



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER
ALAN İNVAZYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Vildan NALBANT
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Mayıs, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER
ALAN İNVAZYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Vildan NALBANT
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ

İSTANBUL

Mayıs, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Vildan NALBANT'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı “ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKBAŞ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Abdulkadir TURGUT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __.05.2022

Yazar Bildirimi

“ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Vildan NALBANT;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2022

İmza:

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Vildan NALBANT



Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığı gibi zor ve meşakkatli bu eğitimde kendine yetebilen birer uzman olabilmemiz için bize her türlü desteği veren, eğiten, bildiklerini öğretmekten asla vazgeçmeyen, cesaretlendiren ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Ateş Karateke ve sayın Prof. Dr. Abdulkadir Turgut'a

Asistanlığımızın başından itibaren bilimsel açıdan bizi destekleyen her zaman arkamızda olduğunu bildiğimiz, tez aşamasında da beni yalnız bırakmayan, ameliyathane ve klinikte bizlere mesleği öğreten ve sevdiren hem abimiz hem hocamız sayın Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş'a,

Hasta yönetimindeki detaylı ve özgüvenli bakış açısından her zaman ilham aldığım ve eğitim sorumlumuz olarak her zaman desteğini hissettiğimiz değerli uzmanım Doç. Dr. Öğr. Üyesi Reyhan Ayaz Bilir ile asistanlık eğitimimde kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum için kıvanç duyduğumu belirterek teşekkürlerimi sunarım.

Ameliyatlarında engin tecrübesinden ve bilgisinden çok şey öğrendiğimiz sayın Op. Dr. Oğuz Yardımcı'ya ve Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya

Mesleki anlamda sonsuz katkıları olan, birlikte çalışmanın ve Göztepe ailesinin bir parçası olmanın çok özel olduğunu her zaman hissettiren sevgili Op. Dr. Gamze Erdem'e,

Doç. Dr. Meryem Hoccoğlu'na ve Op. Dr. Ergül Demirçivi'ye , Op. Dr. Canan Satır Özel'e

Asistanlık sürecinde birlikte olduğumuz her anı mutlu hatırladığım, zor günlerimizi birlikte atlattığımız sevgili dostlarım Dr. Dilan Ünsal, Dr. Neslihan Doğan ve Dr. Mesude Uzun Koldaş'a,

Tez hastalarımın patoloji verilerinde bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Zeynep Çağla Olgun'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, cesaretlendiren varlıklarını her an büyük bir sevgiyle hissettiğim sevgili aileme; hayatımın her anını güzelleştiren canım annem Hava Nalbant, her daim arkamda duran canım

Teşekkür

babam Kamil Nalbant'a, sevgili kardeşlerim Bayram Nalbant ve Hilal Nalbant'a teşekkür ediyorum.

Hepiniz iyi ki varsınız...

Dr. Vildan NALBANT



Özet

ENDOMETRİUM KANSERİNDE LENFOVASKÜLER ALAN İNVAZYONUN PROGNOSTİK ÖNEMİ ve DİĞER PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Tüm evrelerde endometrioid ve non-endometrioid endometrium kanserli olgularda lenfovasküler alan invazyonunun prognostik önemini ve diğer prognostik faktörlerle ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde histerektomi ve/veya evreleme cerrahisi yapılmış, patoloji tanısı evre 1A- 4B endometrium kanseri olan 304 olgu dahil edildi. Hasta bilgilerine retrospektif olarak, hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Hastaların patoloji sonuçlarından histolojik tip, evre, grade, lenfovasküler alan invazyonu (lva) (lenfatik invazyon, vasküler invazyon), tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenf nodu değerlendirmesi (pelvik, paraaortik), batın sıvı sitolojisi verileri univaryan ve multivaryan analizler yapılarak kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların genel yaş ortalamaları $61,52 \pm 10,27$ yıl olarak hesaplandı. En yaygın görülen histolojik tip %84,5 ile endometrioid tip karsinomdu. Non-endometrioid tümörlerde lenfovasküler alan invazyonu riski 6,35 kat daha fazla bulundu. Evreye göre yapılan analizde ise lenfovasküler alan invazyonu riski evre 1 tümörlere göre, evre 2 tümörlerde 5,32 kat daha fazla iken evre 3 tümörlerde 16,84 kat ve evre 4 tümörlerde 14,19 kat daha fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). Lenfovasküler alan invazyonu riski grade 2 tümörlerde grade 1 tümörlere göre 3,00 kat, grade 3 tümörlerde ise grade 1 tümörlere göre 16,45 kat daha fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). Servikal tutulum açısından incelendiğinde, yüzeysel invazyonu olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu olasılığı anlamlı olarak değişmez iken ($p = 0,173$), servikal stromal invazyonu olan hastalarda 7,01 kat daha fazla görülmüştür (OR: 7,019; %95 CI: (3,429-14,368); $p < 0,001$). Tümör çapındaki 1 birimlik artış ise lenfovasküler alan invazyon olasılığını 1,03 kat artırmaktaydı. Lenfatik alan invazyonu varlığında lenf

nodu metastazı görülme oranı ise %53,3 idi. Sağ kalıma göre yapılan analizde lenfovasküler alan invazyonu exitus olan hastalarda sağ kalan hastalara göre 7,20 kat daha fazla görülmüştür (OR: 7,209; %95 CI: (3,137-16,570); $p<0,001$). Çok değişkenli analiz sonucunda grade ve sağkalım lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili bulunmuştur. Lenfovasküler alan invazyonu, grade 3 olan hastalarda grade 1 olanlara göre 4,88 kat (OR: 4,886; %95 CI: (1,385-17,233); $p=0,014$), exitus olan hastalarda sağ kalan hastalara göre 4,16 kat (OR: 4,160; %95 CI: (1,470-11,774); $p=0,007$) daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda lenfatik alan invazyonu varlığı, vasküler alan invazyonu varlığı, tümör çapının 35mm ve üzeri olması ve nüks varlığı sağ kalımla ilişkili bulundu. Tümör histolojik tipi, lenf nodu metastazı varlığı ve batın yıkama sıvısı pozitifliği ile sağ kalım arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı

Sonuç: Endometrium kanserinde lenfovasküler alan invazyonunun prognostik önemine dair bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Biz çalışmamızda LVAİ varlığı ile histolojik grade ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulduk; yaş, batın yıkama sıvısı pozitifliği ve nüks varlığı arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. Yine çalışmamızda LVAİ, tümör çapının 35mm ve üzeri olması ve nüks varlığının sağkalımla ilişkili olduğunu gördük ve bu parametrelerin prognostik önemini bir kere daha vurguladık.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, lenfovasküler alan invazyonu, prognostik faktörler

Abstract

THE PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOVASCULAR SPACE INVASION IN ENDOMETRIAL CANCER AND IT'S CORRELATION BETWEEN OTHER PROGNOSTIC FACTORS

Objective: It was aimed to investigate the prognostic importance of lymphovascular space invasion and whether it is associated with other prognostic factors in cases with endometrioid and non-endometrioid endometrial cancer at all stages.

Material and Methods: Between January 1, 2016 - December 31, 2020, a total of 304 patients who underwent hysterectomy and/or staging surgery at the Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic and whose pathology was diagnosed as stage 1A-4B endometrial cancer were included. Patient information was obtained retrospectively from patient files and computer records. Among the pathology results of the patients, histological type, stage, grade, lymphovascular space invasion (lvs) (lymphatic invasion, vascular invasion), tumor diameter, myometrial invasion depth, cervical involvement, lymph node evaluation (pelvic, paraaortic), abdominal fluid cytology data were collected and compared. Univariate and multivariate analyses were performed.

Results: The mean age of the patients included in the study was calculated as 61.52 ± 10.27 years. The most common histological type was endometrioid carcinoma with 84.5%. The risk of lymphovascular space invasion was found to be 6.35 times higher in non-endometrioid tumors. In the analysis performed by stage, the risk of lymphovascular space invasion was 5.32 times higher in stage 2 tumors compared to stage 1 tumors, 16.84 times more in stage 3 tumors and 14.19 times more in stage 4 tumors ($p < 0.05$). The risk of lymphovascular space invasion was found to be 3.00 times higher in grade 2 tumors than in grade 1 tumors, and 16.45 times higher in grade 3 tumors than in grade 1 tumors ($p < 0.05$). In terms of cervical involvement, while the probability of lymphovascular space invasion was not significantly unchanged in patients with superficial invasion ($p = 0.173$), it was 7.01 times

higher in patients with cervical stromal invasion (OR: 7.019; 95% CI: (3.429-14.368)); $p < 0.001$). A 1-unit increase in tumor diameter increased the probability of lymphovascular space invasion 1.03 times. In the presence of lymphatic space invasion, the rate of lymph node metastasis was 53.3%. In the analysis made according to survival, lymphovascular space invasion was observed 7.20 times more frequently in patients with exitus than in patients who survived (OR: 7.209; 95% CI: (3.137-16.570); $p < 0.001$). As a result of multivariate analysis, grade and survival were found to be relevant with lymphovascular space invasion. Lymphovascular space invasion was detected 4.88 times (OR: 4.886; 95% CI: (1.385-17.233); $p = 0.014$) more in patients with grade 3 than in patients with grade 1, and 4.16 times (OR: 4.160; 95% CI: (1.470-11.774); $p = 0.007$) more in exitus patients than in patients who survived. In our study, presence of lymphatic space invasion, presence of vascular space invasion, tumor diameter of 35 mm and above, and presence of recurrence were found to be relevant with survival. There was no significant correlation between tumor histological type, presence of lymph node metastasis, positive abdominal washing fluid and survival.

Conclusion: Although many studies have been conducted on the prognostic importance of lymphovascular space invasion in endometrial cancer, no definite consensus has been reached. In our study, we found a significant relationship between the presence of LVSI and histological grade and survival; There was no significant relationship between age, positive cytology of abdominal washing fluid and presence of recurrence. Again, in our study, we found that LVSI, tumor diameter of 35 mm and above, and the presence of recurrence were relevant with survival, and we emphasized the prognostic importance of these parameters once again.

Key words: Endometrial neoplasm, lymphovascular space invasion, prognostic factors

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNSİDANS	3
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.3 PATOLOJİ VE SINIFLANDIRMA	5
2.3.1 Geleneksel Histomorfolojik Sınıflandırma	6
2.3.2 Who Histolojik Sınıflandırma	6
2.3.2.1 Endometrial Tümör Öncülleri	7
2.3.2.2 Endometrial Karsinomlar	7
2.3.3 Moleküler Sınıflandırma	9
2.4 SEMPTOM	10
2.5 TARAMA VE TANI	11
2.6 YAYILIM PATERNİ	12
2.7 EVRELEME	12
2.7.1 Klinik Evreleme	12
2.7.2 Cerrahi Evreleme	12
2.8 PRİMER TEDAVİ	13
2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER	14
2.10 ADJUVAN TEDAVİ	15
2.10.1 Radyoterapi	16
2.10.2 Kemoterapi	16
2.11 REKÜRREN ENDOMETRİUM KANSERİ	17
2.12 KONSERVATİF TEDAVİ	17
2.13 TAKİP	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1 VERİ ANALİZİ	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
5.1 TARTIŞMA	45
5.2 SONUÇ	49
Kaynaklar	51
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	67

Tablo Listesi

2.1:	Tip 1 ve 2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikleri	6
2.2:	'Kadın Genital Yollarının Tümörlerinin WHO Klasifikasyonu' 2020 Endometrial Epitelyal Tümörler ve Öncülleri Kategorizasyonu	7
2.3:	FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evreleme Sistemi	13
2.4:	Endometrium Kanseri Cerrahisinde Selektif Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu Endikasyonları	14
4.1:	Genel Özellikler	22
4.2:	Histolojik Özellikler.....	23
4.3:	Evre	24
4.4:	FIGO Grade	24
4.5:	İnvazyon Özellikleri.....	25
4.6:	Metastaz ve Sitoloji Özellikleri.....	26
4.7:	Tümör Çapı ve Çıkarılan Lenf Nodu Sayıları	27
4.8:	Sağkalım Durumu, Nüks Varlığı, Nüks ve Takip Süreleri.....	27
4.9:	Lenfatik Alan İnvazyon Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki	28
4.10:	Vasküler Alan İnvazyonu Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki	31
4.11:	Lenfovasküler Alan İnvazyon Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki	34
4.12:	Lenfovasküler Alan İnvazyon Varlığını Etkileyen Faktörler - Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları.....	37
4.13:	Sağ Kalım ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki	39
4.14:	Hastaların Genel Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizleri	41
4.15:	Sağkalımı Etkileyen Faktörler-Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulguları	43

Şekil Listesi

2.1: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)	3
2.2: Endometrium Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)	4
4.1: Hastaların Yaş Dağılım Histogramı	23
4.2: Nüks Varlığına Göre Sağkalım-Kaplan-Meier, Log-rank Testi.....	42

ABD	Amerika Birleşik Devleti
ACOG	The American Congress of Obstetricians and Gynecologists
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CA125.....	Cancer Antigen 125 (Kanser antijen 125)
D&C.....	Dilatasyon & Küretaj
EH	Endometriyal Hiperplazi
EİN	Endometriyal Intraepitelyal Neoplazi
EK	Endometrium Kanseri
ER	Östrojen Reseptör
FİGO.....	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GOG	Jinekolojik Onkoloji Grubu
HNPCC	Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri
KT.....	Kemoterapi
LVAİ.....	Lenfovasküler Alan Invazyon
MI	Myometrial İnvazyon
MSI.....	Mikrosatellit instabilitesi
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PET/BT.....	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PI3K.....	Fosfoinositid 3-kinaz
PIK3CA	Phosphatidylinositol - 4,5 - biphosphate 3- kinase catalytic subunit alpha
PMK.....	Postmenopozal Kanama
PMS2	Postmenopozal Ayrışma 2
POLE	Polimeraz-Epsilon Geni
PPLND	Pelvik-Paraortik Lenf Nodu Disseksiyonu
RT.....	Radyoterapi
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
TAH-BSO	Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingo Oforektomi
TVUSG.....	Transvajinal Ultrason
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

2020 yılı Global Kanser Gözlem veritabanının (GLOBOCAN) verilerine göre; endometrium kanseri Türkiye’de kadınlarda görülen 5. sıklıktaki malignitedir (1). Ülkemizde görülen kanserler arasında ise insidansı %2,5 ile 13. sıradadır (1). Endometrioid karsinom uterus malignitesinin en sık görülen histolojik tipidir ve iyi prognoza sahiptir. En sık semptomu anormal uterin kanama olması nedeniyle erken evrede tanı alır. Tanı endometrial örnekleme ile konulur. Genelde postmenopozal dönemde görülür. Karşılanmamış östrojene maruziyet hastalığının oluşumunda en önemli rolü oynamaktadır (2). Risk faktörleri; nulliparite, ileri yaşta menopoza girme, obezite, polikistik over sendromu (PCOS), diyabet, östrojen salgılayan tümörler, menopozal dönemde progesteron eklenmeden östrojen tedavisi verilmesi, tamoksifen kullanımı ve Lynch II sendromudur (3).

Histopatolojik olarak endometrium kanseri (EK) tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır. Tip 1 EK, endometrioid histolojide ve daha sık görülmekte, östrojen zemininde gelişmekte, düşük tümör derecesi ve iyi prognoz özelliklerine sahipken, Tip 2 EK, non-endometrioid histolojide östrojenden bağımsız, atrofik endometrium zemininde gelişmekte, yüksek tümör derecesi ve kötü prognoza sahip olup daha yaşlı hasta grubunda görülmektedir (3) .

Endometrium kanserinde bilinen ve cerraha yol gösteren prognostik faktörler; histolojik tip, grade, tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, pozitif batın sıvı sitolojisi, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) ve lenf nodu metastazıdır (4).

