrauterin hastalık ilişkisinin yüksek oranda olması sebebiyle tümör karakteristikleri, cerrahi evrelemenin büyüklüğüne karar vermede kullanılamamaktadır (3, 132). Bu da standardize bir cerrahi yaklaşımın olmamasına sebebiyet vermektedir. Biz de cerrahi evrelemenin seröz endometrium kanserindeki rolünü saptamaya çalıştık. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı bir faktör olan lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarla yapılmayan hastaların oranlarındaki farklılık (%78'e %22) sebebiyle hastalarımızı iki grup olarak inceledik ve ileri evrelerle erken evreler arasında sağ kalım analizi yaptık (Bkz. Şekil 4.3). İleri evre hastalıkta lenfadenektomi yapmanın sağ kalım üzerinde anlamlı etkisinin olduğunu saptadık (p=0,04). Mahdi ve arkadaşları tarafından SEER veri tabanı kullanılarak 4718 seröz endometrium kanserli hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmada hem ileri hem de erken evre seröz endometrium kanserleri için lenfadenektominin genel sağ kalımı olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (p<0,001) (133). Bizim çalışmamızda hastaların homojen olmayan evre dağılımları sebebiyle erken evre için lenfadenektominin sağ kalım üzerindeki faydasının gösterilemediği düşünülmüştür. İleri evre için ayrıca benzer analizler yapıldığında literatürle uyumlu sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. Hem FIGO 2023 önerilerine hem de ESGO-ESTRO-ESP tarafından yayınlanan son kılavuza bakıldığında seröz endometrium kanseri için; orta risk grubunda olan polibe veya endometriuma sınırlılara yalnızca sentinel lenf nodu biyopsisi, yüksek risk grubunda olan myometrium invazyonu olanlara sistematik lenf nodu diseksiyonu, ileri

metastatik risk grubundakilere yalnızca büyümüş lenf nodlarının çıkarılmasını önerilmektedir (43, 44). Biz de kendi kliniğimizin sonuçları doğrultusunda özellikle ileri evrede sistemik lenfadenektominin sağ kalımı olumlu yönde etkilediğini bu sebeple de mutlaka cerrahiye eklenmesi gerektiğini savunmaktayız.

Çalışmamızda cerrahi sırasında yapılan omentektominin hem erken evrede ($p=0,71$) hem de ileri evrede ($p=0,27$) genel sağ kalımı etkilemediğini saptadık. Literatürde de benzer sonuçları kendi hasta serilerinde elde ettiğini ifade eden çalışmalar mevcuttur. Gehrig ve ark. (134) tarafından yapılan çalışmada yalnızca görsel olarak omental metastaz izlenen hastalarda rutin omentektominin yapılması önerilmektedir. Peled ve ark. (135) tarafından omentektominin sağ kalım üzerindeki etkisini araştıran retrospektif bir çalışmada, omentektomi yapılan grup ile yapılmayan grup arasında genel sağ kalım açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,32$). FIGO 2023 ve ESGO-ESTRO-ESP'den farklı olarak omentektominin cerrahi evrelemeye eklenmesinin sağ kalıma anlamlı katkısı olmaması sebebiyle rutin cerrahi prosedürde olmaması gerektiğini, makroskopik ya da radyolojik olarak metastaz şüphesi varlığında cerrahiye eklenmesi gerektiğini savunmaktayız.

Literatürdeki pek çok çalışmada yaş, evre, myometriyal invazyon seviyesi, lenfovasküler alan invazyonu, CA 125 yüksekliği gibi parametreleri içeren sağ kalım üzerinde etkisi olabilecek bağımsız değişkenleri araştıran analizler yapılmıştır. Maalesef ki bu çalışmalarda tek bir evrensel sonuca varılamamıştır. Tablo 5.2'de FIGO Evre I'den IV'e tüm evre gruplarındaki hastaları içeren retrospektif çalışmaların bulguları özetlenmiştir. Çoğu çalışma (126, 127, 131) bizim çalışmamızla benzer olarak ileri evre (evre 3 veya 4) hastalığa sahip olmanın sağ kalım üzerinde bağımsız etkisinin olduğunu göstermiştir. Güncel çalışmamızda tek ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleriyle genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım açısından klinik olarak anlamlı olabilecek bağımsız prediktörler araştırılmıştır (Bkz. Tablo 4.12 ve 4.13). Genel sağ kalım açısından tanı yaşının 60'ın üzerinde olması, CA 125'in tanı anında 35'in üzerinde olması ve FIGO 2023'e göre ileri evre (evre 3 veya 4) hastalığa sahip olmak bağımsız prediktörler olarak saptanırken hastaliksız sağ kalım açısından CA 125'in tanı anında 35'in üzerinde olması ve FIGO 2023'e göre ileri evre (evre 3 veya 4) hastalığa sahip olmak bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Yaşın, CA 125