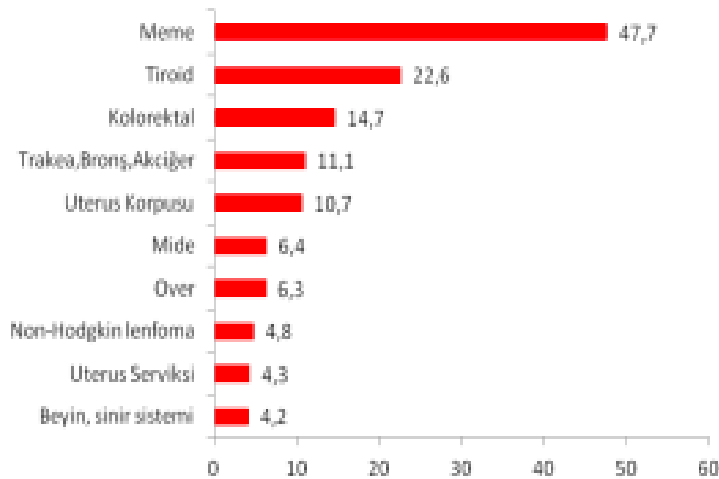
Genel olarak LVAİ; uterusu primer tümörün dışında, herhangi bir endotelle çevrili kanalda tümör hücrelerinin bulunması olarak tanımlansa da kesin tanımı halen tartışılmaktadır (5). Nüks ve sağkalım için LVAİ bağımsız kötü prognostik faktör olarak birçok çalışmada gösterilmiştir (6–8). Tümörün vasküler, lenfatik alanlara yayılması pelvik/ paraaortik lenf nodlarına, metastazlara eğilimi artırarak agresif seyredebileceğini düşündürmektedir (8,9).

Biz de çalışmamızla endometrium kanserinde LVAİ'nin prognostik önemini saptamayı ve diğer prognostik faktörler ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 İNSİDANS

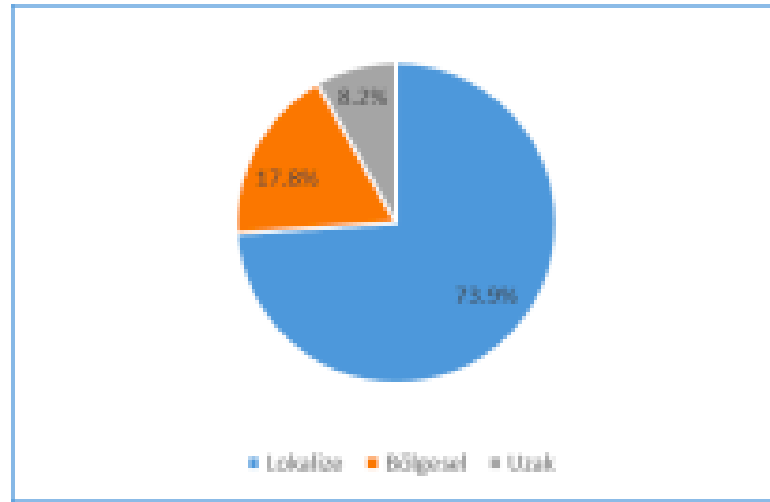
Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen kadın genital kanseridir. Dünyada ise 2020 yılında 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle sonuçlanan kadınlarda en sık görülen 6. kanserdir (10). ABD’de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) verilerine göre 2018 yılında yeni endometrium kanseri vakalarının oranı, her 100.000 kadında 28.1 idi. Ölüm oranı yılda 100.000 kadında 5.0 idi. 2016- 2018 SEER verilerine göre kadınların yaşamlarının bir döneminde endometrium kanserine yakalanma riski yaklaşık %3,1 ve ortalama görülme yaşı 63’tür. 2021 yılında ABD’de 66.570 yeni endometrium kanseri vakası olacağı ve tahminen 12.940 kişinin bu nedenle öleceği tahmin edilmektedir (11).



Şekil 2.1: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserinin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) (12)

Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre endometrium kanserinin insidansı 100.000'de 9.8'dir (12).

Endometrium kanserinde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre tanı anında hastaların %73.9'unda hastalık lokalize, %18.1'nde bölgesel yayılım mevcut olup uzak metastaz ise %8 hastada vardır (12).



Şekil 2.2: Endometrium Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (12)

2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanseri histomorfolojik olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır. Tip 1 EK %75-85 sıklığında izlenir, perimenopozal genç yaşta görülür. Buradaki en önemli patoloji; karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Endometrial hiperplazi zemininde gelişir. İyi diferansiyedir, nulliparlarda sıktır. Genetik olarak mikrosatellit instabilite, PTEN, PIK3CA, KRAS, α -katenin mutasyonları sıktır ve daha iyi prognozludur (2). Hiperlipidemi, obezite, infertilite, kronik anovulasyon, geç menopoz, erken menarş, nulliparite, östrojen salgılayan tümör mevcudiyeti gibi durumlarda risk artarken; hormonal progestin içeren kombine oral kontraseptif, kontrollü progesteron salınımı yapan rahim içi araçlar gibi östrojen maruziyetini azaltan faktörlerinse koruyucu olduğu düşünülmektedir (13,14). Özellikle progestin içeren kontraseptif hapların kullanım süresi ne kadar uzun olursa endometrium kanserinden koruyucu etkisinin o kadar yüksek olduğu bilinmektedir.

Tip 2 EK %15-25 sıklığında izlenir, postmenopozal dönemde ileri yaşta görülür. Atrofik endometrium zemininde gelişir. Non-endometrioid tiptedir. Daha az diferansiyedir, multiparlarda sıktır. Genetik olarak p-53 mutasyonu ve mikrosatellit instabilite sıktır. Tamoksifen tedavisi almış hastalarda, sigara içenlerde sıktır ve prognoz daha kötüdür. Diyabet, obezite, hipertansiyon prevalansı yüksek değildir (13-15).

Endometrium kanseri genellikle sporadik olarak ortaya çıkar, ancak bazı kalıtsal kanser sendromlarıyla da birlikteliği bildirilmiştir. Lynch II sendromu olarak da bilinen, DNA tamir genlerinde mutasyon sonucu oluşan otozomal dominant kalıtsal, herediter nonpoliposis kolon kanseri (HNPCC) varlığında endometrium kanseri gelişme riski yaklaşık %60'tır (16). Lynch sendromunda endometrium kanseri normal popülasyona oranla daha erken yaşta ortaya çıkar ve en sık premenopozal dönemde görülmektedir. Olguların büyük kısmı endometrioid histolojide ve erken evrede görülmektedir. Bu hastalar tüm endometrial kanserli olguların %2-6'sını oluşturur. Aile öyküsü olan kadınlarda, endometrial kanser açısından tarama olarak 30-35 yaşından veya ailede kanser görülme yaşından 5-10 sene öncesinden başlayarak yıllık ultrason ve endometrial biyopsi önerilmektedir (16).

Yapılan çalışmalarda PTEN gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant kalıtsal Cowden sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski yaklaşık %28'dir. PTEN ile ilişkili endometrium kanseri riski 25 yaşında başlar ve 60 yaşında %30'a yükselir (17).

BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcılarında BRCA 1 başta olmak üzere endometrial kanser riskinde artış mevcuttur. BRCA 1 mutasyonu taşıyıcılarında uterin seröz papiller karsinomda artış bildirilmiştir (18).

2.3 PATOLOJİ VE SINIFLANDIRMA

- Geleneksel histomorfolojik sınıflandırma (Bokhman biyolojik sınıflandırması)
- WHO (Dünya Sağlık Örgütü) histolojik sınıflandırma
- Moleküler sınıflandırma

2.3.1 Geleneksel Histomorfolojik Sınıflandırma

1983 yılında Bokhman tarafından endometrium kanseri, tümörün histolojisi, hormon reseptörü ve derecesine göre endometrioid (Tip 1) ve non-endometrioid (Tip 2) olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır. Tablo 2.1’de Tip 1 ve Tip 2 endometrium kanseri ayırıcı özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.1: Tip 1 ve 2 Endometrium Kanseri Ayırıcı Özellikleri (19)

Özellikler	Tip I	Tip II
Karşılanmamış Östrojen	Var	Yok
Menapozal Durum	Pre- ve Perimenapozal	Postmenopozal
Hiperplazi	Var	Yok
Grade	Düşük	Yüksek
Myometrial İnvazyon	Çok az	Derin
Histolojik Alt tipler	Endometrioid	Seröz, berrak hücreli
Davranış	Stabil	Agresif
İrk	Beyaz	Siyah

Yapılan bu sınıflandırma, endometrium kanserine epidemiyolojik ve patogenetik bakış açısı kazandırsa da, bazı olgulardaki histopatolojik tipleri karşılayamamakta ve hastalığın tedavi yönetimine yön vermemektedir. Bundan dolayı daha sonraları, kategorizasyon ve prognostik bilgi değerlendirmesi sağlamak için moleküler özellikleri içeren yeni sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.

2.3.2 Who Histolojik Sınıflandırma

Endometrial epitelyal tümörler ve öncülleri 2020 yılında WHO tarafından histopatolojik tiplerine göre kategorizasyonu güncellenmiştir (Tablo 2.2) (20).

Tablo 2.2: ‘Kadın Genital Yollarının Tümörlerinin WHO Klasifikasyonu’ 2020 Endometrial Epitelyal Tümörler ve Öncülleri Kategorizasyonu (20)

Endometrial epitelyal tümörler ve öncülleri
Tümör Öncülleri
• Atipisiz endometrial hiperplazi • Atipili endometrial hiperplazi/ Endometrioid intraepitelyal neoplazi
Endometrial Karsinomlar
• Endometrioid adenokarsinom • Müsinöz karsinom • Seröz karsinom • Berrak hücreli karsinom • Skuamöz karsinom • Andiferansiye (Farklılaşmamış) karsinom • Mikst karsinom • Diğer endometrial karsinomlar • Karsinosarkomlar

2.3.2.1 Endometrial Tümör Öncülleri

Endometrial hiperplazi, endometrium kanserinde en yaygın tip olan endometrioid adenokarsinomun öncül lezyonu olarak tanımlanmaktadır. 35 yaşın üzerindeki asemptomatik kadınlarda yapılan rutin kontrollerde veya anormal vajinal kanama ile başvuran kadınlarda pelvik ultrasonografide endometrial kalınlığın artışı ile şüphelenilmekte ve endometrial biyopsi önerilmektedir (21). Histolojik olarak endometrial glandların artışı ve gland/stroma oranında artış tespit edilmesiyle tanıya ulaşılmaktadır. Nükleer atipinin izlenmediği atipisiz endometrial hiperplazide %1-3 oranında nadiren endometrial kanser gelişme ihtimali olması nedeniyle daha konservatif tedavi (oral ve/ veya intrauterin araç ile progesteron) yöntemleri uygulanabilmektedir. Nükleer atipinin izlendiği atipili endometrial hiperplazi veya endometrioid intraepitelyal neoplazide (EIN) kansere ilerleme riski, %60'lara varan oranda olduğu için cerrahi yaklaşım (histerektomi) önerilmektedir (22).

2.3.2.2 Endometrial Karsinomlar

- **Endometrioid Adenokarsinom-** Endometrial karsinomlar arasında yaklaşık %80 oranıyla en sık karşılaşılan histolojik tiptir (23). Karakteristik

olarak, normal endometrial glandlara benzeyen, stroması olmayan sırt sırta glandları kaplayan uzun kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Sitoplazma içi müsin içermemektedir. Tümörün davranışı glandüler komponentin derecesi ile ilişkilidir. Endometrial tümöral dokudaki glandüler paternin azalıp solid alanın artması, tümörün diferansiyasyonun azaldığını belirtmekte ve histopatolojik grade'in artışı ile ifade edilmektedir. Sık gözlenen karakteristik tipin yanı sıra skuamöz farklılaşma gösteren, villoglandüler (papiller), sekretuar ve diğer varyant tipler de mevcuttur (24).

• **Seröz karsinom-** Tipik olarak ileri yaştaki kadınların atrofik endometrial dokularından kaynaklanan bu karsinom, endometrial kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır (25). Overin seröz karsinomu ile histolojik ve klinik olarak benzerlik göstermektedir. Yüksek gradeli bu tümör, histolojik olarak papiller yapı gösteren ve glandları girintili çıkıntılı çevreleyen neoplastik hücrelerden oluşmaktadır. Fazla sayıda nukleolus içeren belirgin nuklear atipiyeye ve mitotik figürlere sahiptir. Seröz karsinomun tanısı esnasında myometriuma infiltrasyonu, lenfovasküler alana invazyonu ve peritoneal yayılımı sıklıkla izlenmektedir. Bu tümör tipine sahip hastaların büyük çoğunda p53 geni mutasyonuna rastlanırken, HER2 (Human epitelyal büyüme faktörü reseptörü) overekspresyonu da az bir oranda tespit edilmektedir (26).

• **Müsinöz karsinom-** Yaklaşık %1-2 oranında tanı alan müsinöz karsinom, genellikle iyi prognoza sahiptir. Tümörün büyük çoğunluğunu kaplayan müsinöz yapıya sahiptir. Bu tipin izlendiği hastalarda servikal adenokanserden ayırım yapabilmek önemlidir ve bunun için immun boyama yöntemlerinin uygulanmasının yanı sıra preoperatif MRG (Magnetik rezonans görüntüleme) yapılması ve klinik değerlendirme önemlidir (27).

• **Berrak hücreli (clear cell) karsinom-** Genellikle ileri yaştaki postmenopozal kadınlarda tespit edilen bu tipin sıklığı %5'den azdır. Solid, kistik, tübüler ve papiller morfolojik özellikleri ile yine ovaryan berrak hücreli karsinoma benzerlik göstermektedir. Geç bulgu verir ve bu sürede yüksek gradeli, derin myometrial invazyon yapabilir. Kötü prognoza sahiptir (28) .

- **Miks tip karsinom-** Genellikle endometrioid karsinomlarla non-endometrioid tipteki yüksek gradeli paterndeki karsinomlarla birlikte bulunan en az iki farklı histolojik tipi tanımlamaktadır (29).
- **Andiferansiye (farklılaşmamış) karsinomlar-** Glandüler ve skuamöz farklılaşma göstermemektedir. Tümöral hücrelerde nükleer atipi içeren pleomorfik hücreler mevcuttur. Prognozu oldukça kötü seyirlidir (30).
- **Skuamöz hücreli endometrial karsinomlar-** Çok nadir izlenmektedir (31). Servikal skuamöz hücreli tümörler ve adenokanserler dışlanarak tanı konulmaktadır (32).

2.3.3 Moleküler Sınıflandırma

2013 yılında, endometrium kanserinin heterojenitesini gösteren The Cancer Genome Atlas (TCGA) analizinde dört ayrı moleküler alt grup tanımlanmıştır. Bu alt gruplar; POLE ultramutasyonu, mikrosatellit instabilite (MSI) hipermutasyonu, düşük kopya sayılı mikrosatellit stabil ve yüksek kopya sayılı seröz benzeri grubu içermektedir (24,33).

- **Ultramutason / DNA polimeraz epsilon (POLE) mutasyonu (%7)-** POLE, DNA'nın replikasyonu ve tamirinde görevli bir gendir. Bu endometrial kanser tipinde POLE genin ekzonükleaz bölgesinin yüksek mutasyonu izlenmektedir. Kopya sayısı sabittir. Bu tip mutasyona sahip düşük ve yüksek gradeli endometrioid karsinomu olan hastalar genellikle genç hastalardır. Bu hastalarda agresif histopatolojik özellikler görülse bile prognoz iyidir (34). PORTEC 4a çalışması halen devam etmekte, yüksek- orta riskli POLE mutasyonlu hastaların adjuvan tedavi grubundan çıkarılıp çıkarılamayacağı araştırılmaktadır (35). Bazı çalışmalarda immunoterapiden fayda görülebileceği bildirilmiştir (36).

- **Mikrosatellit instabilite (MSI) / hipermutasyon (%28)-** DNA mismatch onarım (MMR) geninin (MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6) mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Mutasyon hızı oldukça yüksektir. Histolojik olarak yine endometrioid tümörlerden oluşmaktadır. ARID5B, PTEN ve fosfatidilinozitol-3 kinaz (PIK3CA, PIK3R1) geni mutasyonları izlenmektedir. Bu gruptaki hastalarda radyasyon tedavisine yüksek sensivite tespit edilmiştir (37).

• **Düşük kopya sayısı / mikrosatellit stabil (%39)-** Yarısından fazlasını düşük gradeli endometrioid karsinomlar oluşturmaktadır. PI3K/ Akt ve Wnt/ katenin beta 1 (CTNNB1) sinyal yolağında mutasyon görülebilmektedir. Genellikle östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği izlenir. Hormon tedavisine iyi yanıt verirler (33).

• **Seröz benzeri / yüksek kopya sayısı (%26)-** Tümör DNA'sında yüksek somatik kopya sayısı içeren değişimler ve mutasyonlar tespit edilmiştir. Yüksek gradeli ovaryan kansere benzerlik gösterir. Başlıca p53 (tümör protein 53) mutasyonu (%92) olmak üzere, HER2 (human epidermal büyüme faktör reseptörü- 2) amplifikasyonu ve homolog rekombinasyon eksikliği de izlenmektedir. Bu dört alt tip içinde en kötü prognozlu olanıdır. Adjuvan tedavide kemoterapi + radyoterapi birlikte önerilmektedir (38).

Bu moleküler sınıflama endometrium kanseri yönetiminde moleküler çalışmaların yüksek maliyeti ve zor kullanımı nedeniyle rutin pratiğe girememiştir. Leiden / Trans PORTEC ve Vancouver/ ProMiSE (Proaktif Moleküler Risk Klasifikasyonu) adlı iki ayrı çalışma; TCGA'daki sınıflamada yer alan alt tiplere karşılık gelen formalin ile fikse edilmiş ve parafin blok dokularda bakılan rutin kullanıma uygun markerlar sunmuşlardır (39, 40).

2.4 SEMPTOM

Endometrium kanserinde en sık semptom, anormal vajinal kanama veya kahverengi sulu akıntı olmaktadır. Özellikle postmenopozal yaşlı hastalarda oluşan servikal stenoz nedeniyle kanama izlenmeden hematometra veya piyometranın neden olduğu pürülan vajinal akıntı ön planda olabilmektedir (41).

Özellikle postmenopozal kanama izlenen hastaların %5-10'unda endometrial kanser ile karşılaşılabilir. Asemptomatik hastalarla ise çok az (< %5) karşılaşılır. Bazı hastalar tıbbi yardım başvurusunu geciktirdiğinde, abdominal distansiyon ve ağrı gibi pelvik bası semptomlarıyla ileri evrede ve geç dönemde başvurabilmektedir (41,42).

Fizik muayene ile nadir olarak endometrial kanser tanısı konulabilmektedir. Jinekolojik bimanuel muayene ve rektovajinal muayene ile uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyal kitle varlığı, parametrium tutulumu ve cul-de-sac

nodüleritesi değerlendirilmelidir. Metastazın görülebileceği bölgeler, periferik lenf nodları ve meme dikkatle değerlendirilmelidir.

2.5 TARAMA VE TANI

Endometrium karsinomu için mortaliteyi azaltan, uygun maliyet- etkinlik sağlayan ideal bir tarama testi yoktur. Papanicolaou test (PAP test), endometrial sitolojik değerlendirme için yetersiz olmaktadır; endometrium karsinomlu hastaların %50-60'ını saptayabilmektedir. Endoservikal kanal aspirasyonu %70-85 etkilidir (43).

Diğer yöntemlerden pelvik transvajinal ultrason (TVUSG) muayenesi ve endometrial biyopsi oldukça pahalıdır. Pre-perimenopozal dönemdeki kadınların normal adet döngüleri dışında ve postmenopozal kadınların herhangi bir zamanda vajinal kanamaları veya lekelenmeleri olması durumunda hekime başvurmaları gerektiği anlatılarak farkındalık yaratılmalıdır.

Progestin içermeyen sadece ekzojen östrojen içeren ilaçlar alan postmenapozal kadınların, aile öyküsünde Lynch II sendromu olan kadınların ve anovulatuvar siklusları olan premenopozal kadınların (PCOS gibi) endometrium kanseri açısından taranması önerilmektedir (44).

Tarama için transvajinal ultrason kullanılmaktadır. Endometrial kalınlık 5 mm ve üzerindeyse ileri inceleme önerilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için üst sınırın 3 mm olarak alınması önerilmektedir (45).

Endometrial patolojinin tanımlanmasında kullanılan ilk seçenek tanı yöntemi endometrial aspirasyon biyopsisidir. Pipelle yapılan aspirasyon biyopsisi, dilatasyon ve küretaj (D&C) yöntemi ve histerektomi ile karşılaştırıldığında tanısal doğruluğunun yaklaşık %90-98 olduğu belirtilmiştir (22). Endometrial biyopsi sonucunda yetersiz materyal gelmesi durumunda endometrium kalınlığı 4 mm ve altındaysa ek işlem gerekli değildir. Ancak semptomların devamı, yoğun kanama olması halinde ve endometrial kalınlığın 4 mm üzerinde olması durumunda anestezi altında fraksiyone küretaj önerilmelidir (41).

2.6 YAYILIM PATERNİ

Endometrium kanseri komşu organlara direkt invazyon, serbest hücrelerin transtubal geçişi, lenfatik ve hematojen yollarla yayılmaktadır. En sık yayılım yolu direkt invazyondur; vajina, serviks, parametrium ve adnekslere yayılım bu yolla olmaktadır. Erken evre endometrium kanseri vakalarında batın yıkama sıvısı sitolojisinin pozitifliği ve yaygın batın içi metastazlar bulunabilmesi, fallop tüplerinden retrograd akım ile peritoneal sahaya yayılım olabileceğini göstermektedir. Lenfatik yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır ve pozitif pelvik lenf nodu yokluğunda pozitif paraaortik lenf nodu saptanması nadir olmakla birlikte bazı hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodlarında mikroskopik metastaz saptanması, bu yayılımın eş zamanlı olabileceğini göstermektedir. Hematojen yayılım genellikle ileri evrede görülmekteyken en sık tutulan uzak bölge akciğerdir; bununla birlikte karaciğer, kemik ve beyin metastazları da görülebilmektedir (44).

2.7 EVRELEME

2.7.1 Klinik Evreleme

Özellikle yüksek dereceli tümörler için, hastalığın boyutunu olduğundan az tahmin edebileceğinden dolayı klinik evreleme tercih edilmemektedir. Medikal olarak stabil olmayan hastalarda ve ileri derecede yayılım nedeniyle cerrahi yapılamayacak hastalarda yapılmaktadır. Bu hastalar, radyoterapiye (RT) veya hormon tedavisine yönlendirilebilir (46).

2.7.2 Cerrahi Evreleme

Endometrium kanserinde kabul edilen cerrahi olarak evrelendirilmez. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun 2009 yılında düzenlediği 2018 yılında revize edilmiş olan sisteme göre de evreleme ortak bir dil ile tanımlanmaktadır (47). Endometrium kanseri tanısı alan kadınlarda cerrahi evreleme histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve gereği halinde lenfadenektomi ve omentektomi işleminin yapılması olarak ifade edilebilir (48). Peritoneal sitoloji artık cerrahi evrelemeden çıkartılmıştır fakat malign peritoneal sitoloji negatif prognostik faktör olduğundan alınması önerilmektedir (49).

Tablo 2.3: FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evreleme Sistemi

Evre	Özellik
I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometrial invazyon yok veya %50'den az
IB	% 50 veya daha fazla myometrial invazyon
II	Servikal stromal tutulum*
III	Lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut**
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın para-aortik lenf nodu tutulumu
IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz (İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu da dahil)

Tüm evreler, bütün tümöral gradeler (1, 2, 3) için geçerlidir. * Sadece endoservikal bez tutulumu evre I olarak değerlendirilmelidir. ** Sitoloji pozitifliği evreyi değiştirmez, ayrı olarak belirtilmelidir.

2.8 PRİMER TEDAVİ

Endometrium kanserinde evreleme cerrahisi primer tedavi yöntemidir. Genel olarak midline kesi ile eksploratif laparotomi sıklıkla seçilmektedir (50). Öte yandan, günümüzde birçok hasta erken evrede tanı almaktadır. Erken evre hastalarda, cerrah hastanın uygunluğuna göre operasyon seçiminde daha minimal invaziv yöntemler L/S (laparoskopi) ve robotik cerrahi tercih edebilmektedir. Batın içi eksplorasyon sağlandığında sitoloji çalışılması için batın sıvı örnekleme alınmaktadır. Peritoneal sitoloji FIGO evrelemede prosedürden çıkarılmış olsa da peritoneal kavitede kanser hücrelerinin sitolojide tespit edilmesi prognozunu değerlendirmesine katkı sağlamaktadır (50). Daha sonra hastalara ekstrasfasiyal histerektomi (tip I histerektomi) ve bilateral salpingooferektomi ya da servikal tutulum var ise negatif cerrahi sınır için radikal histerektomi (tip II histerektomi) işlemi yapılabilmektedir. Çıkarılan histerektomi materyali operasyon esnasında frozen incelemeye

gönderilerek tümör büyüklüğü, myometrial invazyon derinliği ve servikal yayılım açısından değerlendirilebilir bu şekilde lenfadenektomi açısından cerraha yönlendirici olabilmektedir. Eksplozasyonda şüpheli olan pelvik – paraaortik lenf nodları disseke edilmektedir. Ayrıca, omentektomi işlemi de uygulanabilmektedir (2,44).

Tablo 2.4: Endometrium Kanseri Cerrahisinde Selektif Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu Endikasyonları (51)

Endometrium kanserinde selektif pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu endikasyonları
Tümör histolojik tipi (berrak hücreli, seröz, skuamöz ya da grade 3 endometrioid)
Myometrial invazyonun 1/2'yi aşması
İstmik ve servikal uzanım
2 cm'den büyük tümör çapı
Ekstrauterin yayılım

Endometrium kanserinde cerrahinin amacı primer tümörü çıkarmak ve prognostik faktörleri belirleyerek adjuvan tedavi gereksinimini saptamaktır.

2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

FIGO sınıflamasında, myometrial invazyon, servikal tutulum ve lenf nodu tutulumu gibi faktörler göz önünde bulundurulmuştur (48). Fakat yapılan klinik çalışmalarda prognozu belirleyen başka faktörler de tespit edilmiş ve nüks açısından risk grupları oluşturulmuştur. Adjuvan tedavinin belirli bir risk seviyesi üzerindeki hastalara verilmesinin nedeni belirgin yan etkileri olmasının yanı sıra orta derecede etkili olmasıdır. Kötü prognozu gösteren prognostik faktörler birçok hastayı yüksek riskli gruba dahil ederek, olgunun adjuvan tedaviyle prognozunun iyileştirilmesi amaçlanır. Burada amaç, iyi prognozu belirleyen prognostik faktörlerin de ortaya konulmasıyla spesifitenin artırılması ve gereksiz adjuvan tedaviden kaçınmak olmalıdır.

Endometrium Kanseri Kötü Prognostik Faktörler (2,44)

- İleri yaş
- Histolojik grade artışı
- Histolojik tip farklılığı (non-endometrioid tip)

- Myometrial invazyon varlığı
- İleri cerrahi evre
- Lenfovasküler alan invazyonunun varlığı
- Peritoneal sitolojide kanser hücresi varlığı
- Artmış tümör boyutu
- Hormon (östrojen/progesteron) reseptörlerinin yüksek tümör ekspresyonu
- DNA anöploidi

2.10 ADJUVAN TEDAVİ

Postoperatif dönemde nüksü önlemek ve sağ kalımı arttırmak için cerrahi ve patolojik evrelemenin yanı sıra diğer prognostik faktörler de göz önüne alınarak Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından risk faktörlerine göre düşük riskli, orta riskli, orta yüksek riskli, yüksek riskli olmak üzere yeni gruplara ayrılmıştır (52).

Düşük Risk Grubu

- Histolojik grade 1- 2,
- Endometriuma sınırlı veya myometrium $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış ve lenfovasküler alan invazyonu olmayan,
- Yüksek riskli histolojik tipi olmayan (seröz, berrak hücreli veya karsinosarkom olmayan)

Düşük -Orta Risk Grubu

- Histolojik grade 1-2 ve myometrium $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış (evre IB) ya da gizli servikal stromal invazyon (evre II), veya
- Histolojik grade 3 kanser ve myometrium $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış

Yüksek- Orta Risk Grubu (Jinekolojik Onkoloji Grubu- GOG Kriterleri)

Yaşa ve aşağıdaki patolojik kriterlere bağlı olarak belirlenmektedir.

- Derin myometrial invazyon varlığı,

- Histolojik grade 2-3,
- Lenfovasküler invazyon varlığı

70 yaş ve üzerinde yukarıdaki risk faktörlerinden 1 risk faktörü olması,

- 50-69 yaş aralığında 2 risk faktörünün olması,
- 50 yaş altında 3 risk faktörünün de olması yüksek-orta risk grubunda değerlendirilir.

Yüksek Risk Grubu

- Herhangi bir evredeki seröz, berrak hücreli adenokarsinom,
- Grade 3 derin invazyon gösteren endometrioid karsinom (POLE-mutasyonu gösteren grade 3 endometrioid karsinom hariç),
- Herhangi bir histolojideki patolojik evre III/IV hastalık.

Düşük riskli hastalar, cerrahi ile yüksek kür ve düşük nüks oranına sahiptir. Bu yüzden, bu hastalara adjuvan tedavi planlanmamaktadır. Orta riskli hasta grubunda, cerrahi kür başarısı düşük olan kişiler olduğu için adjuvan tedaviden yarar sağlanabilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise yüksek nüks ve düşük sağ kalım oranları nedeniyle hasta adjuvan tedaviye yönlendirilmektedir (52,53).

2.10.1 Radyoterapi

Postoperatif dönemde radyoterapi uygulanması için risk gruplarına göre görüşler bildirilmiştir. Düşük riskli hastalarda, morbidite ve sağ kalıma anlamlı etkide bulunmadığı için adjuvan radyoterapi yapılması önerilmemektedir. Vajinal brakiterapi lokal rekürrens kontrolü açısından eksternal radyoterapi ile aynı etkinlikte olup vajinal brakiterapide daha az yan etki izlenmiştir. Bu yüzden, erken evre orta riskli hastalara vajinal brakiterapi uygulanması önerilmektedir (54). Erken evre yüksek riskli (grade 3, evre IB) veya lokal ileri evre hastalık bulunan olgularda ise eksternal beam radyoterapi (EBRT) + vajinal brakiterapi geçerli tedavi olmaktadır.

2.10.2 Kemoterapi

Erken evre yüksek riskli olgularda adjuvan radyoterapiye ek olarak adjuvan kemoterapinin uygulanması ile ilgili PORTEC 3 klinik çalışmasında

araştırılmaktadır (55). Bu hastalarda radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi (KRT) kullanılması 5 yıllık rekürrensiz sağkalımı, tek başına radyoterapi kullanılmasına göre arttırdığı saptanmıştır (55). Kombine tedavinin yüksek riskli EK'de ölüm ve rekürrens riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (53). Endometrium kanserinde günümüzde en çok kullanılan kemoterapötik ajanlarsa; karboplatin, paklitaksel, doksorubisin, sisplatindir (56,57).

2.11 REKÜRREN ENDOMETRİUM KANSERİ

Erken evre endometrium kanseri nedeni ile cerrahi geçirmiş hastaların yaklaşık %25'inde nüks izlenmektedir. Nükslerin yarısı ilk iki yılda gelişmektedir. Ayrıca, nükslerin dağılım paterni önceden alınan tedavi (cerrahi veya cerrahi + adjuvan RT) ile bağlantılıdır (58). En sık rekürrens vajinal cuff bölgesinde izlenmektedir (59). Pelvis dışı yayılım en sık akciğer ve abdominal bölge organlarına olmaktadır. Tedavi açısından bakıldığında pelvik nüksü veya tek bölgede metastazı olan vakalarda cerrahi veya lokal RT planlanabilmektedir (60). Östrojen ve progesteron reseptörü, rekürren olguların üçte birinde mevcuttur (61,62). Bu yüzden nüks olgular megesterol asetat, medroksiprogesteron asetat ve tamoksifen gibi hormonal etkili ilaçlara yanıt verebilmektedir (63). Pelvis dışı uzak bölge metastazı olan olgularda ise tedavide en uygun seçenek olarak kemoterapi önerilebilmektedir (64).

2.12 KONSERVATİF TEDAVİ

40 yaş altında nullipar ve fertilité isteği olan endometriuma sınırlı grade 1 endometrium kanseri tanısı doğrulanan olgularda uygun koşullar sağlandığında konservatif yaklaşım uygulanabilmektedir. Hastalarda myometrial invazyonun yokluğu ve ekstrauterin yayılımının olmadığı tespit edildikten sonra tedaviye başlanmalı ve hasta tedavinin riskleri açısından bilgilendirilmelidir. Evreleme klinik olarak yapıldığı için ileri bir hastalık ihtimali ve eşlik eden over malignitelerinin dışlanamayacağı unutulmamalıdır. Tedavi ajanı olarak medroksiprogesteron asetat 300- 600 mg/gün dozunda veya megesterol asetat 160 mg/gün dozunda

kullanılmaktadır (65). Bu olgularda intrauterin progestin içeren ilaçlar, GnRH analogları da kullanılabilir (63,65).