yüksekliğinin ve ileri evre hastalığın sağ kalım üzerindeki en önemli faktörler olması bize tanı anında ve cerrahi sonrasında bu özelliklere bakarak hangi hastaların daha düşük sağ kalıma sahip olabileceğini öngörerek yapılacak tedavilerde daha agresif davranmamızı sağlayabilecektir.

Tablo 5.2. Seröz Endometrium Kanserli Hastaların Sağ Kalımını Etkileyen Bağımsız Prediktörleri İnceleyen Çalışmaların Özeti ve Hacettepe Deneyimi

Çalışmalar	Tek/Çok Merkezli	Hasta Sayısı	Medyan Takip Süresi (ay)	Sağ Kalımı Etkileyen Bağımsız Değişkenler (OS/PFS/DFS)
Benito ve ark. (126)	Tek	61	34,6*	Tümör belirteçleri, ileri evre, myometrial invazyon (OS)
Huang ve ark. (127)	Tek	119	31	İleri evre, optimal sitoredüksiyon (OS ve PFS)
Black ve ark.(131)	Tek	62	45	Evre, myometrial invazyon (OS)
Winer ve ark. (136)	Çok	232	-	Lenfovasküler alan invazyonu (OS)
Hacettepe	Tek	118	30	Yaş, CA 125, ileri evre (OS) CA 125, ileri evre (DFS)

OS: genel sağ kalım, PFS: Progresyonsuz sağ kalım, DFS: Hastalıksız sağ kalım

*takip süresi ortalama olarak verilmiştir.

Çalışmamızı literatürdeki çalışmalardan farklı kılan en önemli faktör, evre grupları belirlenirken yeni FIGO 2023 evrelemesinin kullanılması olmuştur. Henüz seröz endometrium kanserli hastaların yeni evrelemeye göre değerlendirilmesini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda FIGO 2023 evrelemesiyle 2009 evrelemesinin performansları ROC analiziyle karşılaştırılmış olup; eğri altı alan (AUC) FIGO 2009 için 0,774 (%95 CI:0,687-0,861) ($p<0,001$), FIGO 2023 için 0,768 (%95 CI:0,681-0,856) ($p<0,001$) olarak saptanmıştır. Her iki evreleme sistemi de benzer anlamlı tanısal öngördürücüler olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.5). Çalışmamızda sadece seröz endometrium kanserli hastaların incelenmiş olması yeni evrelemenin tümüyle değerlendirilebilmesi açısından limitasyon yaratmaktadır. Bu durum ilerleyen zamanlarda tüm histolojik tipteki hastaların değerlendirilmesiyle çözülebilecektir.

FIGO 2009 evrelemesinde herhangi bir etkisi olmayan lenfovasküler alan invazyonunun yeni evrelemede önem kazanıp evrenin yükselmesine sebebiyet verdiği görülmektedir. Fakat aynı durum seröz histolojik tip için geçerli olmamıştır. Seröz endometrium kanseri için myometrial invazyon evre I veya II olmanın belirleyicisi olmuştur, serviks tutulumu veya lenfovasküler alan invazyonu evreleme için herhangi bir önem arz etmemektedir. Çalışmamızda bu durum incelenmiş olup yapılan Kaplan Meier analizlerinde lenfovasküler alan invazyonu olmasının hem genel sağ kalımda ($p=0,001$) hem de hastalısız sağ kalımda ($p<0,001$); serviks tutulumu olmasının hem genel sağ kalımda ($p=0,003$) hem de hastalısız sağ kalımda ($p=0,01$) seröz endometrium kanserli hastalar için anlamlı risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu durum sağ kalım süresini etkileyen faktörler olan lenfovasküler alan invazyonunun ve servikal tutulumun yeni evrelemede seröz endometrium kanserli hastalar açısından ihmal edilmesine sebebiyet verecektir.