2.13 TAKİP

Endometrium kanserinde kür sağlanmış hastalar ilk iki yıl 3 ayda bir sonrasında 2-5 yıl 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda 1 spekulum ve bimanuel pelvik muayene olacak şekilde semptomlar ve fizik muayene gözden geçirilerek takip edilmesi önerilmektedir (66). Lynch sendromu aile öyküsü olan hastalara genetik danışmanlık verilmesi önerilir (16). Adjuvan RT almamış hastalarda vajen cuffından alınan smear değerlendirilmektedir. Hastalara yıllık akciğer grafisi önerilmektedir. Ayrıca nüks olgularda Ca 125 seviyesi yüksekliği ile karşılaşıldığı için takibi değerlidir (67).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde histerektomi ve/veya evreleme cerrahisi yapılmış olan, evre 1A- 4B endometrium kanseri tanılı 304 olgu dahil edildi. Hasta bilgilerine retrospektif olarak, hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Hastaların patoloji sonuçlarından histolojik tip, evre, grade, lenfovasküler alan invazyonu (lvai) (lenfatik invazyon, vasküler invazyon), tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenf nodu değerlendirmesi (pelvik, paraaortik), batın sıvı sitolojisi verileri analiz edildi. Evreleme 2009 FIGO kriterlerine göre yapıldı. Uterin sarkom tanısı olanlar, çift primerli tümörü olanlar ve patolojisinde lenfovasküler alan invazyonu (lvai) raporlanmamış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Lvai; tümörle beraber çevre sağlam dokuyu içeren kesitlerde lenfatik ve vasküler damar duvarına tutunmuş tümöral hücre veya hücre grupları olarak tanımlandı. Lenfovasküler alan invazyonunun belirlenmesinde materyalden alınan preparatlar/parçalar parafin bloklara aktarıldı, bu bloklardan kesitler alınarak lamlara aktarıldı ve hematoksilin eozin (h&e) ile boyandı. LVAİ varlığı ilk olarak tümörle beraber çevre sağlam dokuyu içeren kesitlerde h&e (Leica biosystems) ile boyalı slaytlarda incelendi. Ardından lvsı açısından şüpheli slaytların bloklarından yeni kesitler alınarak immünohistokimyasal olarak Leica Bond max cihazında boyandı. bu immünohistokimyasal incelemelerde lenfatik yapıların belirlenmesi için podoplanin (D2-40, cell marque) ve vasküler yapıların belirlenmesi için

CD34 (QEnd/10, Leica biosystems) CD31 (1A10, Leica biosystems) ve Faktör 8 (Von willebrand factor, 36B11, Leica biosystems) gibi immünohistokimyasal belirteçler kullanıldı.

Patoloji sonucu Evre 1 Endometrioid tip endometrium kanseri tanısı konulan hastalara, primer cerrahide total abdominal histerektomi (TAH) + bilateral salpingooferektomi (BSO) ± batın sıvı örnekleme ± pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi uygulandı. Frozen sonucuna göre mevcut kriterlerden en az biri olması halinde evrelendirme cerrahisi yapıldı:

1. tümör tipi non-endometrioid kanser
2. tümör grade ≥ 2
3. myometrial invazyon derinliği $\geq \frac{1}{2}$
4. tümör boyutu $> 2\text{cm}$
5. servikal invazyon

Evrelendirme cerrahisi standart olarak TAH + BSO + bilateral pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonu + omental örnekleme + batın sıvı örnekleme şeklindedir. Peritoneal sitoloji, Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirilmedi (Evre 1a/1b, grade 1). Tüm vakalar postoperatif nihai patoloji sonucuna göre multidisipliner tümör konseyinde (kadın doğum, medikal onkoloji, patoloji, radyoloji) adjuvan tedavi endikasyonları (kemoterapi, radyoterapi, her ikisi birden) belirlenerek ilgili birimlere yönlendirildi.

3.1 VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD), sağlamayanlar medyan (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından

dolayı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,02$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmış, daha sonra sağ kalımı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon çözümlemesi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



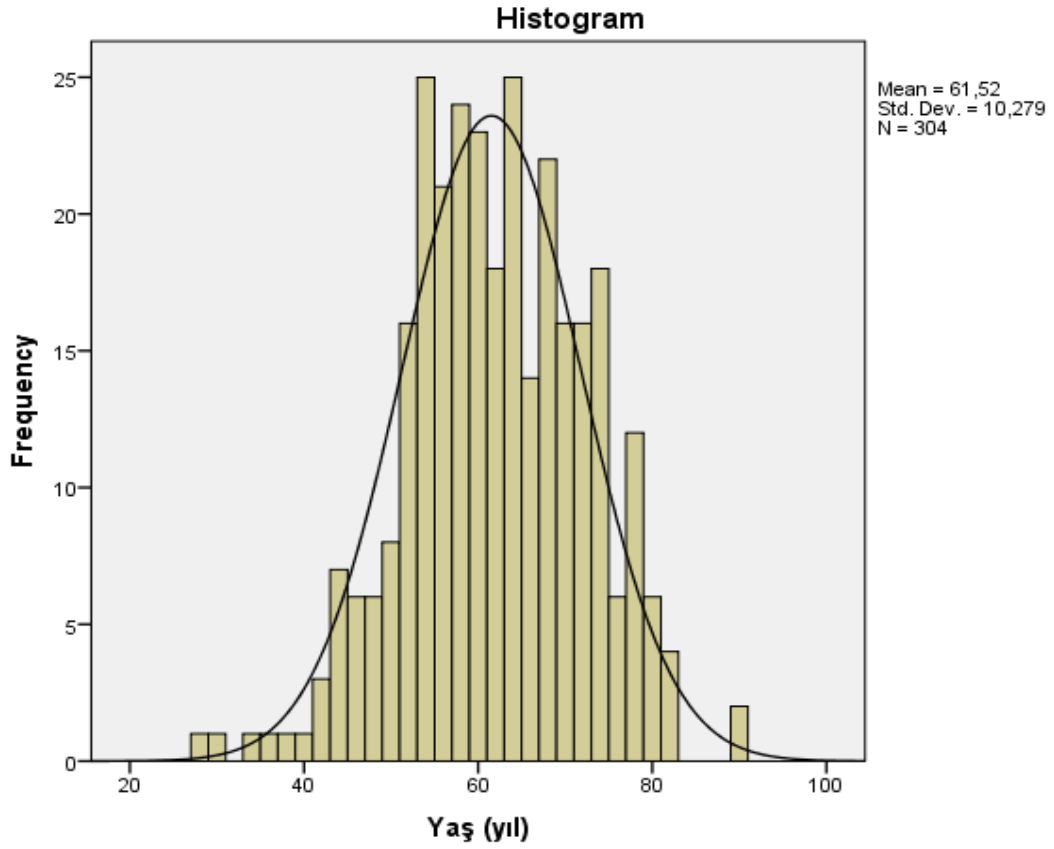
BULGULAR

Çalışmaya, 1 Ocak 2016 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Göztepe Prof.Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde histerektomi ve/veya evreleme cerrahisi yapılmış olan, evre 1A- 4B endometrium kanseri tanılı 304 olgu dahil edildi. Olguların yıllara göre dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Genel Özellikler

Değişken (n:304)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Yıl		
2016	29	9,5
2017	65	21,4
2018	79	26,0
2019	74	24,3
2020	57	18,8
Toplam	304	100

Bu kişilerin genel yaş ortalamaları $61,52 \pm 10,27$ yıl olarak hesaplanmıştır. Yaşı en küçük olan hasta 28, en büyük olan hasta 90 yaşındadır. Hastaların yaş dağılım histogramları Şekil 4.1 ile gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hastaların Yaş Dağılım Histogramı

Histolojik özelliklerin analizi Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Histolojik Özellikler

Histolojik özellikler (n:304)	n	%
Endometrioid	257	84,5
Seröz	17	5,6
Dediferansiye endometrioid	12	3,9
Berrak hücreli	8	2,6
Miks	4	1,3
Undiferansiye endometrioid	3	1,0
Müsinöz	2	0,7
Seröz papiller	1	0,3

Analiz edildiğinde en yaygın histolojik tip %84,5 (n=257) ile endometrioid tip karsinom iken non-endometrioid histolojik tipler %15,5 (n=47) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.2).

Hastaların cerrahi evrelerinin dağılımı Tablo 4.3'te belirtildi.

Tablo 4.3: Evre

Evre (n:304)	n	%
1a	181	59,5
1b	56	18,4
2	23	7,6
3a	5	1,6
3c	4	1,3
3c1	12	3,9
3c2	10	3,3
4a	2	0,7
4b	11	3,6

Analiz edildiğinde beklenildiği üzere çoğunluğun %59,5 evre 1a olduğu izlendi.

Hastaların FİGO Grade'lerine göre dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: FİGO Grade

Grade (n:304)	n	%
1	110	36,2
2	128	42,1
3	66	21,7

Non-endometrioid histolojik tip tümörlerde high grade olarak raporlanan hastalar grade 3 olarak alınmıştır. Analiz edildiğinde 128 hastanın FİGO grade 2 %42,1 ile en fazla olduğu izlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5'te olguların invazyon alanlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.5: İnvazyon Özellikleri

Değişkenler (n:304)	n	%
Myometrial invazyon		
<i>Yok</i>	27	8,9
<i><1/2</i>	155	51,0
<i>≥1/2</i>	122	40,1
Lenfatik invazyon		
<i>Yok</i>	268	88,2
<i>Var</i>	36	11,8
Vasküler invazyon		
<i>Yok</i>	274	90,1
<i>Var</i>	30	9,9
Lenfovasküler alan invazyonu		
<i>Yok</i>	254	83,6
<i>Var</i>	50	16,4

Myometrial invazyonu olmayan 27 hasta (%8,9) bulunmakta iken 122 hastada (%40,1) ise $\geq 1/2$ myometrial invazyon gözlenmiştir. Lenfatik invazyon görülen 36 (%11,8), vasküler invazyon görülen 30 (%9,9) ve lenfovasküler alan invazyonu (lenfatik ya da vasküler ya da her ikisinin birlikte görüldüğü durum) görülen 50 (%16,4) hasta bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Hastaların lenf nodu metastaz durumu, servikal tutulum ve batın sıvı sitolojisi Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Metastaz ve Sitoloji Özellikleri

Değişkenler (n:304)	n	%
Lenf nodu metastazı		
<i>Lenfadenektomi uygulanmayan*</i>	121	39,8
<i>Yok</i>	153	50,3
<i>Var</i>	30	9,9
Metastatik lenf nodu yeri		
<i>Lenfadenektomi uygulanmayan*</i>	121	39,8
<i>Yok</i>	153	50,3
<i>Sadece pelvik bölge</i>	17	5,6
<i>Sadece paraaortik bölge</i>	5	1,6
<i>Her iki bölge</i>	8	2,6
Servikal tutulum		
<i>Yok</i>	254	83,6
<i>Yüzeyel invazyon</i>	7	2,3
<i>Stromal invazyon</i>	43	14,1
Sitoloji		
<i>Değerlendirilmeyen**</i>	160	52,6
<i>Benign</i>	138	45,4
<i>Malign</i>	6	2,0

*Frozen sonucu; Tümör çapı <2cm olan, servikal tutulum olmayan, grade<2 olan, myometrial invazyon <1/2 olan endometrioid karsinom vakalarına lenfadenektomi uygulanmadı.

** Peritoneal sitoloji Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirmeye alınmadı (Evre 1a/1b, grade1).

183 hastada lenfadenektomi prosedürü uygulanmıştır ve 30 hastada (%9,9) lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Bu 30 metastazın 17'si sadece pelvik bölgede, 5'i sadece paraaortik bölgede, 8'i ise her iki bölgede yer almaktadır. Servikal tutulum 50 hastada gözlenmiştir ve bunların 43'ü stromal invazyon şeklindedir. Batın yıkama sitolojisi alınan hastaların 6'sı (%1,9) malign saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tümör çapı, çıkarılan pelvik ve paraaortik lenf nodu sayıları Tablo 4.7 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Tümör Çapı ve Çıkarılan Lenf Nodu Sayıları

Değişken (n:304)	Ort±sd	Ortanca (min-maks)
Tümör çapı (mm)	37,15±22,35	35 (1-130)
Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı	13,49±14,71	10 (0-60)
Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı	3,99±8,34	0 (0-74)

Ortalama tümör çapı 37,15±22,35 mm olarak hesaplanmıştır. En küçük tümör 1, en büyük tümör 130 mm'dir. Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ortalama 13,49±14,71, paraaortik lenf nodu sayısı ortalama 3,99±8,34 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.7).

Hastaların sağ kalım durumları ve takip süreleri Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Sağkalım Durumu, Nüks Varlığı, Nüks ve Takip Süreleri

Değişkenler (n:304)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Sağkalım		
<i>Sağ</i>	277	91,1
<i>Exitus</i>	27	8,9
Nüks		
<i>Yok</i>	282	92,8
<i>Var</i>	22	7,2
Nüks süresi (ay) (n:22)	15,73±11,47	15 (1-45)
Takip süresi (ay)	35,24±15,29	35 (1-69)

304 hastanın 277'si (%91,1) sağ iken 27'si (%8,9) exitus olmuştur. Nüks görülen hasta sayısı 22'dir (%7,2) ve bu 22 hastadaki nüks görülme süresi ortalama 15,73±11,47 ay olarak hesaplanmıştır. Hastalar 1 ila 69 ay arasında takip edilmişlerdir, ortalama takip süresi 35,24±15,29 ay olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.8).

Hastalardaki lenfatik invazyon varlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.9 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Lenfatik Alan İnvazyon Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişken (n:304)	Lenfatik alan invazyonu		p
	Yok (n:268)	Var (n:36)	
Yaş (yıl)	61,57±10,40	61,14±9,42	0,813
Histolojik özellikler			
Endometrioid	236(91,8)	21(8,2)	<0,001
Non-endometrioid	32(68,1)	15(31,9)	
Evre			
1 ^a	224(94,5)	13(5,5)	<0,001
2 ^{a,b}	20(87,0)	3(13,0)	
3 ^c	15(48,4)	16(51,6)	
4 ^{b,c}	9(69,2)	4(30,8)	
Grade			
1 ^a	107(97,3)	3(2,7)	<0,001
2 ^a	115(89,8)	13(10,2)	
3 ^b	46(69,7)	20(30,3)	
Lenf nodu metastazı			
Lenfadenektomi uygulanmayan ^a	116(95,9)	5(4,1)	<0,001
Yok ^a	138(90,2)	15(9,8)	
Var ^b	14(46,7)	16(53,3)	
Metastatik lenf nodu yeri			
Lenfadenektomi uygulanmayan ^a	116(95,9)	5(4,1)	<0,001
Yok ^a	138(90,2)	15(9,8)	
Sadece pelvik bölge ^b	9(52,9)	8(47,1)	
Sadece paraaortik bölge ^{a,b}	4(80,0)	1(20,0)	
Her iki bölge ^b	1(12,5)	7(87,5)	
Servikal tutulum			
Yok ^a	231(90,9)	23(9,1)	0,002
Yüzeyel invazyon ^{a,b}	6(85,7)	1(14,3)	
Stromal invazyon ^b	31(72,1)	12(27,9)	
Sitoloji			
Değerlendirilmeyen**	145(90,6)	15(9,4)	0,130
Benign	119(86,2)	19(13,8)	
Malign	4(66,7)	2(33,3)	
Tümör çapı (mm)	32(1-125)	45(12-130)	<0,001
Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı	8(0-60)	21(0-54)	<0,001
Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı	0(0-42)	5(0-74)	<0,001
Takip süresi (ay)	35(1-69)	35(2-60)	0,579
Nüks			
Yok	251(89,0)	31(11,0)	0,194
Var	17(77,3)	5(22,7)	
Sağ kalım			
Sağ	251(90,6)	26(9,4)	<0,001
Exitus	17(63,0)	10(37,0)	

Bulgular ort±sd, medyan (min-maks) veya n (%sattır) ile verilmiştir. Student t testi, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton Exact test. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

** Peritoneal sitoloji Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirmeye alınmadı (Evre 1a/1b, grade1).

Endometrioid tümörlerin %8,2'sinde lenfatik invazyon görülürken bu oran non-endometrioid tümörlerde %31,9 ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfatik invazyon görülme oranı evre 1'de %5,5, evre 2'de %13,0, evre 3'te %51,6, evre 4'te %30,8'dir. Evrelere göre lenfatik invazyon görülme oranları istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre lenfatik invazyon görülme oranlarının evre 1'de evre 3 ve 4'e göre anlamlı olarak daha düşük, evre 3'te ise evre 1 ve 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Grade özelliklerine göre yapılan analizde de anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Grade 3'te lenfatik alan invazyonu görülme oranımız %30,3 bulundu, grade 1 (%2,7) ve grade 2'ye (%10,2) oranla daha fazla olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Lenf nodu metastazı olan 30 hastamızın 16'sında (%53,3) lenfatik alan invazyonu görüldü, lenf nodu metastazı olmayanlarda bu oran 15 (%9,8) idi ve lenfadenektomi uygulanmayan* 5 hastada bu oran (%4,1) idi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) Sonuç olarak lenfatik alan invazyonu varlığında lenf nodu metastazı görülme oranı serimizde %53,3 idi. Metastatik lenf nodlarının yerleri incelendiğinde sadece pelvik bölgede metastaz olanlarda lenfatik alan invazyonu görülme oranı %47,1 iken pelvik ve paraaortik bölgelerde birlikte metastaz olanlarda lenfatik alan invazyonu görülme oranı %87,5 olarak hesaplanmıştır ve bu oranlar metastatik lenf nodu olmayan ve lenfadenektomi uygulanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Servikal stromal tutulum olan hastalarda lenfatik alan invazyonu oranımız %27,9 iken servikal tutulum olmayan hastalarda lenfatik alan invazyon oranımız %9,1'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Tümör çapı ortanca değeri lenfatik alan invazyonu olan hastalarda 45 (12-130) mm iken lenfatik alan invazyonu olmayan hastalarda 32 (1-125) mm olarak saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ortanca değeri lenfatik alan invazyonu olan hastalarda 21 (0-54) iken, lenfatik alan invazyonu olmayan hastalarda 8 (0-60)'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı ortanca değeri lenfatik alan invazyonu olan hastalarda 5 (0-74) iken, lenfatik alan invazyonu olmayan hastalarda 0 (0-42)'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Lenfatik alan invazyonu varlığı ile sağ kalım oranları karşılaştırıldığında, sağ kalan hastaların %9,4'ünde lenfatik alan invazyonu mevcut iken, exitus olan hastaların %37,0'sinde lenfatik invazyon olduğu tespit edilmiştir. Exitus olan hastalarda lenfatik alan invazyonu görülme oranımız anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfatik alan invazyonu varlığı ile; yaş ($p=0,813$), batın yıkama sıvısı pozitifliği ($p=0,130$), nüks varlığı ($p=0,194$) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Hastalardaki vasküler invazyon varlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.10 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Vasküler Alan İnvazyonu Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişken (n:304)	Vasküler alan invazyonu		p
	Yok (n:274)	Var (n:30)	
Yaş (yıl)	61,30±10,45	63,57±8,40	0,251
Histolojik özellikler			
Endometrioid	241(93,8)	16(6,2)	<0,001
Non-endometrioid	33(70,2)	14(29,8)	
Evre			
1 ^a	230(97,0)	7(3,0)	<0,001
2 ^b	18(78,3)	5(21,7)	
3 ^b	19(61,3)	12(38,7)	
4 ^b	7(53,8)	6(46,2)	
Grade			
1 ^a	108(98,2)	2(1,8)	<0,001
2 ^a	121(94,5)	7(5,5)	
3 ^b	45(68,2)	21(31,8)	
Lenf nodu metastazı			
Lenfadenektomi uygulanmayan ^a	115(95,0)	6(5,0)	<0,001
Yok ^a	140(91,5)	13(8,5)	
Var ^b	19(63,3)	11(36,7)	
Metastatik lenf nodu yeri			
Lenfadenektomi uygulanmayan ^a	115(95,0)	6(5,0)	<0,001
Yok ^{a,b}	140(91,5)	13(8,5)	
Sadece pelvik bölge ^{a,b,c}	14(82,4)	3(17,6)	
Sadece paraaortik bölge ^{b,c}	3(60,0)	2(40,0)	
Her iki bölge ^c	2(25,0)	6(75,0)	
Servikal tutulum			
Yok ^a	241(94,9)	13(5,1)	<0,001
Yüzeyel invazyon ^b	5(71,4)	2(28,6)	
Stromal invazyon ^b	28(65,1)	15(34,9)	
Sitoloji			
Değerlendirilmeyen ^{**}	146(91,2)	14(8,8)	0,489
Benign	123(89,1)	15(10,9)	
Malign	5(83,3)	1(16,7)	
Tümör çapı (mm)	32(1-125)	57,5(25-130)	<0,001
Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı	9(0-60)	16(0-54)	0,104
Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı	0(0-42)	3(0-74)	0,001
Takip süresi (ay)	35,5(1-69)	25(1-60)	0,017
Nüks			
Yok	257(91,1)	25(8,9)	0,084
Var	17(77,3)	5(22,7)	
Sağ kalım			
Sağ	258(93,1)	19(6,9)	<0,001
Exitus	16(59,3)	11(40,7)	

Bulgular ort±sd, medyan (min-maks) veya n (%sattır) ile verilmiştir. Student t testi, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton Exact test. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

^{**} Peritoneal sitoloji, Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirmeye alınmadı (Evre 1a/1b, grade1).

Endometrioid tümörlerin %6,2'sinde vasküler alan invazyonu görülürken non-endometrioid tümörlerde bu oran %29,8 ile anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Vasküler alan invazyonu görülme oranı evre 1'de %3,0, evre 2'de %21,7, evre 3'te %38,7 ve evre 4'te %46,2'dir. Evrelere göre vasküler alan invazyonu görülme oranları istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre vasküler alan invazyonu görülme oranının evre 1'de diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Grade özelliklerine göre yapılan analizde; grade 3'te vasküler alan invazyonu görülme oranı (%31,8), grade 1 (%1,8) ve grade 2'ye (%5,5) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Lenf nodu metastazı olan hastalarda (%36,7), lenf nodu metastazı olmayan (%8,5) ve lenfadenektomi uygulanmayan (%5,0) hastalara göre vasküler alan invazyonu görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Metastatik lenf nodlarının yerleri incelendiğinde sadece paraaortik bölgede ve pelvik ve paraaortik bölgelerde birlikte metastaz olması durumunda vasküler alan invazyonu oranları, lenfadenektomi uygulanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Servikal stromal (%34,9) ve yüzeysel tutulumu (%28,6) olan hastalarda vasküler alan invazyonu görülme oranları servikal tutulum olmayan (%5,1) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Tümör çapı ortanca değeri vasküler alan invazyonu olan hastalarda 57,5(25-130) mm, vasküler alan invazyonu olmayan hastalarda 32(1-125) mm'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı ortanca değeri vasküler alan invazyonu olan hastalarda 3(0-74), vasküler alan invazyonu olmayan hastalarda 0(0-42)'dir; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Takip süresi ortanca değeri vasküler invazyon olan hastalarda 25(1-60) ay, vasküler invazyon olmayan hastalarda 35,5(1-69) aydır ($p=0,017$). Vasküler alan invazyonu olmayan hastalar daha uzun süre takip edilebilmiştir. Vasküler alan invazyon varlığı ile sağ kalım oranları karşılaştırıldığında; sağ kalan hastaların %6,9'unda vasküler alan invazyonu mevcut iken, exitus olan hastaların %40,7'sinde vasküler alan invazyonu olduğu tespit edilmiştir. Exitus olan hastalarda vasküler invazyon görülme oranı da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Vasküler alan invazyon varlığı ile yaş ($p=0,251$), batin yıkama sıvısı pozitifliği ($p=0,489$), çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ($p=0,104$) ve nüks varlığı ($p=0,084$) arasındaki

Bulgular

ilişki değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Hastalardaki lenfovasküler alan invazyon varlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.11 ile gösterilmiştir.



Tablo 4.11: Lenfovasküler Alan İnvazyon Varlığı ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişken (n:304)	Lenfovasküler alan invazyonu		p
	Yok (n:254)	Var (n:50)	
Yaş (yıl)	61,38±10,41	62,24±9,60	0,589
Histolojik özellikler			
<i>Endometrioid^a</i>	228(88,7)	29(11,3)	<0,001
<i>Dediferansiye endometrioid^b</i>	5(41,7)	7(58,3)	
<i>Undiferansiye endometrioid^b</i>	0(0,0)	3(100,0)	
<i>Seröz^b</i>	10(58,8)	7(41,2)	
<i>Berrak hücreli^{a,b}</i>	6(75,0)	2(25,0)	
<i>Müsinöz^{a,b}</i>	2(100,0)	0(0,0)	
<i>Seröz papiller^{a,b}</i>	0(0,0)	1(100,0)	
<i>Miks^{a,b}</i>	3(75,0)	1(25,0)	
Evre			
1 ^a	219(92,4)	18(7,6)	<0,001
2 ^b	16(69,6)	7(30,4)	
3 ^b	13(41,9)	18(58,1)	
4 ^b	6(46,2)	7(53,8)	
Grade			
1 ^a	105(95,5)	5(4,5)	<0,001
2 ^a	112(87,5)	16(12,5)	
3 ^b	37(56,1)	29(43,9)	
Lenf nodu metastazı			
<i>Lenfadenektomi uygulanmayan^a</i>	112(92,6)	9(7,4)	<0,001
<i>Yok^a</i>	130(85,0)	23(15,0)	
<i>Var^b</i>	12(40,0)	18(60,0)	
Metastatik lenf nodu yeri			
<i>Lenfadenektomi uygulanmayan^a</i>	112(92,6)	9(7,4)	<0,001
<i>Yok^a</i>	130(85,0)	23(15,0)	
<i>Sadece pelvik bölge^b</i>	8(47,1)	9(52,9)	
<i>Sadece paraaortik bölge^{a,b}</i>	3(60,0)	2(40,0)	
<i>Her iki bölge^b</i>	1(12,5)	7(87,5)	
Servikal tutulum			
<i>Yok^a</i>	226(89,0)	28(11,0)	<0,001
<i>Yüzeyel invazyon^{a,b}</i>	5(71,4)	2(28,6)	
<i>Stromal invazyon^b</i>	23(53,5)	20(46,5)	
Myometrial invazyon			
<i>Yok^a</i>	27(100,0)	0(0,0)	<0,001
<i><1/2^a</i>	148(95,5)	7(4,5)	
<i>≥1/2^b</i>	79(64,8)	43(35,2)	
Sitoloji			
<i>Değerlendirilmeyen**</i>	138(86,2)	22(13,8)	0,188
<i>Benign</i>	112(81,2)	26(18,8)	
<i>Malign</i>	4(66,7)	2(33,3)	
Tümör çapı (mm)	30(1-125)	46(12-130)	<0,001
Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı	8(0-60)	19,5(0-54)	0,002
Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı	0(0-42)	3,5(0-74)	<0,001
Takip süresi (ay)	35,5(1-69)	30,5(1-60)	0,029
Nüks			
<i>Yok</i>	239(84,8)	43(15,2)	0,085
<i>Var</i>	15(68,2)	7(31,8)	
Sağ kalım			
<i>Sağ</i>	241(87,0)	36(13,0)	<0,001
<i>Exitus</i>	13(48,1)	14(51,9)	

Bulgular ort±sd, medyan (min-maks) veya n (%sattır) ile verilmiştir. Student t testi, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton Exact test. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

** Peritoneal sitoloji Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirmeye alınmadı (Evre 1a/1b, grade1).

Endometrioid tümörlerin %11,3'ünde, dediferansiye endometrioid tümörlerin %58,3'ünde, undiferansiye endometrioid tümörlerin ve papiller seröz tümörlerin tamamında, seröz tümörlerin %41,2'sinde, berrak hücreli ve miks tümörlerin %25,0'inde lenfovasküler alan invazyonu gözlenmiş iken müsinöz tümörü olan 2 hastada lenfovasküler alan invazyonu gözlenmemiştir. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için ileri analizler yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre endometrioid tümörlerde lenfovasküler alan invazyon görülme oranı dediferansiye, undiferansiye endometrioid ve seröz tümörlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfovasküler alan invazyon görülme oranı evre 1'de %7,6, evre 2'de %30,4, evre 3'te %58,1, evre 4'te %53,8'dir. Evrelere göre lenfovasküler alan invazyon görülme oranları istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre lenfovasküler alan invazyonu görülme oranlarının evre 1'de diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Grade özelliklerine göre yapılan analizde de Grade 3'te lenfovasküler alan invazyonu görülme oranı (%43,9) grade 1 (%4,5) ve grade 2'ye (%12,5) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Lenf nodu metastazı olan hastalarda (%60,0) lenfovasküler alan invazyonu görülme oranı, lenf nodu metastazı olmayan (%15,0) ve bakılmayan (%7,4) hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Metastatik lenf nodlarının yerleri incelendiğinde sadece pelvik bölgede ve pelvik ve paraaortik bölgelerde birlikte metastaz olması durumunda lenfovasküler alan invazyonu görülme oranları, metastatik lenf nodu olmayan ve lenfadenektomi uygulanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Servikal stromal tutulumu olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu oranı %46,5 iken servikal tutulumu olmayan hastalarda bu oran %11,0'dir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ ve üzeri olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon olmayan ve $\frac{1}{2}$ 'den az olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Tümör çapı ortanca değeri lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda 46(12-130) mm iken lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalarda 30(1-125) mm'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ortanca değeri lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda 19,5(0-54) iken lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalarda

8(0-60)'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı ortanca değeri ise lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda 3,5(0-74), lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalarda 0(0-42)'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Takip süresi ise lenfovasküler alan invazyon olan hastalarda, lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,029$). Lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalar daha uzun süre takip edilebilmiştir. Lenfovasküler alan invazyonu varlığı ile sağ kalım oranları karşılaştırıldığında sağ kalan hastaların %13,0'ünde exitus olan hastaların %51,9'unda lenfovasküler alan invazyonu olduğu tespit edilmiştir. Exitus olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu görülme oranı da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfovasküler alan invazyonu varlığı ile yaş ($p=0,589$), batin yıkama sıvısı pozitifliği ($p=0,188$) ve nüks varlığı ($p=0,085$) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Lenfovasküler alan invazyonu varlığını etkileyen faktörler lojistik regresyon analiziyle incelenmiş ve bulgular Tablo 4.12 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Lenfovasküler Alan İnvazyon Varlığını Etkileyen Faktörler - Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Histolojik özellikler				
<i>Endometrioid</i>	Referans	-	Referans	-
<i>Non-endometrioid</i>	6,350(3,176-12,696)	<0,001	1,637(0,538-4,982)	0,386
Evre				
1	Referans	-	Referans	-
2	5,323(1,939-14,613)	0,001	0,625(0,095-4,122)	0,625
3	16,846(7,128-39,816)	<0,001	3,260(0,915-11,612)	0,068
4	14,194(4,311-46,734)	<0,001	1,700(0,316-9,158)	0,537
Grade				
1	Referans	-	Referans	-
2	3,000(1,062-8,478)	0,038	1,854(0,603-5,700)	0,281
3	16,459(5,933-45,662)	<0,001	4,886(1,385-17,233)	0,014
Servikal tutulum				
<i>Yok</i>	Referans	-	Referans	-
<i>Yüzeyel invazyon</i>	3,229(0,598-17,431)	0,173	0,625(0,042-9,236)	0,732
<i>Stromal invazyon</i>	7,019(3,429-14,368)	<0,001	3,027(0,744-12,319)	0,122
Tümör çapı (mm)	1,038(1,024-1,053)	<0,001	1,016(0,996-1,035)	0,116
Sağ kalım				
<i>Sağ</i>	Referans	-	Referans	-
<i>Exitus</i>	7,209(3,137-16,570)	<0,001	4,160(1,470-11,774)	0,007

Yapılan analiz sonuçlarına göre, non-endometrioid tümörlerde lenfovasküler alan invazyonu riski 6,35 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 6,350; %95 CI: (3,176-12,696); $p<0,001$). Tümörün evrelerine göre yapılan analizde ise lenfovasküler alan invazyonu riski evre 1 tümörlere göre, evre 2 tümörlerde 5,32 kat daha fazla iken evre 3 tümörlerde 16,84 kat ve evre 4 tümörlerde 14,19 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Lenfovasküler alan invazyonu riski grade 2 tümörlerde grade 1 tümörlere göre 3,00 kat, grade 3 tümörlerde ise grade 1 tümörlere göre 16,45 kat daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Servikal tutulum açısından incelendiğinde, yüzeyel invazyonu olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu olasılığı anlamlı olarak değişmez iken ($p=0,173$), servikal stromal invazyonu olan hastalarda 7,01 kat daha fazla görülmüştür (OR: 7,019; %95 CI: (3,429-14,368); $p<0,001$). Tümör çapındaki 1 birimlik artış ise lenfovasküler

alan invazyon olasılığını 1,03 kat artırmaktadır (OR: 1,038; %95 CI: (1,024-1,053); $p<0,001$). Sonuç olarak, sağ kalıma göre yapılan analizde lenfovasküler alan invazyonu exitus olan hastalarda sağ kalan hastalara göre 7,20 kat daha fazla görülmüştür (OR: 7,209; %95 CI: (3,137-16,570); $p<0,001$). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p<0,02$ çıkan parametreler çok değişkenli analize alınmıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda grade ve sağ kalım, lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili bulunmuştur. Lenfovasküler alan invazyonu grade 3 olan hastalarda grade 1 olanlara göre 4,88 kat (OR: 4,886; %95 CI: (1,385-17,233); $p=0,014$), exitus olan hastalarda sağ kalan hastalara göre 4,16 kat (OR: 4,160; %95 CI: (1,470-11,774); $p=0,007$) daha fazla görülmüştür (Tablo 4.12).