Çalışmamızda önceki bölümlerde bahsedilen faktörlere ek olarak bazı kısıtlayıcı faktörler daha bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamızın retrospektif doğası gereği hasta seçimi ve hatırlama yanlılığının sonuçlarımızı negatif yönde etkilediği yadsınamaz bir gerçektir. Çalışmamızda incelenen faktörlerin eşit sayıdaki hasta gruplarında karşılaştırılmıyor olması da en önemli kısıtlayıcı faktörlerden birisidir. İncelediğimiz parametrelerin bir kısmı için eşit gruplar oluşturulamamış olup gruplar arasındaki hasta sayısı farkı sebebiyle yapılan karşılaştırmaların bazılarında anlamsız sonuçlar çıkmıştır. Grupları ileri ve erken evre hastalar olarak bölerek kısıtlayıcı faktörü ortadan kaldırmaya çalışıp çalışmamızın güvenilirliğini arttırmaya çalıştık. Bu durum eşit hasta sayılarıyla yapılan iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu destekler nitelikte olarak gösterilebilir.

Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise çalışmada ilk tanı alan hastanın 18 yıla varan takip süresinin olmasıdır. Her ne kadar uzun takip süresine sahip olmamız hastaların nüks ve tedavi süreçlerine hakim olabilmemizi sağlasa da bu sürede cerrahi teknikler, hasta bakımı, patolojik inceleme teknikleri, tedavi imkanları ve görüntüleme yöntemleri gibi pek çok faktörün değişime uğraması önemli bir kısıtlayıcı faktör olmuştur. Bu durum da ilk hastayla son hasta arasında sonuç farklılıkları olmasına sebebiyet vermektedir.

Son olarak da moleküler evrelemeyle hayatımıza giren moleküler belirteçlerin tüm hasta serimizde bakılamamış olması güncel literatürden geride kalmamıza sebebiyet vermektedir. Moleküler belirteçlerin rutin kullanıma girmesiyle bu kısıtlılığın ileri dönemde aşılabileceği düşünülmektedir.

Bu kısıtlayıcı faktörlere rağmen retrospektif serilerden elde edilen bilgiler merkezlerin yeterliliğini karşılaştırıp yönetim stratejileri belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Literatüre göre daha yüksek hasta sayısının olması ve uzun bir takip süresinin bulunması bu çalışmanın değerli çalışmalar arasında yer almasına imkân vermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız kliniğimizde takip ettiğimiz seröz endometrium kanserli hastaların klinik sonuçlarındaki değişiklikleri; evrelerine, patolojik özelliklerine ve tedavi stratejilerine göre tanımlayan bir çalışmadır. Çalışmamızda, agresif ilerleyen ve nadir görülen bir histolojik tip olan seröz endometrium kanserinin yönetiminde faydalı olabilecek sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Çoğu hastanın ilk tanı anında bile ileri evre hastalığa sahip olması sebebiyle tedavideki en önemli basamak cerrahi tedavi olmaktadır. Her ne kadar literatürdeki çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilse de çalışmamızda özellikle ileri evrelerde yapılan lenfadenektominin sağ kalıma katkı sağladığı, yapılan rutin omentektominin ise herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir.

Yaş, tanı anında yüksek serum CA 125 seviyesi ve ileri FIGO evresine sahip olmanın genel sağ kalım açısından en önemli bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir. Hastalara danışmanlık verirken ve tedavi stratejisi belirlenirken bu belirteçlerin risk analizinde kullanılması önerilmektedir.

Çalışmamızda yeni FIGO evrelemesi ile eski FIGO evrelemesi karşılaştırıldı ve seröz endometrium kanserli hastaların erken evrelerde evrelerinin yükseldiği saptandı. Sağ kalımı anlamlı etkileyen faktörler olarak saptanan lenfovasküler alan invazyonu ve servikal tutulumun yeni evreleme sisteminde seröz endometrial kanserli hastalar için evre belirlenmesinde kullanılmaması dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, ROC analizinde her iki evrelemenin performansının benzer olduğunu gözlemlenmiştir.

Yeni evrelemeyle birlikte moleküler sınıflamanın kriterlerinden biri olan p53 mutasyonunun gelecekte tüm hastalarda bakılabiliyor olmasıyla hastaların tedavisinin risk gruplarına göre şekillendirilebileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin de ileri yıllarda daha yaygın ve efektif biçimde kullanılacağı öngörülmektedir.

Gelecekte seröz endometrium kanserli hastalar için standart tanı ve tedavi algoritmalarını geliştirebilmek amacıyla eşit hasta sayılı gruplarla yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2053-64.
3. Wang Y, Yu M, Yang JX, Cao DY, Shen K, Lang JH. Clinicopathological and survival analysis of uterine papillary serous carcinoma: a single institutional review of 106 cases. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4915-28.
4. Mahdi H, Han X, Moulton L, Vargas R. Trends in Survival of Patients With Uterine Serous Carcinoma From 1988 to 2011: A Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1155-64.
5. Türkyılmaz M, Oruç Hamavioğlu EİÖ. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. 2022.
6. American Cancer Society. Key Statistics for Endometrial Cancer: ACS; 2023 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/endometrial-cancer/about/key-statistics.html>].
7. Boruta DM, 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):142-53.
8. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41.
9. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
10. Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):385-92.
11. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(8):484-98.
12. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2010;22(1):21-9.

13. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer*. 2007;120(2):378-83.
14. McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C, Feigelson HS, Bandera EV, et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):73-9.
15. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.
16. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):88.
17. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(5):322-7.
18. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280(17):1510-7.
19. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(10):1423-6.
20. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. 2001;45(4):555-60.
21. Schaffer JI, Hoffman BL, Bradshaw KD, Halvorson LM, Corton MM, Schorge JO. *Williams Gynecology, Fourth Edition*: McGraw-Hill Education; 2020.
22. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.
23. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):278-91.
24. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
25. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed: IARC Publications; 2014.
26. Van Gool IC, Ubachs JEH, Stelloo E, de Kroon CD, Goeman JJ, Smit V, et al. Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant

- endometrial cancers: sheep in wolf's clothing. *Histopathology*. 2018;72(2):248-58.
27. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem*. 2014;60(1):98-110.
 28. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11).
 29. Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM, Mutch DG, Gersell DJ, Kovatich AJ, et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. *Hum Mol Genet*. 1999;8(4):661-6.
 30. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3):181-94.
 31. Alexa M, Hasenburg A, Battista MJ. The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6).
 32. van den Heerik A, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):594-604.
 33. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):26-35.
 34. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-13.
 35. Jarboe EA, Pizer ES, Miron A, Monte N, Mutter GL, Crum CP. Evidence for a latent precursor (p53 signature) that may precede serous endometrial intraepithelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2009;22(3):345-50.
 36. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-53.
 37. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
 38. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival

- compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006;94(5):642-6.
39. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(2):93-108.
 40. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):277-84.
 41. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):201-9.
 42. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):215-8.
 43. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-94.
 44. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
 45. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-16.
 46. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36.
 47. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, 3rd, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56(1):29-33.
 48. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(2):255-61.
 49. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3668-75.
 50. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):405-12.

51. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg.* 2021;156(2):157-64.
52. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer.* 2019;116:77-85.
53. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):234-9.
54. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):384-92.
55. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS. Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):293-6.
56. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):77-82.
57. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Enomoto T, et al. Uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021;162(1):226-34.
58. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(2):170-99.
59. Bogani G, Ditto A, Leone Roberti Maggiore U, Scaffa C, Mosca L, Chiappa V, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for unresectable stage IVB Serous endometrial cancer. *Tumori.* 2019;105(1):92-7.
60. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;64(1):5-10.
61. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):418-23; discussion 23-6.
62. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*: Wolters Kluwer; 2020.

63. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
64. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Young PC, Kimes TM, Ehrlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(6):1385-91; discussion 91-3.
65. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):274-80.
66. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;80(2):233-8.
67. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991;40(1):55-65.
68. Jobsen JJ, Naudin Ten Cate L, Lybeert ML, Scholten A, van der Steen-Banasik EM, van der Palen J, et al. Outcome of Endometrial Cancer Stage IIIA with Adnexa or Serosal Involvement Only. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:962518.
69. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1996;77(6):1115-21.
70. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Aletti G, Podratz KC. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):112-7.
71. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-97.
72. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;79(1):79-85.
73. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):399-403.
74. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, et al. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation:

- Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1258-65.
75. 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(4):266.e1-12.
 76. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. 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(3):744-51.
 77. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
 78. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. 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(9658):137-46.
 79. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24.
 80. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1249-55.
 81. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1067-74.
 82. Ørtoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1429-37.
 83. Barney BM, Petersen IA, Mariani A, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Haddock MG. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):109-15.

84. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1810-8.
85. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;95(3):266-71.
86. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. 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(1):226-33.
87. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2422-31.
88. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.
89. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2317-26.
90. Albeesh R, Turgeon GA, Alfieri J, Mansure JJ, Fu L, Arseneau J, et al. Adjuvant therapy in stage III endometrial cancer confined to the pelvis. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):26-30.
91. Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio R, Gondim Meira Velame Azevedo R, Harada G, Cabral Severino da Costa S, Costa Miranda V, de Freitas D, et al. Adjuvant Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy Followed by Radiotherapy in High-Risk Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-8.
92. Binder PS, Kuroki LM, Zhao P, Cusworth S, Divine LM, Hagemann AR, et al. Benefit of combination chemotherapy and radiation stratified by grade of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;147(2):309-14.
93. Bogani G, Cromi A, Serati M, Di Naro E, Donadello N, Casarin J, et al. Chemotherapy reduces para-aortic node recurrences in endometrial cancer with positive pelvic and unknown para-aortic nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(2):263-8.

94. Lee LJ, Bu P, Feltmate C, Viswanathan AN. Adjuvant chemotherapy with external beam radiation therapy for high-grade, node-positive endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(8):1441-8.
95. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):14-8.
96. Vitale SG, Valenti G, Gulino FA, Cignini P, Biondi A. Surgical treatment of high stage endometrial cancer: current perspectives. *Updates Surg*. 2016;68(2):149-54.
97. Rajkumar S, Nath R, Lane G, Mehra G, Begum S, Sayasneh A. Advanced stage (IIIc/IV) endometrial cancer: Role of cytoreduction and determinants of survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:26-31.
98. Tangjitgamol S, Kittisiam T, Sriraumpuch J. Impact of Metastatic Lymph Node to Total Lymph Node Ratio on Survival of Endometrial Cancer Patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(5):463-71.
99. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e226-e32.
100. Palisoul M, Mutch DG. The clinical management of inoperable endometrial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(5):515-21.
101. Iheagwara UK, Vargo JA, Chen KS, Burton DR, Taylor SE, Berger JL, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Followed by Extrafascial Hysterectomy in Locally Advanced Type II Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(4):248-56.
102. Schwarz JK, Beriwal S, Esthappan J, Erickson B, Feltmate C, Fyles A, et al. Consensus statement for brachytherapy for the treatment of medically inoperable endometrial cancer. *Brachytherapy*. 2015;14(5):587-99.
103. Santin AD, Bellone S, Gokden M, Palmieri M, Dunn D, Agha J, et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1271-9.
104. Díaz-Montes TP, Ji H, Smith Sehdev AE, Zahurak ML, Kurman RJ, Armstrong DK, et al. Clinical significance of Her-2/neu overexpression in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):139-44.
105. Jewell E, Secord AA, Brotherton T, Berchuck A. Use of trastuzumab in the treatment of metastatic endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1370-3.
106. Villella JA, Cohen S, Smith DH, Hibshoosh H, Hershman D. HER-2/neu overexpression in uterine papillary serous cancers and its possible therapeutic implications. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1897-902.

107. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2044-51.
108. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
109. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2334-40.
110. Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, Zhang L, Sridhara R, Spillman D, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5062-7.
111. Liu JF, Xiong N, Campos SM, Wright AA, Krasner C, Schumer S, et al. Phase II Study of the WEE1 Inhibitor Adavosertib in Recurrent Uterine Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1531-9.
112. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):466-78.
113. Lubrano A, Benito V, Pinar B, Molano F, Leon L. Efficacy of Endometrial Cancer Follow-up Protocols: Time to Change? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(1):41-5.
114. Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, Birrer MJ, Dizon DS. Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(2):206-12.
115. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003;89(2):201-9.
116. Del Carmen MG, Boruta DM, 2nd, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):266-77.
117. Topfedaisi Ozkan N, Meydanlı MM, Sarı ME, Demirkiran F, Kahramanoglu I, Bese T, et al. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(5):e65.
118. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin

- and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):36-44.
119. Barlin JN, Wysham WZ, Ferda AM, Khoury-Collado F, Cassella DK, Alektiar KM, et al. Location of disease in patients who die from endometrial cancer: a study of 414 patients from a single institution. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(9):1527-31.
 120. Wylie J, Irwin C, Pintilie M, Levin W, Manchul L, Milosevic M, et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):66-72.
 121. Domenici L, Nixon K, Sorbi F, Kyrgiou M, Yazbek J, Hall M, et al. Surgery for Recurrent Uterine Cancer: Surgical Outcomes and Implications for Survival-A Case Series. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):759-67.
 122. Ferriss JS, Erickson BK, Shih IM, Fader AN. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(8):1165-74.
 123. Mahdi H, Rizzo A, Rose PG. Outcome of recurrent uterine papillary serous carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(3):467-73.
 124. Bristow RE, Asrari F, Trimble EL, Montz FJ. Extended surgical staging for uterine papillary serous carcinoma: survival outcome of locoregional (Stage I-III) disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81(2):279-86.
 125. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335(9):640-9.
 126. Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Alvarez EE, León L, Medina N, et al. Pure papillary serous tumors of the endometrium: a clinicopathological analysis of 61 cases from a single institution. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(8):1364-9.
 127. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, Wang KL, Fu HC, Ke YM, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):221-8.
 128. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):463-9.
 129. Chan JK, Manuel MR, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Breast cancer followed by corpus cancer: is there a higher risk for aggressive histologic subtypes? *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):508-12.
 130. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):593-6.

131. Black C, Feng A, Bittinger S, Quinn M, Neesham D, McNally O. Uterine Papillary Serous Carcinoma: A Single-Institution Review of 62 Cases. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(1):133-40.
132. Podratz KC, Mariani A. Uterine papillary serous carcinomas: the exigency for clinical trials. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):461-2.
133. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, Ali-Fehmi R, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *Bjog*. 2013;120(4):384-91.
134. Gehrig PA, Van Le L, Fowler WC, Jr. The role of omentectomy during the surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(2):212-5.
135. Peled Y, Aviram A, Krissi H, Gershoni A, Sabah G, Levavi H, et al. Uterine papillary serous carcinoma pre-operatively diagnosed as endometrioid carcinoma: Is omentectomy necessary? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):498-502.
136. Winer I, Ahmed QF, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah AR, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(1):47-56.

8. EKLER

EK 1. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Cerrahiye Sekonder Olay Derecelendirme Sistemi

MEMORIAL SLOAN KETTERING KANSER MERKEZİ CERRAHİYE SEKONDER OLAY DERECELENDİRME SİSTEMİ	
Derece	Tanımlama
0	Postoperatif 30 günde herhangi bir komplikasyon yok
1	Komplikasyon tedavisi için oral ilaç kullanımı, yatak başı girişim
2	Komplikasyon tedavisi için intravenöz ilaç kullanımı, total parenteral nütrisyon, enteral nütrisyon veya kan transfüzyonu
3	Komplikasyon tedavisi için girişimsel radyoloji, terapötik endoskopi, entübasyon veya ameliyat gereksinimi
4	Majör rehabilitasyon gerektiren kalıcı engellilik veya organ rezeksiyonu
5	Ölümlü sonuçlanan komplikasyon