Hastaların sağ kalım durumları ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4.13 ile gösterilmiştir.

Tablo 4.13: Sağ Kalım ile Bağımsız Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişken (n:304)	Sağ kalım		p
	Sağ (n:277)	Exitus (n:27)	
Yaş (yıl)	61,11±10,32	65,70±8,94	0,026
Histolojik özellikler			
Endometrioid	238(92,6)	19(7,4)	0,064
Non-endometrioid	39(83,0)	8(17,0)	
Evre			
1 ^a	225(94,9)	12(5,1)	<0,001
2 ^b	18(78,3)	5(21,7)	
3 ^{a,b}	26(83,9)	5(16,1)	
4 ^b	8(61,5)	5(38,5)	
Grade			
1 ^a	106(96,4)	4(3,6)	<0,001
2 ^a	120(93,8)	8(6,2)	
3 ^b	51(77,3)	15(22,7)	
Lenf nodu metastazı			
Lenfadenektomi uygulanmayan	115(95,0)	6(5,0)	0,137
Yok	136(88,9)	17(11,1)	
Var	26(86,7)	4(13,3)	
Metastatik lenf nodu yeri			
Lenfadenektomi uygulanmayan ^a	115(95,0)	6(5,0)	0,036
Yok ^{a,b}	136(88,9)	17(11,1)	
Sadece pelvik bölge ^{a,b}	16(94,1)	1(5,9)	
Sadece paraaortik bölge ^{a,b}	5(100,0)	0(0,0)	
Her iki bölge ^b	5(62,5)	3(37,5)	
Servikal tutulum			
Yok ^a	236(92,9)	18(7,1)	0,027
Yüzeyel invazyon ^a	5(71,4)	2(28,6)	
Stromal invazyon ^a	36(83,7)	7(16,3)	
Sitoloji			
Değerlendirilmeyen**	146(91,2)	14(8,8)	0,795
Benign	126(91,3)	12(8,7)	
Malign	5(83,3)	1(16,7)	
Tümör çapı (mm)	33(1-130)	46(10-120)	<0,001
Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı	9(0-60)	25(0-57)	0,004
Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı	0(0-74)	5(0-35)	0,001
Takip süresi (ay)	36(10-69)	20(1-60)	<0,001
Nüks			
Yok	264(93,6)	18(6,4)	<0,001
Var	13(59,1)	9(40,9)	

Bulgular ort±sd, medyan (min-maks) veya n (%sattır) ile verilmiştir. Student t testi, Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton Exact test. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

** Peritoneal sitoloji, Evre 1 low grade tanılı bazı hastalarda patoloji tarafından değerlendirmeye alınmadı (Evre 1a/1b, grade1).

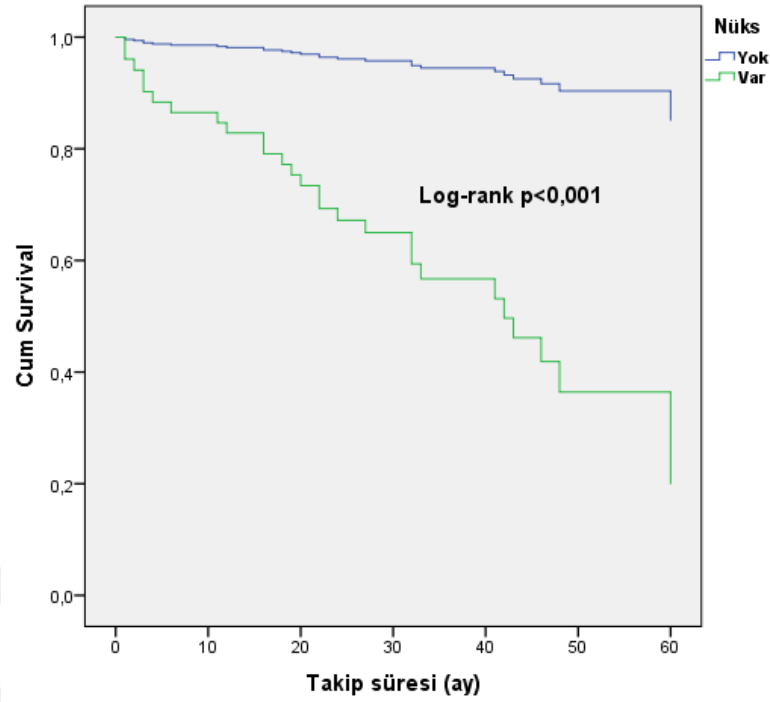
Exitus olma oranı evre 1'de %5,1, evre 2'de %21,7, evre 3'te %16,1, evre 4'te %38,5'tir. Evrelere göre exitus olma oranı istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (p<0,001). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre exitus olma oranlarının evre 1'de, evre 2 ve evre 4'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu anlaşılmıştır. Grade

özelliklerine göre yapılan analizde grade 3'te exitus olma oranı (%22,7) grade 1 (%3,6) ve grade 2'ye (%6,2) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Metastatik lenf nodlarının yerleri incelendiğinde pelvik ve paraaortik bölgelerde birlikte metastaz olanlarda exitus olma oranları, lenfadenektomi uygulanmayan* hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). Servikal stromal tutulum ile sağ kalım arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmiş ancak yapılan ileri analizlerde söz konusu ilişkinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Tümör çapı ortanca değeri exitus olan hastalarda 46(10-120) mm iken sağ kalan hastalarda 33(1-130) mm'dir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ortanca değeri exitus olan hastalarda 25(0-57) iken sağ kalan hastalarda 9(0-60)'dur, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Çıkarılan paraaortik lenf nodu sayısı ortanca değeri ise exitus olan hastalarda 5(0-35) iken sağ kalan hastalarda 0(0-74)'dır, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Hastalar nüks varlığına göre analiz edildiğinde nüks olan hastaların %40,9'unun, nüks olmayan hastaların ise %6,4'ünün exitus olduğu tespit edilmiştir. Nüks olan hastalarda exitus olma oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Tümörün histolojik tipi ($p=0,064$), lenf nodu metastazı varlığı ($p=0,137$) ve batin yıkama sıvısı pozitifliği ($p=0,795$) sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

Hastaların genel klinik özelliklerine göre sağ kalım analizleri Tablo 4.14'te verildi.

Tablo 4.14: Hastaların Genel Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizleri

	Ortalama sağ kalım (ay)	STD ERR	%95 GA Alt sınır	%95 GA Üst sınır	p
Genel sağkalım	63,16	1,08	61,03	65,29	-
Yaş (yıl)					
60 yıl ve altı	64,94	1,12	62,74	67,14	0,016
60 yıl üzeri	60,50	1,82	56,93	64,08	
Histolojik özellikler					
Endometrioid	64,38	1,01	62,39	66,37	0,020
Non-endometrioid	52,28	2,86	46,68	57,89	
Evre					
1	65,87	0,87	64,15	67,59	<0,001
2	53,42	4,91	43,78	63,05	
3	49,86	2,88	44,21	55,51	
4	42,99	7,73	27,83	58,14	
Grade					
1	65,79	1,07	63,69	67,90	<0,001
2	65,23	1,28	62,70	67,75	
3	48,50	2,77	43,05	53,94	
Lenfatik invazyon					
Yok	65,01	0,93	63,18	66,84	<0,001
Var	48,16	3,58	41,13	55,18	
Vasküler invazyon					
Yok	65,39	0,87	63,68	67,10	<0,001
Var	42,45	4,64	33,34	51,56	
Lenfovasküler invazyon					
Yok	65,80	0,86	64,12	67,49	<0,001
Var	46,74	3,24	40,39	53,10	
Tümör çapı (mm)					
35 mm ve altı	65,78	0,88	64,04	67,52	<0,001
35 mm üzeri	58,73	2,09	54,64	62,83	
Nüks					
Yok	64,68	0,99	62,73	66,64	<0,001
Var	32,80	3,76	25,41	40,19	



Şekil 4.2: Nüks Varlığına Göre Sağkalım-Kaplan-Meier, Log-rank Testi

Hastaların genel sağkalım süreleri 63,16 ay olarak hesaplanmıştır. Yaşı 60 ve altında olan hastaların sağkalım süreleri, 60 yaşın üzerindeki hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (64,94 ay ve 60,50 ay; $p=0,016$). Endometrioid tümörlerde sağ kalım süresi 64,38 ay iken, non-endometrioid tümörlerde bu süre 52,28 aydır ($p=0,020$). Sağkalım süreleri evre 1 için 65,87 ay, evre 2 için 53,42 ay, evre 3 için 49,86 ay ve evre 4 için 42,99 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Sağkalım süreleri grade 1 için 65,79 ay, grade 2 için 65,23 ay ve grade 3 için 48,50 ay ay olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Lenfatik alan invazyonu olan hastalarda sağkalım süresi lenfatik alan invazyonu olmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur (48,16 ay ve 65,01 ay; $p<0,001$). Vasküler alan invazyonu olan hastalarda sağkalım süresi vasküler alan invazyonu olmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur (42,45 ay ve 65,39 ay; $p<0,001$). Lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda sağkalım süresi lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur (46,74 ay ve 65,80 ay; $p<0,001$). Tümör çapı 35mm ve altı olan hastaların sağkalım süreleri (65,78 ay), tümör çapı 35mm'nin üzerinde olan hastalara göre (58,73 ay) daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$). Hastalardaki nüks varlığı da sağkalım süresini anlamlı olarak kısaltmaktadır. Nüks olmayan

hastalarda 64,68 ay olan sağkalım süresi, nüks olan hastalarda 32,80 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Şekil 4.2, Tablo 4.14).

Hastalardaki sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için tek ve çok değişkenli Cox regresyon çözümlemesi yapılmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Sağkalımı Etkileyen Faktörler-Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulguları

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)				
60 yıl ve altı	1	-	1	-
60 yıl üzeri	2,767(1,169-6,550)	0,021	2,512(0,937-6,734)	0,067
Histolojik özellikler				
Endometrioid	1	-	1	-
Non-endometrioid	2,583(1,130-5,906)	0,025	0,336(0,103-1,101)	0,072
Evre				
1	1	-	1	-
2	5,256(1,847-14,958)	0,002	1,918(0,527-6,982)	0,323
3	3,508(1,230-9,999)	0,019	1,549(0,412-5,826)	0,518
4	9,515(3,345-27,067)	<0,001	3,463(0,824-14,562)	0,090
Grade				
1	1	-	1	-
2	1,817(0,546-6,042)	0,330	1,360(0,385-4,803)	0,633
3	8,751(2,885-26,541)	<0,001	2,735(0,681-10,987)	0,156
Lenfatik invazyon				
Yok	1	-	1	-
Var	4,574(2,093-9,996)	<0,001	0,772(0,169-3,519)	0,738
Vasküler invazyon				
Yok	1	-	1	-
Var	8,114(3,758-17,517)	<0,001	1,850(0,388-8,813)	0,440
Lenfovasküler invazyon				
Yok	1	-	1	-
Var	6,525(3,061-13,909)	<0,001	3,829(0,509-28,808)	0,192
Tümör çapı (mm)				
35 mm ve altı	1	-	1	-
35 mm üzeri	4,560(1,837-11,319)	0,001	1,441(0,459-4,525)	0,531
Nüks				
Yok	1	-	1	-
Var	9,965(4,368-22,736)	<0,001	8,100(2,967-22,116)	<0,001

Yapılan analizlere göre 60 yaşın üzerindeki hastalarda, 60 yaş ve altındaki hastalara göre exitus olma ihtimali 2,76 kat (OR: 2,767; %95 CI: (1,169-6,550);

p=0,021); non-endometrioid tümörlerde, endometrioid tümörlere göre 2,58 kat (OR: 2,583; %95 CI: (1,130-5,906); p=0,025) daha fazla bulunmuştur. Exitus olma oranı 1. evre tümörlere göre 2. evre tümörlerde 5,25 kat, 3. evre tümörlerde 3,50 kat ve 4. evre tümörlerde 9,51 kat daha fazladır (p<0,05). Exitus olma oranı grade 3 tümörlerde grade 1'e göre 8,75 kat, daha fazla bulunmuştur (p<0,001). Lenfatik alan invazyonu varlığı (OR: 4,574; %95 CI: (2,093-9,996); p<0,001), vasküler alan invazyonu varlığı (OR: 8,114; %95 CI: (3,758-17,517); p<0,001), lenfovasküler alan invazyonu varlığı (OR: 6,525; %95 CI: (3,061-13,909); p<0,001), tümör çapının 35mm'nin üzerinde olması (OR: 4,560; %95 CI: (1,837-11,319); p=0,001) ve nüks varlığı (OR: 9,965 %95 CI: (4,368-22,736); p<0,001) sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli Cox regresyon analiz sonucuna göre ise exitus olma oranı nüks olan hastalarda olmayanlara göre 8,10 kat (OR: 8,100; %95 CI: (2,967-22,916); p<0,001) daha fazla görülmüştür. Çoklu Cox regresyon analizinde diğer parametreler ile sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (p>0,05) (Tablo 4.15).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörler bugüne kadar pek çok kez tartışıldı, prognostik faktörlerin tedavi yaklaşımlarını değiştirebileceği gösterildi. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da kötü histolojik diferansiasyon, ileri yaş, derin myometrial invazyon, non-endometrioid histoloji, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu, alt uterin segment tutulumu ve moleküler belirteçler rekürrens gelişiminin öngörülmesinde değerlendirilen başlıca prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

Literatürde birçok çalışmada yaş bağımsız prognostik faktör olarak gösterilmektedir. Yakın zamanda Hag-Yahia ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama yaş 67,5 olarak bulunmuştur (68). Bizim çalışmamızda hastaların genel yaş ortalaması 61,52±10,27 yıl olarak hesaplandı. Veade AE ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da LVAİ olmayan hastaların yaş ortalaması 63,2, LVAİ olan hastaların ise yaş ortalaması 64,8 bulunmuştur (69). Çalışmamızda LVAİ olmayan hastaların yaş ortalaması 61,38±10,41, LVAİ bulunan hastaların ise 62,24±9,60 olarak hesaplandı. LVAİ varlığı ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,589). Çalışmamızda ayrıca en küçük yaş 28, en büyük yaş ise 90 olarak saptandı. Genel sağ kalım ve yaş ilişkisi incelendiğinde, 60 yaşın üzerindeki hastalarda exitus olma ihtimali 2,76 kat daha fazla bulundu, bu da literatürle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda endometrial karsinom histolojik tipleri değerlendirildiğinde %84,5 endometrioid tip karsinom, %15,5 non-endometrioid tip karsinom olduğu saptandı. Benzer şekilde Stalberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada endometrioid tip karsinom oranı %81 olarak bildirildi (70). Çalışmamızda, endometrioid tümörlerin %11,3'ünde LVAİ görülmekle birlikte endometrioid tip karsinomda LVAİ görülme oranı non-endometrioid histolojik tipteki karsinomlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Non-endometrioid tümörlerde LVAİ 6,35 kat daha fazla bulundu. Hanh H ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da bizim sonucumuza benzer şekilde LVAİ non-endometrioid tümörlerde daha sık saptandı ve endometrioid adenokarsinomlu hastaların %37,2'sinde LVAİ mevcuttu (71).

Myometrial invazyon evreyi değiştiren ve sağkalımı önemli düzeyde etkileyen prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda myometrial invazyon olmayan 27 hasta (%8,9), myometriyal invazyon $\frac{1}{2}$ ve üzeri olan 122 hasta (%40,1) mevcuttu. Myometriyal invazyon $\frac{1}{2}$ ve üzeri olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Dane ve arkadaşlarının 122 endometrium kanseri olgusunda myometrial invazyon derinliği ile prognostik faktörleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada da myometrial invazyon derinliğinin en önemli prognostik faktör olduğunu ve pelvik lenf nodu metastazı, servikal tutulum ve LVSI ile anlamlı korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (72). Wang ve arkadaşlarının toplam 28904 endometrium kanseri hastasını analiz ettikleri metaanaliz sonuçlarına göre ise myometrial invazyon derinliği ile LVAİ arasında bağlantı vardı ve myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ üzeri olan hastalarda LVAİ riski daha yüksekti (73). Bizim çalışmamızda da myometrial invazyon derinliği ile LVAİ arasında anlamlı ilişki vardı ve literatürle benzer sonuçlara ulaşıldı. Çalışmamızda servikal stromal invazyonu olan hastalarda LVAİ görülme oranı %46,5 iken servikal tutulumu olmayan hastalarda bu oran %11 idi. Servikal stromal invazyonu olan hastalarda 7,01 kat daha fazla LVAİ olduğu saptandı. Literatürde 671 evre 1 ve evre 3 endometrium kanseri hastalarının analiz edildiği çalışmada da benzer şekilde LVAİ varlığında servikal stromal invazyon artmaktaydı (74). Koskas ve arkadaşlarının yaptığı evre 1 ve evre 2 485 EK içeren çalışmada da LVAİ ile servikal stromal invazyon arasında korelasyon olduğu bildirildi (75).

Çalışmamızda olguların evrelerine bakıldığında %59,5'u evre 1a ve %18,4'ü evre 1b ile olguların %77,9'unun evre 1 olduğu saptandı. LVAİ görülme oranlarına bakıldığında evre 1'de %7,6, evre 2'de %30,4, evre 3'te %58,1, evre 4'de %53,8 LVAİ olduğu saptandı. Evre 1 hastalarda LVAİ görülme oranı daha düşük bulundu. Evre 1 tümöre göre evre 2'de 5,32 kat, evre 3'de 16,84 kat, evre 4'de 14,19 kat daha fazla LVAİ saptandı. Stalberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benzer şekilde LVAİ görülen grubun daha ileri evreye sahip olduğu bildirildi (76). Matsuo ve arkadaşlarının evre 1 ve evre 3 hastaları kapsayan çalışmalarında da evre 3 hastalarda benzer şekilde LVAİ görülme oranının arttığı bildirildi (74). Peters ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hem evre 1-2 hem de evre 3-4 hastalar için LVAİ arttıkça sağ kalımın azaldığı bildirildi (77). Bizim çalışmamız da literatürle benzer şekilde LVAİ olan hastalarda sağ kalım süresi LVAİ olmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur. LVAİ varlığında ölüm oranının 7,20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Endometrium kanserinde histolojik grade ve prognoz arasında güçlü ilişki bulunmaktadır. Çalışmamızda grade 3 (%43, 9) hastalarda LVAİ görülme oranı, grade 1 (%4,5) ve grade 2'ye (%32,5) göre daha fazla bulundu. LVAİ riski grade 1 tümörlere göre grade 2 tümörlerde 3 kat, grade 3 tümörlerde ise 16,45 kat daha fazla bulundu. Çalışmamızda grade arttıkça LVAİ görülme oranı artmaktaydı. Matsuo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da grade 3 tümör, myometrial invazyon derinliğinin $>1/2$ olması, evre 3, hastalıkta LVAİ'nin anlamlı derecede arttığı bildirildi (74). Aynı zamanda çalışmamızda exitus olma oranı, grade 3 tümörlerde grade 1'e göre 8,75 kat, daha fazla bulundu ve sağ kalım sürelerine bakıldığında literatürden farklı olarak grade 1 ve grade 2 tümörlerde sağ kalımın benzer olduğu, grade 3 tümörler için ise anlamlı olarak sağ kalım süresinin azaldığı saptandı. Berchuk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde yüksek grade histoloji varlığında sağ kalımın azaldığı bildirildi (78).

Canlorbe ve arkadaşlarının tümör boyutunun prognostik öneminin araştıran çalışmalarında 35mm ve üzeri tümör çapına sahip düşük riskli endometrium kanseri olgularının nüksüz sağ kalım süresinin daha düşük olduğu bildirildi (79). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör çapı 35mm ve altında olan hastalarda sağ kalım süresi daha uzun olarak bulundu. Benzer şekilde Çakır

ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da tümör çapı 35 mm üzeri olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %89, tümör çapı 35 mm altı olan hastalarda ise bu oran %94 olarak bildirildi ve tümör çapı rekürrensi öngören bir risk faktörü değildi (80). Guo ve arkadaşları ise çalışmalarında tümör çapının artması ile lenf nodu metastazı ve rekürrens riskinin kademeli olarak arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda lenf nodu metastazı ve rekürrens için tümör çapının kesme prognostik değerinin 4,25 cm olduğunu bildirmişlerdir (81). Bizim çalışmamızda da tümör çapı ortanca değeri lenfatik alan invazyonu olan hastalarda 45 mm iken lenfatik alan invazyonu olmayanlarda 32 mm olarak saptandı. Vasküler alan invazyonu varlığında ise 57,5 mm, vasküler alan invazyonu olmayanlarda da aynı şekilde 32 mm olarak saptandı. Tümör çapındaki 1 birimlik artış LVAİ olasılığını 1,03 kat artırmaktaydı. Laufer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da LVAİ ile tümör boyutunun 2 cm üzeri olması arasında anlamlı ve bağımsız bir ilişki olduğu bildirildi (82).

Fotopoulou ve arkadaşlarının orta risk ve üzerindeki risk grubu endometrium kanserli olgularda yaptıkları çalışmada LVAİ ve grade, lenf nodu metastazını belirleyen prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (83). Briet ve arkadaşlarının 609 evre 1, düşük ve yüksek riskli endometrium kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada LVAİ varlığında pelvik lenf nodlarına metastaz yapma olasılığı daha yüksek olarak bildirildi (84). Bizim çalışmamızda da lenfatik alan invazyonu varlığında lenf nodu metastazı görülme oranı %53,3 idi. Sadece pelvik bölgede metastazı olanlarda %47,1, pelvik ve paraaortik her iki bölgede metastaz olması durumunda %87,5 lenfatik alan invazyonu görüldü. Vasküler alan invazyonu varlığında da lenf nodu metastazı görülme oranı artmakta idi. Visser ve arkadaşlarının vasküler ve lenfatik invazyonu ayrı ayrı değerlendirdikleri çalışmada da; vasküler alan invazyonu olan hastalarda daha fazla nüks görülürken, lenfatik alan invazyonu olan hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde daha fazla lenf nodu metastazının gözlemlendiği bildirildi (85). Wakayama ve arkadaşlarının 189 EK olgusunu değerlendirdikleri benzer bir çalışmada da, lenf nodu metastazı insidansının lenfatik alan invazyonu varlığında arttığı gösterilmiştir (86). Neal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda da LVAİ önemli prognostik faktör olarak belirtilmiştir (87). Bu çalışmada ayrıca LVAİ evre, grade ve myometrial invazyona göre daha zayıf

prognostik faktör olarak belirtilmiştir (87). Jorge ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada da LVAİ, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda sağ kalım ile ilişkili ancak lenf nodu metastazı varlığında sağkalımla ilişkili olmadığı belirtildi (88). Ayrıca bu çalışmada LVAİ, lenf nodu metastazı riskini 3 ila 10 kat arttırmaktaydı (88).

Çalışmamızda LVAİ olan ve olmayan gruplar ile batin yıkama sıvısı pozitifliği arasında ilişki bulunmadı. Takenaka ve arkadaşlarının 1616 endometrium kanseri olgusunu dahil ettikleri çalışmada pozitif peritoneal sitoloji tüm evrelerde ve tümör tiplerinde kötü prognostik faktör olarak bildirildi (89). Lee ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları meta-analizde ise pozitif peritoneal sitoloji varlığında 5 yıllık genel sağkalımın azaldığı sonucuna varmışlar ve literatürden farklı olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde LVAİ ile pozitif peritoneal sitoloji arasında ilişki saptanmadıklarını bildirmişlerdir (90). Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak genel sağkalım ile batin yıkama sıvısı pozitifliği arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif oluşu, dosya verilerinin kullanılması, hastaların bazı verilerine ulaşamamış olmasıdır. Ancak çalışmamızın tek merkezin sonuçlarını yansıtması ve geniş bir serinin incelenmiş olması da güçlü yönleridir. Endometrium kanserinde prognostik faktörlerin, LVAİ varlığının incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen bizim çalışmamızın ülkemizin verilerini ortaya konulmasında katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda lenfatik alan invazyonu varlığı, vasküler alan invazyonu varlığı, tümör çapının 35mm ve üzeri olması ve nüks varlığı literatürle benzer şekilde sağ kalımla ilişkili bulundu. Tümör histolojik tipi, lenf nodu metastazı varlığı ve batin yıkama sıvısı pozitifliği ile sağ kalım arasında ise literatürden farklı olarak ilişki bulunmadı. Histolojik grade ve sağkalım, LVAİ ile yüksek oranda ilişkili bulundu.

5.2 SONUÇ

Endometrium kanseri nedeniyle kliniğimizde opere edilen ve patoloji sonuçları takibinde LVAİ olan hastalar değerlendirildi ve prognostik önemi mevcut literatür ışığında tekrar ortaya konuldu. Çalışmamıza tüm evrelerdeki endometrioid ve non-endometrioid tip endometrial kanserli

hastalar dahil edildi. Sonuçlarımıza baktığımızda lenfatik alan invazyonu varlığında lenf nodu metastazı görülme oranı %53,3 idi. Exitus olan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu görülme oranı da anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Lenfovasküler alan invazyonu olmayan hastalar daha uzun süre takip edilebildi. LVAİ varlığı ile yaş, batın yıkama sıvısı pozitifliği ve nüks varlığı arasındaki anlamlı ilişki bulunmadı. Sağkalıma göre yapılan analizde lenfovasküler alan invazyonu, exitus olan hastalarda sağ kalan hastalara göre 7,20 kat daha fazla görüldü.

Endometrium kanserinde tedavi ve takipteki uygulamalarda prognostik faktörlerin önemi her geçen gün artmaktadır, daha çok hasta sayısı ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. GLOBOCAN 2020:Estimated cancer incidence,mortality and prevalence turkey in 2020 - <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
2. Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., & Darai, E. (2016). Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
3. Feinberg, J., Albright, B., Black, J., Lu, L., Passarelli, R., Gysler, S., Whicker, M., Altwerger, G., Menderes, G., Hui, P., Santin, A. D., Azodi, M., Silasi, D. A., Ratner, E. S., Litkouhi, B., & Schwartz, P. E. (2019). Ten-Year Comparison Study of Type 1 and 2 Endometrial Cancers: Risk Factors and Outcomes. *Gynecologic and obstetric investigation*, 84(3), 290–297. <https://doi.org/10.1159/000493132>
4. Uharcek P. (2008). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 34(5), 776–783. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x>
5. Stålberg, K., Bjurberg, M., Borgfeldt, C., Carlson, J., Dahm-Kähler, P., Flöter-Rådestad, A., Hellman, K., Hjerpe, E., Holmberg, E., Kjølhede, P., Marcickiewicz, J., Rosenberg, P., Tholander, B., Åvall-Lundqvist, E., & Högberg, T. (2019). Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 58(11), 1628–1633. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643036>
6. Kondalsamy-Chennakesavan, S., Yu, C., Kattan, M. W., Leung, Y., Sykes, P., Nascimento, M., Nicklin, J., Perrin, L., Crandon, A., Chetty, N., Land, R., Garrett, A., & Obermair, A. (2012). Nomograms to predict isolated loco-regional or distant recurrence among women with uterine cancer. *Gynecologic oncology*, 125(3), 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.vgyno.2012.02.022>

7. Aristizabal, P., Graesslin, O., Barranger, E., Clavel-Chapelon, F., Haddad, B., Luton, D., Darai, E., Rouzier, R., & Koskas, M. (2014). A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 133(2), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.009>
8. Mariani, A., Keeney, G. L., Aletti, G., Webb, M. J., Haddock, M. G., & Podratz, K. C. (2004). Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecologic oncology*, 92(3), 833–838. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.032>
9. Sato, M., Taguchi, A., Fukui, Y., Kawata, A., Taguchi, S., Kashiya, T., Eguchi, S., Inoue, T., Tomio, K., Tanikawa, M., Sone, K., Mori, M., Nagasaka, K., Adachi, K., Ikemura, M., Domoto, Y., Arimoto, T., Oda, K., Fukayama, M., Osuga, Y., ... Fujii, T. (2018). Blood Vessel Invasion Is a Strong Predictor of Postoperative Recurrence in Endometrial Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 28(5), 875–881. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001262>
10. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
11. Uterine Cancer — Cancer Stat Facts . <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
12. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
13. Constantine, G. D., Kessler, G., Graham, S., & Goldstein, S. R. (2019). Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *Journal of women's health (2002)*, 28(2), 237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>

14. Brinton, L. A., Felix, A. S., McMeekin, D. S., Creasman, W. T., Sherman, M. E., Mutch, D., Cohn, D. E., Walker, J. L., Moore, R. G., Downs, L. S., Soslow, R. A., & Zaino, R. (2013). Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic oncology*, 129(2), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.023>
15. Brinton, L. A., Berman, M. L., Mortel, R., Twiggs, L. B., Barrett, R. J., Wilbanks, G. D., Lannom, L., & Hoover, R. N. (1992). Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(5), 1317–1325. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)91709-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)91709-8)
16. Bartosch, C., Clarke, B., & Bosse, T. (2018). Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). *Pathology*, 50(2), 222–237. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.010>
17. Tan, M. H., Mester, J. L., Ngeow, J., Rybicki, L. A., Orloff, M. S., & Eng, C. (2012). Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 18(2), 400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
18. Matanes, E., Volodarsky-Perel, A., Eisenberg, N., Rottenstreich, M., Yasmeen, A., Mitric, C., Lau, S., Salvador, S., Gotlieb, W. H., & Kogan, L. (2021). Endometrial Cancer in Germline BRCA Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 28(5), 947–956. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.023>
19. Bokhman J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 15(1), 10–17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
20. Herrington, C. S. (Ed.), & Editorial Board, WHO. C. O. T. (2020). *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*. (5th ed.) International Agency for Research on Cancer.

21. Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., Mollo, A., De Placido, G., Insabato, L., & Zullo, F. (2019). Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*, 74(5), 676–687. <https://doi.org/10.1111/his.13776>
22. Sanam, M., & Majid, M. M. (2015). Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 16(12), 4971–4975. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.12.4971>
23. Rabban, J. T., Gilks, C. B., Malpica, A., Matias-Guiu, X., Mittal, K., Mutter, G. L., Oliva, E., Parkash, V., Ronnett, B. M., Staats, P., Stewart, C., & McCluggage, W. G. (2019). Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1), S25–S39. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000512>
24. Murali, R., Soslow, R. A., & Weigelt, B. (2014). Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet. Oncology*, 15(7), e268–e278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6)
25. Havrilesky, L. J., Secord, A. A., Bae-Jump, V., Ayeni, T., Calingaert, B., Clarke-Pearson, D. L., Berchuck, A., & Gehrig, P. A. (2007). Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecologic oncology*, 105(3), 677–682. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.041>
26. Fader, A. N., Boruta, D., Olawaiye, A. B., & Gehrig, P. A. (2010). Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 22(1), 21–29. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328334d8a3>

27. Sung, J. Y., Jung, Y. Y., & Kim, H. S. (2018). Clinicopathological Characteristics and *KRAS* Mutation Status of Endometrial Mucinous Metaplasia and Carcinoma. *Anticancer research*, 38(5), 2779–2786. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12521>
28. Kim, S. R., Cloutier, B. T., Leung, S., Cochrane, D., Britton, H., Pina, A., Storness-Bliss, C., Farnell, D., Huang, L., Shum, K., Lum, A., Senz, J., Lee, C. H., Gilks, C. B., Hoang, L., & McAlpine, J. N. (2020). Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecologic oncology*, 158(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.043>
29. Brown L. (2008). Pathology of uterine malignancies. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 20(6), 433–447. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.04.005>
30. Yiğit, S., Ekinci, N., Hayrullah, L., Öcal, İ., & Bezircioğlu, İ. (2018). Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma; clinicopathologic and immunohistochemical features of five cases. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 19(3), 132–136. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2017.0090>
31. Farhane, F. Z., Alami, Z., Bouhafa, T., Elmazghi, A., & Hassouni, K. (2018). Primary squamous cell carcinoma of endometrium: case report and literature review. *The Pan African medical journal*, 30, 208. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.208.9654>
32. Narice, B. F., Delaney, B., & Dickson, J. M. (2018). Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC family practice*, 19(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0817-3>
33. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A. G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C. C., Yau, C., Laird, P. W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G. B., Kucherlapati, R., Mardis, E. R., & Levine, D. A. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>

34. Hussein, Y. R., Weigelt, B., Levine, D. A., Schoolmeester, J. K., Dao, L. N., Balzer, B. L., Liles, G., Karlan, B., Köbel, M., Lee, C. H., & Soslow, R. A. (2015). Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(4), 505–514. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.143>
35. van den Heerik, A., Horeweg, N., Nout, R. A., Lutgens, L., van der Steen-Banasik, E. M., Westerveld, G. H., van den Berg, H. A., Slot, A., Koppe, F., Kommoss, S., Mens, J., Nowee, M. E., Bijmolt, S., Cibula, D., Stam, T. C., Jurgenliemk-Schulz, I. M., Snyers, A., Hamann, M., Zwanenburg, A. G., Coen, V., ... Creutzberg, C. L. (2020). PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 30(12), 2002–2007. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>
36. Rousset-Rouviere, S., Rochigneux, P., Chrétien, A. S., Fattori, S., Gorvel, L., Provansal, M., Lambaudie, E., Olive, D., & Sabatier, R. (2021). Endometrial Carcinoma: Immune Microenvironment and Emerging Treatments in Immuno-Oncology. *Biomedicines*, 9(6), 632. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060632>
37. Reijnen, C., Küsters-Vandeveld, H., Prinsen, C. F., Massuger, L., Snijders, M., Kommoss, S., Brucker, S. Y., Kwon, J. S., McAlpine, J. N., & Pijnenborg, J. (2019). Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 154(1), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.097>

38. León-Castillo, A., de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., Nijman, H. W., Singh, N., Pollock, P. M., Bessette, P., Fyles, A., Haie-Meder, C., Smit, V., Edmondson, R. J., Putter, H., Kitchener, H. C., Crosbie, E. J., de Bruyn, M., Nout, R. A., Horeweg, N., ... TransPORTEC consortium (2020). Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(29), 3388–3397. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>
39. Stelloo, E., Nout, R. A., Osse, E. M., Jürgenliemk-Schulz, I. J., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Nijman, H. W., Putter, H., Bosse, T., Creutzberg, C. L., & Smit, V. T. (2016). Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(16), 4215–4224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>
40. Hoang, L. N., Kinloch, M. A., Leo, J. M., Grondin, K., Lee, C. H., Ewanowich, C., Köbel, M., Cheng, A., Talhouk, A., McConechy, M., Huntsman, D. G., McAlpine, J. N., Soslow, R. A., & Gilks, C. B. (2017). Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *The American journal of surgical pathology*, 41(2), 245–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000764>
41. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. (2018). *Obstetrics and gynecology*, 131(5), e124–e129. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002631>
42. Kimura, T., Kamiura, S., Yamamoto, T., Seino-Noda, H., Ohira, H., & Saji, F. (2004). Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 85(2), 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.12.001>

43. Gu, M., Shi, W., Barakat, R. R., Thaler, H. T., & Saigo, P. E. (2001). Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta cytologica*, 45(4), 555–560. <https://doi.org/10.1159/000327864>
44. Berek JS. Berek & Novak ' s Gynecology. Barek & Novac's Gynecology. 2020;911–67.
45. Timmermans, A., Opmeer, B. C., Khan, K. S., Bachmann, L. M., Epstein, E., Clark, T. J., Gupta, J. K., Bakour, S. H., van den Bosch, T., van Doorn, H. C., Cameron, S. T., Giusa, M. G., Dessole, S., Dijkhuizen, F., Ter Riet, G., & Mol, B. (2010). Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, 116(1), 160–167. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8>
46. Williams Gynecology By John Schorge, Joseph Schaffer, Lisa Halvorson, Barbara Hoffman, Karen Bradshaw, and F. Cunningham. Journal of Midwifery & Women's Health. 2010 Jul 8;55(4):e59–e59.
47. Koskas, M., Amant, F., Mirza, M. R., & Creutzberg, C. L. (2021). Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1, 45–60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
48. Pecorelli S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 105(2), 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>
49. Seagle, B. L., Alexander, A. L., Lantsman, T., & Shahabi, S. (2018). Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(3), 329.e1–329.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.601>

50. Amant, F., Mirza, M. R., & Creutzberg, C. L. (2012). Cancer of the corpus uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 119 Suppl 2, S110–S117. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(12\)60024-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(12)60024-1)
51. Mariani, A., Webb, M. J., Keeney, G. L., Haddock, M. G., Calori, G., & Podratz, K. C. (2000). Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(6), 1506–1519. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107335>
52. Keys, H. M., Roberts, J. A., Brunetto, V. L., Zaino, R. J., Spirtos, N. M., Bloss, J. D., Pearlman, A., Maiman, M. A., Bell, J. G., & Gynecologic Oncology Group (2004). A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 92(3), 744–751. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.048>
53. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M. R., Sessa, C., & ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(1), 16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>
54. Nout, R. A., Smit, V. T., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W., Slot, A., Kroese, M. C., van Bunnigen, B. N., Ansink, A. C., van Putten, W. L., Creutzberg, C. L., & PORTEC Study Group (2010). Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)*, 375(9717), 816–823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62163-2)

55. León-Castillo, A., de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., Nijman, H. W., Singh, N., Pollock, P. M., Bessette, P., Fyles, A., Haie-Meder, C., Smit, V., Edmondson, R. J., Putter, H., Kitchener, H. C., Crosbie, E. J., de Bruyn, M., Nout, R. A., Horeweg, N., ... TransPORTEC consortium (2020). Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(29), 3388–3397. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>
56. Bestvina, C. M., & Fleming, G. F. (2016). Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings. *The oncologist*, 21(10), 1250–1259. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0062>
57. Milgrom, S. A., Kollmeier, M. A., Abu-Rustum, N. R., Tew, W. P., Sonoda, Y., Barakat, R. R., & Alektiar, K. M. (2013). Postoperative external beam radiation therapy and concurrent cisplatin followed by carboplatin/paclitaxel for stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 130(3), 436–440. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.06.024>
58. Del Carmen, M. G., Boruta, D. M., 2nd, & Schorge, J. O. (2011). Recurrent endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*, 54(2), 266–277. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318218c6d1>
59. Sears, J. D., Greven, K. M., Hoen, H. M., & Randall, M. E. (1994). Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer*, 74(4), 1303–1308. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940815\)74:4<1303::aid-cnrcr2820740420>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1303::aid-cnrcr2820740420>3.0.co;2-g)
60. Arden, J. D., Gruner, M. F., Vu, C. C., Marvin, K., Ye, H., Nandalur, S. R., Al-Wahab, Z., Gadzinski, J., Rakowski, J. A., Field, J., Rosen, B., & Jawad, M. S. (2020). Outcomes After Salvage Radiation Therapy for Recurrent Endometrial Cancer in Patients With No Prior Adjuvant Therapy: An Institutional Review. *Advances in radiation oncology*, 5(6), 1240–1247. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.08.012>

61. Baxter, E., Brennan, D. J., McAlpine, J. N., Mueller, J. J., Amant, F., van Gent, M., Huntsman, D. G., Coleman, R. L., Westin, S. N., Yates, M. S., Krakstad, C., Quinn, M. A., Janda, M., & Obermair, A. (2020). Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 30(11), 1811–1823. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001309>
62. Raffone, A., Travaglino, A., Saccone, G., Mollo, A., De Placido, G., Insabato, L., & Zullo, F. (2019). Endometriyal hiperplazi ve kanserin konservatif tedavisine yanıtı tahmin etmek için progesteron ve östrojen reseptörleri değerlendirilmeli mi? Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Açta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* , 98 (8), 976-987. <https://doi.org/10.1111/aogs.13586>
63. Baker, J., Obermair, A., Gebiski, V., & Janda, M. (2012). Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecologic oncology*, 125(1), 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.043>
64. McAlarnen, L. A., Ryan, K., Adams, W., Gliniewicz, A., Winder, A. D., Liotta, M. R., Potkul, R. K., Small, W., Jr, & Harkenrider, M. M. (2019). Salvage treatment in recurrent endometrial cancer of the pelvis and peritoneal cavity. *Gynecologic oncology reports*, 29, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.05.002>
65. Gunderson, C. C., Fader, A. N., Carson, K. A., & Bristow, R. E. (2012). Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology*, 125(2), 477–482. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.003>
66. Jeppesen, M. M., Mogensen, O., Hansen, D. G., Bergholdt, S. H., & Jensen, P. T. (2019). How Do We Follow Up Patients With Endometrial Cancer?. *Current oncology reports*, 21(7), 57. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0805-3>

67. Salani, R., Backes, F. J., Fung, M. F., Holschneider, C. H., Parker, L. P., Bristow, R. E., & Goff, B. A. (2011). Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204(6), 466–478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.008>
68. Hag-Yahia, N., Gemer, O., Eitan, R., Raban, O., Vaknin, Z., Levy, T., Leytes, S., Lavie, O., Ben-Arie, A., Amit, A., Namazov, A., Volodarsky, M., Ben-Shachar, I., Atlas, I., Bruchim, I., Kadan, Y., & Helpman, L. (2021). Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(3), 444–452. <https://doi.org/10.1111/aogs.14015>
69. Veade, A. E., Foote, J., Ehrisman, J., Broadwater, G., Davidson, B. A., Lee, P. S., Secord, A. A., Berchuck, A., & Havrilesky, L. J. (2019). Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma. *World journal of surgical oncology*, 17(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1620-x>
70. Stålberg, K., Kjølhede, P., Bjurberg, M., Borgfeldt, C., Dahm-Kähler, P., Falconer, H., Holmberg, E., Staf, C., Tholander, B., Åvall-Lundqvist, E., Rosenberg, P., & Högberg, T. (2017). Risk factors for lymph node metastases in women with endometrial cancer: A population-based, nation-wide register study-On behalf of the Swedish Gynecological Cancer Group. *International journal of cancer*, 140(12), 2693–2700. <https://doi.org/10.1002/ijc.30707>
71. Hahn, H. S., Lee, I. H., Kim, T. J., Lee, K. H., Shim, J. U., Kim, J. W., & Lim, K. T. (2013). Lymphovascular space invasion is highly associated with lymph node metastasis and recurrence in endometrial cancer. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 53(3), 293–297. <https://doi.org/10.1111/ajo.12089>

72. Dane, C., & Bakir, S. (2019). The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma. *African health sciences*, 19(4), 3235–3241. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i4.47>
73. Wang, J., Xu, P., Yang, X., Yu, Q., Xu, X., Zou, G., & Zhang, X. (2021). Association of Myometrial Invasion With Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, Recurrence, and Overall Survival in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 79 Studies With 68,870 Patients. *Frontiers in oncology*, 11, 762329. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.762329>
74. Matsuo, K., Garcia-Sayre, J., Medeiros, F., Casabar, J. K., Machida, H., Moeini, A., & Roman, L. D. (2015). Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *Journal of surgical oncology*, 112(6), 669–676. <https://doi.org/10.1002/jso.24049>
75. Koskas, M., Bassot, K., Graesslin, O., Aristizabal, P., Barranger, E., Clavel-Chapelon, F., Haddad, B., Luton, D., Darai, E., & Rouzier, R. (2013). Impact of lymphovascular space invasion on a nomogram for predicting lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 129(2), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.027>
76. Stålberg, K., Bjurberg, M., Borgfeldt, C., Carlson, J., Dahm-Kähler, P., Flöter-Rådestad, A., Hellman, K., Hjerpe, E., Holmberg, E., Kjølhede, P., Marcickiewicz, J., Rosenberg, P., Tholander, B., Åvall-Lundqvist, E., & Högberg, T. (2019). Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 58(11), 1628–1633. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643036>

77. Peters, E., Léon-Castillo, A., Hogdall, E., Boennelycke, M., Smit, V., Hogdall, C., Creutzberg, C. L., Bosse, T., Nout, R. A., & Ørtoft, G. (2022). Substantial Lymphovascular Space Invasion Is an Adverse Prognostic Factor in High-Risk Endometrial Cancer. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 41(3), 227–234. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000805>
78. Berchuck, A., Anspach, C., Evans, A. C., Soper, J. T., Rodriguez, G. C., Dodge, R., Robboy, S., & Clarke-Pearson, D. L. (1995). Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 59(1), 20–24. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1262>
79. Canlorbe, G., Bendifallah, S., Laas, E., Raimond, E., Graesslin, O., Hudry, D., Coutant, C., Touboul, C., Bleu, G., Collinet, P., Cortez, A., Daraï, E., & Ballester, M. (2016). Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. *Annals of surgical oncology*, 23(1), 171–177. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4583-3>
80. Çakır, C., Kılıç, İ. Ç., Yüksel, D., Karyal, Y. A., Üreyen, I., Boyraz, G., Durmuş, Y., Gültekin, M., Özgül, N., Karalök, M. A., Salman, M. C., Yüce, K., & Turan, A. T. (2019). Does tumor size have prognostic value in patients undergoing lymphadenectomy in endometrioid-type endometrial cancer confined to the uterine corpus?. *Turkish journal of medical sciences*, 49(5), 1403–1410. <https://doi.org/10.3906/sag-1902-224>
81. Guo, C. M., Dai, Y. B., Geng, J., Li, H., Dong, Y. Y., Wang, Z. Q., & Wang, J. L. (2021). *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 56(4), 264–270. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200923-00730>

82. Laufer, J., Scasso, S., Papadia, A., Sosa, C., Cirillo, F., & Raspagliesi, F. (2013). Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 123(2), 142–145. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.05.012>
83. Fotopoulou, C., Savvatis, K., Kraetschell, R., Schefold, J. C., Lichtenegger, W., & Sehouli, J. (2010). Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 149(2), 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.12.021>
84. Briët, J. M., Hollema, H., Reesink, N., Aalders, J. G., Mourits, M. J., ten Hoor, K. A., Pras, E., Boezen, H. M., van der Zee, A. G., & Nijman, H. W. (2005). Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 96(3), 799–804. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.033>
85. Visser, N., Werner, H., Krakstad, C., Mauland, K. K., Trovik, J., Massuger, L., Nagtegaal, I. D., Pijnenborg, J., Salvesen, H. B., Bulten, J., & Stefansson, I. M. (2017). Type of vascular invasion in association with progress of endometrial cancer. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 125(12), 1084–1091. <https://doi.org/10.1111/apm.12774>
86. Wakayama, A., Kudaka, W., Matsumoto, H., Aoyama, H., Ooyama, T., Taira, Y., Arakaki, Y., Shimoji, Y., Nakasone, T., Nishihira, K., Kaneshima, I., Tamaki, T., Yoshimi, N., & Aoki, Y. (2018). Lymphatic vessel involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer. *International journal of clinical oncology*, 23(3), 532–538. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1227-6>

87. Neal, S. A., Graybill, W. S., Garrett-Mayer, E., McDowell, M. L., McLean, V. E., Watson, C. H., Pierce, J. Y., Kohler, M. F., & Creasman, W. T. (2016). Lymphovascular space invasion in uterine corpus cancer: What is its prognostic significance in the absence of lymph node metastases?. *Gynecologic oncology*, 142(2), 278–282. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.037>
88. Jorge, S., Hou, J. Y., Tergas, A. I., Burke, W. M., Huang, Y., Hu, J. C., Ananth, C. V., Neugut, A. I., Hershman, D. L., & Wright, J. D. (2016). Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 140(3), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.002>
89. Takenaka, M., Kamii, M., Iida, Y., Yanaihara, N., Suzuki, J., Takahashi, K., Yanagida, S., Saito, M., Takano, H., Yamada, K., & Okamoto, A. (2021). Re-thinking the prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 161(1), 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.007>

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.10.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium Kanseri Lenfovasküler Alan İnvasyonunun Prognostik Önemi Ve Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş- Dr Vildan Nalbant			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif		☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	ILAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0529	Tarih: 27.10.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

EK A. Etik Kurul Onay Formu

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 27.10.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium Kanseri Lenfovasküler Alan İnvasyonunun Prognostik Önemi Ve Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hırcan Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi