

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Mehmetbaki
ŞENTÜRK

ENDOMETRİUM KANSERİNDE SAĞKALIM VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Bahadır Alper SARGIN

TEKİRDAĞ - 2022

TEŞEKKÜR

Medikal-paramedikal deneyimlerini bizlerle paylaşarak daha iyi hekimler olmamız için çalışan değerli hocam Prof. Dr. Çetin Çam'a

Birlikte ameliyatlara girdiğim için kendimi şanslı hissettiğim, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini bize aktararak iyi bir uzman ve nitelikli bir cerrah olmamız için çabalayan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk'e,

Eğitimimizde büyük emekleri olan sayın hocam Doç. Dr. Emel Kıyak Çağlayan'a

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, bizlere her zaman güvenen ve destek olan Dr. Öğr. Üyesi Batuhan Üstün'e

Birlikte çalıştığımız Dr. Öğr. Üyesi İlke Özer Aslan'a

Asistanlık döneminin tüm zorluklarını birlikte sırtladığım değerli dostlarım Dr. Mehmet Veysel Arın ve Dr. Tuğçe Ersoy'a

Bu süreçte birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olup beni yetiştirip bugünlere getiren haklarını asla ödeyemeyeceğim canım aileme

Varlığıyla hayatıma neşe ve mutluluk katan, hayatın bana sunduğu en değerli armağan sevgili eşim Mine Buse Sargın'a

Teşekkür ederim.

Dr. Bahadır Alper SARGIN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
UTERUS ANATOMİSİ	3
Kanlanması Ve Lenfatik Drenajı.....	4
UTERUS HİSTOLOJİSİ	5
ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ.....	5
Endometrial Hiperplazi Risk Faktörleri	6
ENDOMETRİUM KANSERİ	6
Histolojik Sınıflama	7
Endometrioid Adenokarsinom	8
Seröz Adenokarsinom	8
Berrak Hücreli Karsinom	8
Müsinöz Adenokarsinom	9
Mikst Hücreli Adenokarsinom	9
Karsinosarkomlar	9
MOLEKÜLER BELİRTEÇLER	9
DNA polymerase epsilon (POLE) mutant alttip (POLEmut; TCGA "POLE [ultramutated]," eski adıyla "POLE," veya "POLE EDM").....	9
Mismatch repair deficient alttip (MMRd; TCGA "MSI [hypermütated]" eski adıyla MMR-D).....	10
No specific molecular profile (NSMP; TCGA Düşük kopya sayılı [endometrioid], eski adıyla p53 wild-type ["p53wt"] ve "NSMP/p53wt")	10
Anormal p53 (p53abn; TCGA Yüksek kopya sayılı [serous-like])	11
RİSK FAKTÖRLERİ	11
Eksojen Östrojen	11
Tamoksifen.....	11
Endojen Östrojen.....	11
Obezite	12
Östrojen Salgılayan Tümörler	12

Erken Menarş - Geç Menapoz ve Nulliparite.....	12
KLİNİK ÖZELLİKLER VE PREOPERATİF DEĞERLENDİRME	12
Semptomlar	12
Bulgular.....	13
Ultrasonografi.....	13
Endometrial Biyopsi.....	13
Preoperatif Değerlendirme	14
Tümör Belirteçleri	14
EVRELEME	14
PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	15
Evre	15
Histolojik Tip	15
Tümör boyutu.....	16
Lenfovasküler alan invazyonu	16
Myometrial İnvazyon	16
Alt Uterin Segment İnvazyonu.....	16
Pozitif Peritoneal Sitoloji	16
TEDAVİ.....	17
Cerrahi Tedavi.....	17
Adjuvan tedavi	18
ENDOMETRİUM KANSERİNDE NÜKS	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
İSTATİSTİKSEL METOD.....	21
BULGULAR	23
GENEL SAĞKALIM ANALİZİ	49
HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZİ	60
MORTALİTEYE GÖRE TÜMÖR ÇAPI İÇİN CUT OFF NOKTASI BELİRLEME	72
TARTIŞMA.....	75
SONUÇ.....	83
ÖZET	84
SUMMARY	85
KAYNAKÇA	86
EKLER	98

KISALTMALAR

- TAH: Total Abdominal Histerektomi
BSO: Bilateral Salphingo-oferektomi
PPLND: Pelvik – Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
MMR: Mismatch Repair
EIN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EH: Endometrial Hiperplazi
POLE: DNA polymerase epsilon
MLH1: mutL Homolog 1
PMS2: Postmeiotic Segregation
MSH2: mutS Homolog 2
MSH6: mutS homolog 6
MSI: Mikrosatellite İnstabilite
RTK: Reseptör Tirozin Kinaz
PTEN: Fosfataz-Tensin Homolog
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
NSMP: No specific molecular profile
p53wt: p53 wild-type
PCOS: Polikistik Over Sendromu
BMI: Beden Kitle İndeksi
TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi
AUK: Anormal Uterin Kanama
ACOG: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
CA 125: Serum Kanser Antijen 125
ESGO: Avrupa Jinekolojik Onkoloji Topluluğu
ESTRO: Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Topluluğu
ESP: Avrupa Patoloji Topluluğu
PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

EBRT: Eksternal Beam Radyoterapi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

SVH: Serobrovasküler hastalık

LEER: Lateral Extended Endopelvik Rezeksiyon

Low Ant. Rez. : Low Anterior Rezeksiyon



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kadın Pelvis Sagital Görünümü

Şekil 2: Uterus Histolojisi

Şekil 3: Yaş Dağılımı

Şekil 4: Ek Hastalıkların Dağılımı

Şekil 5: Mortalite Dağılımı

Şekil 6: Genel sağkalım grafiği

Şekil 7: Evrelere göre sağkalım grafiği

Şekil 8: Laparoskopi uygulanma durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 9: Myometrial invazyon görülme durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 10: Servikal invazyon görülme durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 11: Pelvik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 12: Paraaortik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 13: MLH 1 Sonucuna göre sağkalım grafiği

Şekil 14: MSH 2 Sonucuna göre sağkalım grafiği

Şekil 15: Tümör tiplerine göre sağkalım grafiği

Şekil 16: Adjuvan Kemoterapi Tedavisi durumuna göre sağkalım grafiği

Şekil 17: Hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 18: Gradelere göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 19: Evrelere göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 20: Laparoskopik yöntemin uygulanma durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 21: Lenfovasküler invazyon görülme durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 22: Myometrial invazyon düzeylerine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 23: Servikal invazyon görülme durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 24: Pelvik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 25: Paraaortik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 26: Tümör tiplerine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 27: Adjuvan kemoterapi varlığına göre hastalıksız sağkalım grafiği

Şekil 28: Mortaliteye göre tümör çapı düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1: Endometrial Kanseri Sınıflandırması
- Tablo 2: FIGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi (2009)
- Tablo 3: ESGO/ESTRO/ESP Prognostik Risk Grupları
- Tablo 4: Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar
- Tablo 5: Hastalık Sürecine İlişkin Dağılımlar
- Tablo 6: Ortalama Sağkalım ile ilişkili faktörler
- Tablo 7: Ortalama Sağkalıma Göre Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 8: Nüks Saptanan Olgularda Hastalıkla İlgili Özellikler
- Tablo 9: Hastalısız Sağkalım ile İlişkili Faktörler - 1
- Tablo 10: Hastalısız Sağkalımla İlişkili Faktörler – 2
- Tablo 11: Adjuvan Kemoterapi İhtiyacı ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki
- Tablo 12: Adjuvan Kemoterapi İhtiyacı ile Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 13: Adjuvan Radyoterapi İhtiyacı ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki
- Tablo 14: Adjuvan Radyoterapi İhtiyacı ile Hastalık Özellikleri Arasındaki İlişki
- Tablo 15: Adjuvan Brakiterapi İhtiyacı ile Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi
- Tablo 16: Adjuvan Brakiterapi İhtiyacı ile Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 17: P53 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler
- Tablo 18: MLH1 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler
- Tablo 19: MSH2 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler
- Tablo 20: MSH6 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler
- Tablo 21: PMS2 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler
- Tablo 22: Sağkalım Analizi
- Tablo 23: Hastalısız Sağkalım Analizi
- Tablo 24: Mortaliteye Göre Tümör Çapı ve ROC Curve Sonuçları
- Tablo 24a: Mortaliteye Göre Tümör Çapı (Kesme Değeri) İlişkisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir. (1,2) Yaşam süresi beklentisinin ve obezite prevalansının artması nedeniyle endometrium kanserinin de insidansının artacağı düşünülmektedir. (3,4).

Endometrial kanser yönetiminde tedavi modalitelerinin gelişimine bağlı olarak sağkalım oranında artış görülmektedir (5). Buna ek olarak endometrial kanserin prognozunu öngörmede klasik evreleme sistemine ek olarak bir takım genetik ve moleküler belirteçler tanımlanmış olup, bunlara dayanarak prognoz ve tedaviye yanıtı öngörme mümkün görünmektedir.

Endometrium kanserinin prognozu; tümörün evresi ve histolojik tipi ile belirlenir(5). Evre I Endometrium kanseri için beklenen 5 yıllık sağkalım %92 ve Evre IV kanser için 5 yıllık sağkalım %15 olarak bildirilmektedir (5).

Endometrium kanserleri prognostik açıdan 2 tipe sınıflandırılmıştır. Tip 1 Endometrium kanseri daha yaygın görülür. Endometrioid histolojiye sahiptir, düşük derecelidir ve genellikle erken evrede tanı alır. Tip I Endometrial kanserlerin prognozu daha iyidir ve ortalama 5 yıllık sağkalım oranı %85'tir(6). Tip 2 Endometrium kanseri ise seröz ve berrak hücreli gibi non-endometrioid histolojilere sahip olup daha ileri evrede tanı alır ve genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilidir (6)(7). Tanımlanan diğer başlıca prognostik faktörler ise yaş, tümör boyutu, lenfovasküler saha invazyonu (LVSI), myometrial invazyon, servikal veya adneksiyal tutulumdur.(5) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020'de yayınladığı yeni sınıflama ile histolojik biyo belirteçlerin öneminden bahsetmiştir.(8) Endometrial karsinomun moleküler patogenezinin anlaşılmasına başlanması ile karsinomun moleküler alt tipinin sınıflamaya dahil

edilmesi, prediktif ve prognostik açıdan daha doğru kategorizasyon ve tedavi için bilgi sunmaktadır. (8)

Endometrium kanserinde evreleme cerrahi olarak yapılır. Total Abdominal Histerektomi (TAH), bilateral salphingo-ooferektomi (BSO) ile Pelvik – Paraaortik Lenf nodu disseksiyonu (PPLND) cerrahi evreleme için yapılmakta olup abdominal kaviteye yayılmış vakalarda sitoredüktif cerrahi yapılmaktadır. (6)

Bu çalışmada endometrial kanser tanısı alan 164 olgunun yönetiminde ortalama ve hastalıksız sağkalımla ilişkili faktörler araştırılmıştır. Evre, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı gibi klasik prognostik verilerin yanı sıra immün boyama sonuçları ile genetik analizlerin sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır. Buna ek olarak bu skorların ve sağkalımın adjuvan tedavi ile ilişkisi de araştırılmıştır.

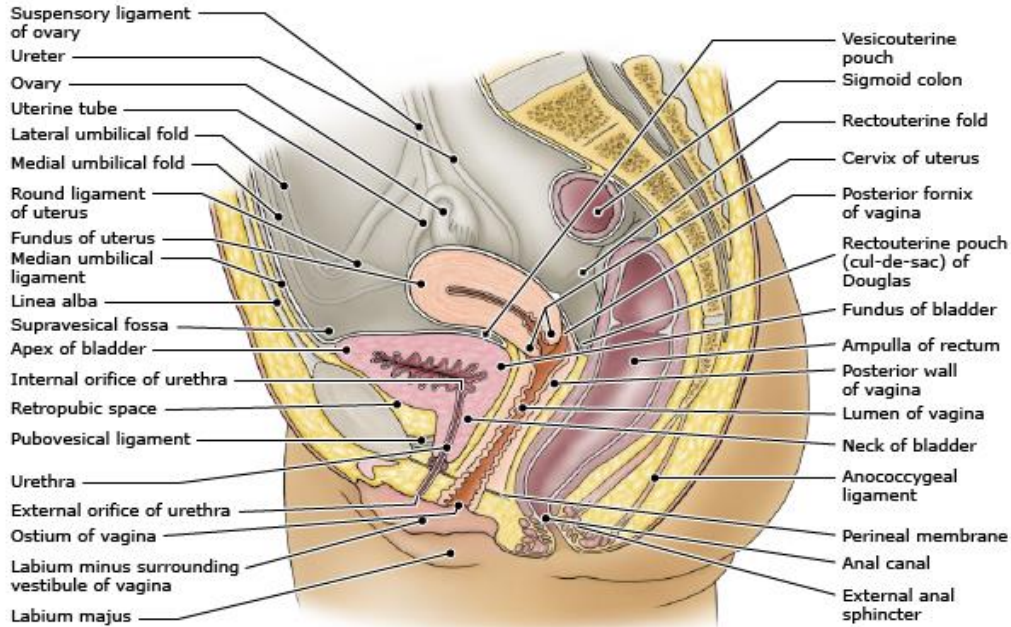
GENEL BİLGİLER

UTERUS ANATOMİSİ

Kadın üst genital sistemi; serviks, uterin korpus, fallop tüpleri ve overlerden oluşur.

Uterus, kadın iç genital organlarının ve pelvik anatominin merkezi anatomik simgesidir.

Kadın pelvisinin sagittal bir görünümü şekilde gösterilmiştir. (Şekil 1)



Şekil 1: Uterus Anatomisi *Reproduced with permission from: Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2006. Copyright © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

Uterus embriyolojik olarak paramezonefrik(müller) kanallarının orta hatta birleşmesiyle oluşur. Uterus ön tarafta mesane ve arka tarafta rektum arasında bulunan kas yapısında bir organdır. Uterus boyutları; yaş doğurganlık ve menstrüel siklus dönemine göre değişiklik göstermekle birlikte; daha önce doğum yapmamışlarda ortalama 4x6x8cm boyutlarında olup yaklaşık ağırlığı 70-90gr arasındadır. Uterus öncelikle bir pelvik organ olmasına rağmen, gebelik döneminde myometriyumun hipertrofisi ve hiperplazisi nedeniyle epigastrik bölgeye kadar ulaşabilir. Uterusun en yaygın anatomik pozisyonu antevent-anteflekstir. Sagital düzlemde uterusun şekli “piriform” olarak tanımlanmıştır. Uterus; fundus, corpus, isthmus ve serviks olmak üzere 4 ana anatomik yapıdan oluşur. Corpus yapısı uterusun boyut olarak en büyük kısmıdır. Uterin isthmus ise, uterin corpus ve serviksin bulunduğu yer olarak tanımlanır. Fundus ise fallop tüplerinin uterin kaviteye açıldığı kısma verilen isimdir. (9)

Kanlanması Ve Lenfatik Drenajı

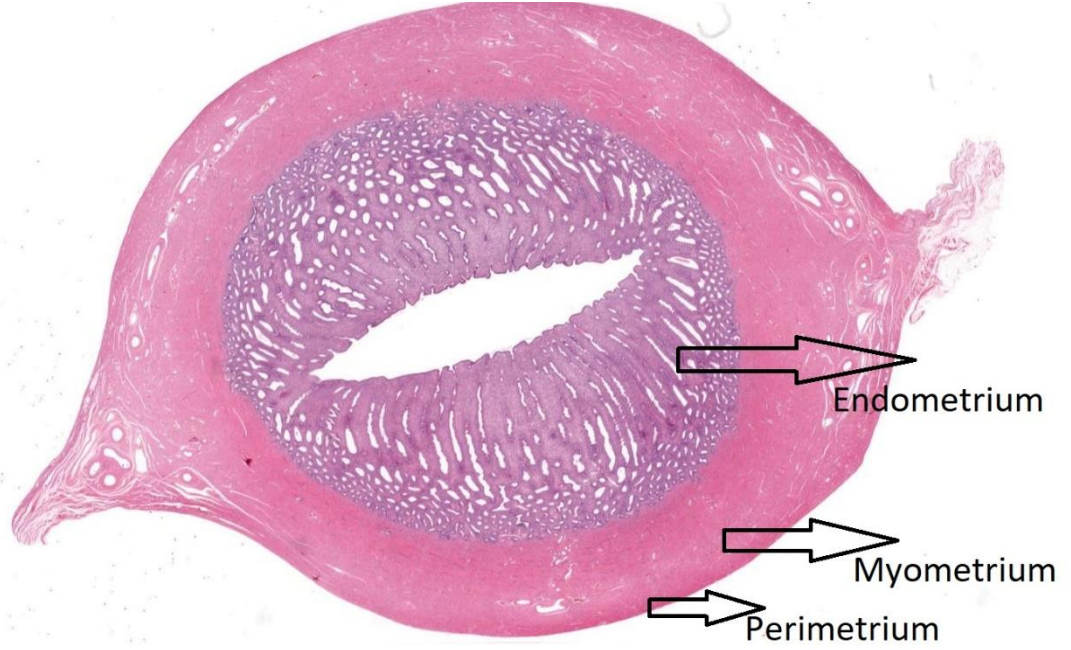
İnternal iliak arterin ön dalı, kadın genital organları besleyen en önemli damarlardan biridir. Uterin arter uterus besleyen ana damardır. Alt uterin segment, vajinal arterin dallarını da içeren ikili bir kan beslemesine sahiptir. Overler, abdominal aortadan çıkan ovarian arterden beslendiği için bir istisnadır.

Pelvik organların venöz dönüşü arteriyel damarları takip eder. Uterin ven uterustan kan alır ve internal iliak vene akar. Pelvisin lenfatik ağı karmaşıktır ancak jinekolojik maligniteleri evrelerken ve tedavi ederken lenfatik ağı bilmek önemlidir. Genellikle pelvik organlar internal ve external iliak lenf düğümlerine drene olur.(10)

2017 tarihli bir çalışma, uterusun iki ana lenfatik drenaj yolu olduğunu, üst yol olarak external iliak ve/veya obturator lenf düğümlerine drene olduğunu; alt yol olarak ise internal iliak ve/veya presakral lenf düğümlerine drene olduğunu göstermektedir. (11)

Uterusu destekleyen başlıca ligamentler; Round Ligament, transvers servikal ligament (kardinal ligament), Uterosakral ligament ve broad ligamenttir. Kardinal ligament pelvis yan duvarından servikse kadar uzanır ve broad ligamentin tabanında sonlanır. Uterosakral ligament, serviksten sakruma kadar uzanır ve uterusu antevent pozisyonunda tutmada önemli rol oynar. Puboservikal bağ, uterusu anterior destek sağlayarak sistoselin önlenmesine yardımcı olur. Broad Ligament, over ve fallop tüplerini üzerinde yer alır ve pelvis yan duvarına sabitler. (9)

UTERUS HİSTOLOJİSİ



Şekil 2: Uterus Histolojisi *<http://histologyguide.com/slideview/MHS-223-uterus/18-slide-1.html>

Uterus, myometrium adı verilen bir dış düz kas tabakasından, endometrium adı verilen bir iç tabakadan oluşur. Seroza visseral peritondan oluşur ve uterusun en dış kısmını kaplar. [Şekil 2]

Endometriyumun üç katmanı vardır: stratum kompaktum, stratum spongiosum (daha sonra stratum fonksiyonelis'in oluşmasını sağlar) ve stratum bazalis.

Stratum compactum ve stratum spongialis, adet döngüsünün ilk yarısında (proliferatif faz) stratum fonksiyonelise dönüşür.

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometriyal hiperplazi (EH), endometriyal bezlerin proliferasyonudur ve tiplerine göre iki sınıfa ayrılır. Atipi olmayan EH (genellikle non-neoplastik) ve atipi olan EH (neoplastik; endometriyal intraepitelyal neoplazi [EIN] olarak da adlandırılır). Endometrial hiperplazi, özellikle atipili ise endometriyal karsinomaya ilerleyebileceği veya endometrial karsinomla birlikte var olabileceği için klinik öneme sahiptir. (12) (13)

2014'te güncellenen WHO sınıflamasına göre;(14)

- Normal Endometrium ve Normal proliferatif endometrium, stroma içinde gland kalabalığı göstermez (gland/stroma oranı $<2:1$). Normal sekretuar endometriumda gland/stroma oranı $>2:1$ olabilir. Sekretuar fazındaki glandlar sayıca artmış olsa da organize, glandları oluşturan hücreler aralıktır ve mitotik olarak aktif değildir.
- Atipsiz hiperplazi gland/stroma oranını artmış (>2) büyümüş fakat atipik nükleer özellikler görülmemektedir.
- Atipili hiperplazide gland/stroma oranı daha da artar, hücresel mitozda artış ve nükleer atipi ile glandlarda düzensizlik vardır.

Endometrial Hiperplazi Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin çoğu, endometriyumun progesterin tarafından karşılanmayan sürekli östrojene maruz kalmasını içerir. Bu etki, endojen (örneğin, obezite, ovulasyon fonksiyon bozukluğu) veya eksojen (örneğin, reçetesiz ve topikal tedaviler dahil ilaçlar) östrojen kaynağına bağlı olabilir. (15) (16)

Endometrial hiperplazide hastalar genellikle anormal uterin kanama şikayetiyle başvurur. Daha az olmakla birlikte; anormal servikal sitoloji sonucu, pelvik ultrasonografide post-menopozal endometrial kalınlık artışı ve başka bir endikasyon sonucu yapılan histerektominin patolojik incelemesi sonucu karşımıza çıkabilir. (17)(18)

Atipili EH tanısı konulan hastalarda endometrial adenokarsinom açısından mutlaka değerlendirilmeli ve endometrial karsinom dışlanmalıdır. (19) Hastanın, gelecekteki doğurganlık isteği, yaşı, akut vajinal kanama varlığı, tedavi kararını belirlemekle birlikte bu hasta grubunda cerrahi eksizyon yapıp nihai patoloji sonucunda kanser olup olmadığı incelenmesi önerilmektedir

ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik

malignitedir. (1) (2) Endometrioid karsinom, uterus maligniteleri ve endometrial kanserin en yaygın histolojik tipidir. Endometriod tümörler, anormal uterin kanama ile erken aşamada bulgu vermesi ile daha iyi prognoza sahiptir. Seröz ve berrak hücreli gibi diğer endometrium karsinom tipleri genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilidir. (5)

Endometrial karsinom Amerika Birleşik Devletlerinde görülen kanserlerin yaklaşık %3'ünden sorumludur ve kadınlarda; meme, akciğer ve kolon kanserinden sonra en sık görülen 4. kanserdir.(20) Görülme insidansı 60-70 yaşları arasında pik yapar. Vakaların %2-5'i 40 yaş öncesinde bildirilmiş olup, 50 yaş öncesi endometrial karsinom saptanan hastalar genellikle kronik anovulasyon ve obezite nedeniyle yüksek riskli olanlardır. (21)(22)

Histolojik Sınıflama

1983'de Bokhman tarafından metabolik etkileri, patolojik özellikleri ve prognozları açısından 2 tip Endometrial Karsinom tanımlanmıştır. (3)

Tip 1 Endometrium Kanseri: Daha yaygın (>%65), östrojen kaynaklı, düşük grade ve genellikle endometrioid histolojide olup daha düşük myometrial invazyon ve genellikle daha iyi prognozla (5 yıllık sağkalım> %85) ilişkili olan tiptir.

Tip 2 Endometrium Kanseri: Daha az görülen, östrojenle ilişkisi olmayıp progesterona yanıtı olmayan, genellikle histolojisi seröz veya berrak hücreli tipte olan agresif yüksek gradeli ve daha kötü prognozla ilişkili olan tiptir.

Tablo 1: Endometrial Kanser Sınıflandırması

	Tip I	Tip II
Klinik Özellik	Obezite, Metabolik Sendrom, Karşılanmamış Östrojen	Yok
Histoloji	Endometrioid	Non-Endometrioid
Grade	Düşük	Yüksek
P53 Mut	Yok	Var
Prognoz	İyi (5 yıllık sağ kalım >%85)	Kötü (5 yıllık sağ kalım %55)

Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid histoloji, endometrial karsinom tiplerinin %80'ini oluşturan tipidir.(23) Endometrioid adenokarsinomlar Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından oluşturulan tümörün yapısal ve nükleer olarak derecelendirildiği bir sistem ile sınıflandırılır. (24)

Yapısal Grade;

- Grade I : %5'ten daha az solid bileşen içerir
- Grade II: %6 ve %50 oranında solid bileşen içerir
- Grade III: %50'den fazla solid bileşen içerir.

Nükleer Grade:

- Grade I: Nükleus yuvarlak/oval şekildedir. Kromatin dağılımı düzgündür. Nükleolus küçük veya belirgin değildir.
- Grade II: Düzensiz oval görünümde nükleus, orta büyüklükte nükleolus ve kromatin kümelenmesi dikkati çeker
- Grade III: İri pleomorfik nükleus, iri ve düzensiz nükleolus, kaba kromatin ve çok sayıda mitoz izlenir

Grade I ve Grade II düşük grade ve iyi-orta diferansiasyon ile ilişkilendirilmiş olup iyi prognozla ilişkilidir. Grade III tümörler ise az diferansiye kötü prognoz ile ilişkilidir.

Histolojik Grade sadece endometrioid adenokarsinomlar için kullanılır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar yüksek grade olarak sınıflandırılır.

Seröz Adenokarsinom

İkinci en sık görülen endometrial karsinom tipidir. Vakaların %10'unu oluşturur. Yoğun mitoz ve nekrotik çok sayıda pleomorfik tümöral hücreyle kaplı olan papillanın görülmesi ile histolojik tanısı konur. Çoğu hastada tanı sırasında derin myometrial ve vasküler invazyonun yanı sıra ekstra uterin yayılım da görülmesi nedeniyle kötü prognozla ilişkilidir. Tümör tıpkı over karsinomundaki gibi peritoneal yüzeylerde de görülebilir. (25-26)

Berrak Hücreli Karsinom

Endometrial karsinomun az görülen histolojik alt tipidir. (%1-5) Endometrioid adenokarsinoma göre genellikle daha ileri yaşta ortaya çıkar ve tıpkı seröz karsinom gibi yüksek gradelidir Tanı esnasında genellikle ileri evrededir. (27-28)

Müsinöz Adenokarsinom

Müsinöz karsinom, intrasitoplazmin müsin içeren hücrelerin izlendiği endometrial karsinomun nadir görülen bir histolojik alt tipidir. WHO tanımına göre tümör %50'den fazla müsinöz hücreden oluşur ve tümör hücrelerinin geri kalanı endometrioid morfoloji gösterir. Bu tümör tipi de genel olarak düşük dereceli ve iyi prognozludur. (29)

Mikst Hücreli Adenokarsinom

Endometrial lezyonda birden fazla histolojik tipin bir arada bulunmasıdır. Endometrial ve seröz veya seröz ve berrak hücreli gibi alt tipler bir arada bulunabilir. Minor bileşenin tümörün minimum %5'ini oluşturmalıdır. (30)

Karsinosarkomlar

Geleneksel ismi olan malign mikst müllerian tümör olarak da adlandırılan uterin karsinosarkomlar ender görülen endometrial karsinomlardır. (<%5) Hem malign epitelyal hem de malign mezenkimal bileşen içeren bir bifazik tümördür. (31) Uterin karsinosarkomlu hastalarda tanı anında %30-40 oranında lenf nodu metastazı görülürken %10'uda akciğerde viseral metastazlar da gözlenmektedir. (32)

MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

WHO tarafından 2020 yılında 5. Versiyonu yayınlanan Kadın Genital Trakt Tümör Sınıflandırması'nda endometrial karsinom için önerilen yeni moleküler sınıflandırma ile Bokhman'ın 1983'de yayınladığı geleneksel histomorfolojik sınıflandırma arasındaki ilişki vurgulanmıştır.

Endometrial karsinomun moleküler patogenezinin anlaşılmasına başlanması ile karsinomun moleküler alt tipinin sınıflamaya dahil edilmesi, prediktif ve prognostik açıdan daha doğru kategorizasyon ve tedavi için bilgi sunmaktadır. (8)

DNA polymerase epsilon (POLE) mutant alttip (POLEmut; TCGA "POLE [ultramutated]," eski adıyla "POLE," veya "POLE EDM")

Bunlar, DNA replikasyonu ve onarımında yer alan bir gen olan POLE'nin eksonükleaz alanında tekrarlayan mutasyonlara sahip kopya sayısı sabit Endometrial Karsinomlardır. (33-36)

POLEmut olan Endometrial kanser hastaları genellikle daha genç ve daha zayıftır. Bu hastalar genellikle agresif patolojik özelliklere (örn., yüksek dereceli, lenfovasküler alan

invazyonu) sahip olmalarına rağmen, çok sayıda çalışmada doğrulanmış oldukça olumlu sonuçlara (5 Yıllık Sağ Kalım > %96) sahiptir. POLE pozitif olgularda immün yanıtın yeterli ya da kuvvetli olması prognozu oldukça iyileştirmektedir(36-40).

POLE mutasyonlarını araştıran PORTEC-4 ve TAPER çalışmaları devam etmektedir

Mismatch repair deficient alttip (MMRd; TCGA "MSI [hypermuted]" eski adıyla MMR-D)

Bu tümörler az sayıda somatik kopya sayısı değişikliklerine sahiptir fakat MMR proteinlerin ((mutL homolog 1 [MLH1], postmeiotic segregation 2 [PMS2], mutS homolog 2 [MSH2], veya mutS homolog 6 [MSH6]) disfonksiyonuna sekonder olarak yüksek mutasyonal yük ve tümörle infiltre lenfosit oranına sahiptir. MLH1 'ın epigenetik sessizliği bu subtipin genelinden sorumludur ve ek olarak tüm MMR genlerinin herhangi birindeki somatik ve germline mutasyonları (Lynch syndrome) da içerir. DNA Mismatch Repair genlerindeki mutasyon ve işlev kaybı sonucunda mikrosatellite instabilite (MSI) ortaya çıkar ve hücredeki mutasyon birikimi DNA onarımını engeller.

Reseptör Tirozin kinaz (RTK)/RAS/beta-catenin yolları ve fosfataz-tensin homolog (PTEN)/phosphoinositide 3-kinase (PI3K) sinyal yolları genellikle MSI ve endometrial Karsinomlara yol açar. (41-42)

Endometrium kanserinde MSI ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilsede geriye dönük veriler incelendiğinde MMRd saptanan Endometrium kanserlerinde radyasyon tedavisine duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Bu durum ileri evre tümörlerde beklenenden daha olumlu sonuçlar elde edilmesini açıklamaktadır. (43)

No specific molecular profile (NSMP; TCGA Düşük kopya sayılı [endometrioid], eski adıyla p53 wild-type ["p53wt"] ve "NSMP/p53wt")

Bu moleküler alt tiple ilişkili endometrial karsinomlar; genomik olarak stabil, MMR fonksiyonu yeterlidir ve orta düzeyde mutasyon yükü mevcuttur. P53 ekspresyonu normal ve POLE wild tiptedir. Bu grup genellikle estrogen ve progesteron reseptör pozitifliğine sahiptir ve hormonal tedaviye yüksek yanıt beklenir.

Anormal p53 (p53abn; TCGA Yüksek kopya sayılı [serous-like])

Bu moleküler alt tipdeki endometrial kansinolar, yüksek grade seröz ovarian kansere benzer şekilde, yüksek somatik değişiklik ve mutasyon yüküne sahiptir. Bu alt tip kötü prognozla ilişkilidir ve endometrium kanserinde mortalitenin %50-70'İnden sorumludur. (44)

RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanserinde karşılanmamış östrojen en önemli risk faktörüdür. (46) Bu bağlamda geç menapoz, erken menarş, obezite, nulliparite ve tamoksifen kullanımı gibi eksojen ve endojen östrojen maruziyeti endometrium kanserinin ana risk faktörlerini oluşturmaktadır. (47)

Eksojen Östrojen

Kadınlarda, postmenopozal ve perimenopozal semptomların azaltmak için sadece östrojen preparatlarının kullanımının çoğalmasıyla endometrial kanserlerde de kayda değer bir artış meydana gelmiştir. Karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometrial kansinom görülme riski 3-6 kat artar. (48) Karşılanmamış östrojen kullanımının 10 yıl veya daha fazla süreyle olması durumunda risk 9,5 kata yükselir. (49).

Diğer taraftan kombine östrojen ve progesteron tedavisi alan hastalarda, endometrial hiperplazi riskinde artış olmadığı gibi kombine oral kontraseptif tedavisi alan hastalarda endometrium kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir. (50)

Tamoksifen

Tamoksifen, selektif bir östrojen reseptör modülatördür. Meme kanseri olan kadınlarda adjuvan tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Tamoksifen, reproduktif dönemdeki kadınlarda endojen östrojeni antogonize ederek endometriumda atrofiye yol açarken hipoöstrojenik postmenopozal hastalarda endometrium üzerinde zayıf bir östrojenik etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla bu etki endometrial kansinom riskinde artışı ile ilişkilendirilmiş olup Tamoksifen epigenetik yollarla PAX geni üzerinden kansere neden olmaktadır(51).

Endojen Östrojen

Adrenal prekürsörlerin estradiol ve estrone dönüşü ve kronik anovulasyon, endojen östrojen düzeyinde artışın en sık nedenleridir. Ayrıca östrojen salgılayan bazı tümörler de endometrial kansinoma yol açabilmektedir.

Polikistik Over Sendromu(PCOS) azalmış ovulasyon veya kronik anovulasyon, overlerden androjen üretimi ve periferik insulin direnciyle karakterizedir. PCOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti söz konusudur. Bu durumun endometrial karsinom riskinde 2.7 kat artışa neden olduğu saptanmıştır. (52)

Obezite

Endometrium kanseri, artan beden kitle indeksi (BMI) ile orantılı olarak artar ve morbid obez (BMI>40) hastalarda risk 6 kat artar. Premenopozal dönemdeki kadınlar için androjenlerin adipoz dokuda androjenlerin estron ve estradiole artmış aromatzasyonu ile ilişkilendirilir. (53)

Östrojen Salgılayan Tümörler

Overin granüloza hücreli tümörleri nadir görülmekle birlikte, artmış östrojen salınımına neden olması nedeniyle endometriumda karşılanmamış östrojen etkisine yol açarak hiperplazi ve endometrial karsinom ile ilişkilendirmek mümkündür. Granüloza hücreli tümörleri olan kadınların %9-13'ünde endometrial karsinom görülür. (54)

Erken Menarş - Geç Menapoz ve Nulliparite

Erken menarş ile geç menopoz kadınlarda artmış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir. Nulliparite ve özellikle infertilite endometrial karsinom için risk artışına yol açarken artmış parite endometrial karsinom riskini azaltmaktadır. (55) (56)

KLİNİK ÖZELLİKLER VE PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Semptomlar

Anormal uterin kanama (AUK) ve postmenapozal kanama EH ve endometrial karsinomda en sık görülen başvuru şikayetidir.(57) Diğer başvuru şikayetleri arasında vajinal akıntı, pelvik ağrı, disparoni ve kilo kaybı yer alır. Endometrial karsinomu olan hastaların %90'ı postmenapozal kanama ile başvurur ve sıklıkla hastalığın erken evresinde tanı alır. (58)

Menapoz öncesi dönemde karşılaşılan ara kanamalar veya yoğun ve uzamış menstrüal kanamalar da mutlaka değerlendirilmelidir. Bu dönemdeki anormal kanamalar genellikle hormonal düzensizliklere bağlanmaktadır ve bu durum hastalığın tanısında gecikmeye neden olmaktadır.

Atipik glandüler hücrelerin görüldüğü anormal servikal sitoloji ile başvuran hastalarda kolposkopinin yanı sıra mutlaka endoservikal küretaj ve endometrial örnekleme için hasta

değerlendirilmeli; artmış risk faktörü olan veya 35 yaş üstü hastalara yapılacak örnekleme endometrial biyopsi de eklenmelidir. (59)

20-44 yaş arası medikal tedaviye yanıt alınamayan veya uzun süreli östrojen maruziyeti olan anormal uterin kanamalı hastalarda endometrial değerlendirme yapılmalıdır. 44 yaş üstü kadınlar AUK şikayeti olması durumunda endometrial örnekleme ile değerlendirilmelidir. (60)

Bulgular

Hastalar genellikle obez ve postmenapozal dönemdedir. İleri evre tümörlerde batında asit izlenebilir, periton ve omentum üzerindeki metastazik kitleler palpe edilebilir. Vajinal kanamaya neden olabilecek diğer sebeplerin dışlanabilmesi için, perine, vulva, vajen ve serviks detaylıca değerlendirilmelidir.

Ultrasonografi

Anormal uterin kanaması olan hastalarda, mümkünse transvajinal ultrasonografi (tvusg) ile endometrial kalınlık mutlaka ölçülmeli, uterus, adneksler ve cul-de-sac değerlendirilmelidir. Özellikle postmenapozal kanaması olan hastalarda endometrium duvar kalınlığının 5mm ve üzerinde olduğunda kanser riski göreceli olarak artmaktadır. (61)

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) TVUSG’de endometrial kalınlık ≤ 4 mm olarak ölçülmesinin endometrial malignite açısından %99 oranında negatif prediktif değerinin olduğunu belirtir. (62)

48 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, TVUSG ile değerlendirilen hastaların endometrium duvar kalınlığının ince olması nedeniyle endometrial kanserlerin %4’ünün kaçırılacağı bu nedenle semptomatik hastalarda daha invazif tanısal işlemlerin yapılması gerekmektedir. (63)

Endometrial Biyopsi

Endometrial karsinomdan şüphelenilen hastalarda, endoservikal kürataj ve endometrial biyopsi ile değerlendirme yapılmalıdır. Endometrial biyopsi, karsinomun saptanması için %85-95 duyarlılığa sahip olan hassas, minimal invazif ve nispeten ucuz bir testtir. (64)

Hastalar, endometrial biyopsi ve TVUSG ile birlikte değerlendirildiğinde endometrial karsinomlar için >%96 özgüllük ile >%94 negatif prediktif değerle öngörülebileceği saptanmıştır. (65)

Postmenapozal kanama için ise altın standart yöntem fraksiyone küretajdır. Endometrial kalınlığın 4mm'den fazla olduğu veya şiddetli kanaması olan hastalarda endometrial biyopsi sonucu negatifse, anestezi altında fraksiyone küretaj işlemi uygulanmalıdır. (66)

Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif hazırlık döneminde hastanın hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar belirteçlerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Tip I endometrium kanserinde nadiren gerekse de, tip II endometrial kanserlerde toraks ve üst batının bilgisayarlı tomografi (BT) ile taraması yapılmalıdır. BT'de myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesinde kısıtlı faydası vardır. Ancak yaygın peritoneal tutulumu olan hastalarda karaciğer ve akciğer metastazlarını değerlendirmede ve olası hidronefrozu dışlamak için kullanım yeri vardır. (67)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), myometrial invazyonu ayırt etmede %83, servikal tutulumun saptanması için %89'luk pozitif prediktif değere sahiptir. (68)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), henüz tedavi edilmemiş olgularda lenf nodu metastazını saptamada yeri olsa da rutin taramanın bir parçası olarak kabul edilmemektedir. (69)

Tümör Belirteçleri

Endometrium kanserinde tümör belirteçlerinin yeri henüz net değil veya düşük değerli olarak kabul edilmektedir. Fakat Serum Kanser Antijen 125 (CA 125) değerinin tedavi sonrası ve takiplerinde yükselmesi sağkalımı değerlendirmede faydalı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle tip II endometrial kanseri veya yüksek gradeli endometrial kanserlerde metastazla ilişkilendirmek için rutin olarak kullanılmaktadır. (70)

EVRELEME

FIGO 1988'de yayınladığı yeni evreleme sistemi ile endometrial kanser için klinik evreleme yerine cerrahi evreleme sistemine geçti. Patologların önerileri ve sistemin uygulanabilirliği açısından 2009'da yapılan güncelleme ile birlikte evreleme sistemi son halini aldı.(7)

Tablo 2: FIGO Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi (2009) (7)

Evre 1	Tümör Uterus içerisinde sınırlı
Evre 1A	Tümör endometriuma sınırlı veya myometrial invazyon %50'den daha az
Evre 1B	Tümörün myometriuma invazyonu %50 veya daha fazla
Evre 2	Servikal Stromada tutulum var fakat tümör uterusu sınırlı
Evre 3	Tümör uterus dışına yayılmış fakat rektum veya mesanede tutulum yok
Evre 3A	Tümör Uterus Serozasına ve/veya Tuba ve/veya Overlerde Mevcut
Evre 3B	Tümörde vajinal ve/veya Parametrial tutulum mevcut.
Evre 3CI	Pelvik Lenf Nodunda Tutulum Mevcut
Evre 3CII	Paraaortik Lenf Nodunda Tutulum Mevcut
Evre 4:	Rektum-Barsak Mukozası ve/veya Mesanede tutulum ve/veya Uzak metastaz
Evre 4A	Mesane ve/veya Rektumda tutulum mevcut
Evre 4B	İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu dahil uzak metastaz

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Evre

Genel olarak değerlendirildiğinde endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Evre 1 hastalık için 5 yıllık sağkalım %92, evre 2 hastalık için 5 yıllık sağkalım %74 ve Evre 3 için %8 ve Evre 4 hastalık için %15 olarak saptanmıştır. (6)(7)

Histolojik Tip

Histolojik tip endometrial karsinomun prognozunu etkileyen önemli bir göstergedir. (71) WHO tarafından Grade I ve Grade II endometrioid adenokarsinomlar Tip I endometrial kanser olarak değerlendirilmiş olup seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve Grade III endometrioid karsinom Tip II endometrial kanser olarak sınıflandırılmıştır. Tip II endometrial karsinomlar p53 mutasyonunun eşlik ettiği yüksek gradeli karsinomlar olup 5 yıllık sağkalım %55 oranındadır.

Tümör boyutu

Schink ve Arkadaşları yaptıkları çalışmada, tümör boyutunun bağımsız prognostik bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Tümör çapının 2cm'den küçük olan hastaların %4'ünde, tümör çapının 2cm'den büyük olan tümörlerin %15'inde ve uterin kaviteyi tamamane tutan tümörlerin %35'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır. (72)

Lenfovasküler alan invazyonu

Vasküler ve lenfatik kanallardaki tümöral emboli alanları olarak tanımlanırlar. Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) varlığı, birçok çalışmada lenf nodu metastazı ve hastalık nüksü nedeniyle kötü sonuçla ilişkilendirilmiş bağımsız bir risk faktörüdür (73)

Myometrial İnvazyon

Tümörün myometrial invazyon derinliğinin artması, LVSI riskini de arttırmaktadır. Myometrial invazyonun derinliği arttıkça ekstrauterin tutulum artmakta olup hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. (74)

Alt Uterin Segment İnvazyonu

Alt uterin segment invazyonu tümörün cerrahi evrelemesinin bir parçası değildir. Erken evre kanserlerde alt uterin segment invazyonu lenf nodu invazyonu için artmış risk olarak belirlenmiştir. Fakat bağımsız risk olarak sağkalıma etkisi bilinmemektedir. (75-76-77)

Pozitif Peritoneal Sitoloji

Pozitif peritoneal sitolojinin prognostik önemi tartışmalıdır. FIGO'nun 2009'da yayınladığı cerrahi evreleme sisteminin bir parçası olmaktan çıkarmıştır. Cerrahi evreleme yapılan hastaların yaklaşık %11'inde pozitif sitoloji ile karşılaşmaktadır. Bu hastaların genellikle ekstrauterin invazyonu olan ileri evre tümörü mevcuttur.

Erken evre endometrium kanserinde pozitif periton sitolojisinin nüks oranlarını arttırdığı ve sonuç olarak sağkalımı azalttığı ile ilgili çalışmalar (78-79) bulunurken bir grup çalışmada da arada anlamlı fark saptanmamıştır. (80-81)

Avrupa Jinekolojik Onkoloji Topluluğu (ESGO) Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Topluluğu (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Topluluğu (ESP) tarafından yayınlanan güncel prognoz için risk tablosunda moleküler belirteçlerin öneminden bahsedilmiştir. (82)

Tablo 3: ESGO/ESTRO/ESP Prognostik Risk Grupları

Risk Grubu	Moleküler Sınıflama Bilinmiyor	Moleküler Sınıflama Biliniyor
Düşük	<ul style="list-style-type: none">• Evre IA endometrioid + Düşük Grade + LVSI negatif veya fokal	<ul style="list-style-type: none">• Evre I-II POLEmutasyonu + endometrial karsinom veya• Evre IA endometrioid karsinom + Düşük Grade + LVSI negatif veya fokal
Orta	<ul style="list-style-type: none">• Evre IB Endometrioid + Düşük Grade + LVSI Negatif veya fokal• Evre IA Endometrioid + High Grade + LVSI negatif veya fokal• Evre IA non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiyel, karsinosarkom, mikst tip) ve myometrial invazyon negatif	<ul style="list-style-type: none">• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük grade + LVSI negatif veya fokal• Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yüksek grade + LVSI negatif veya fokal• Evre IA p53abn ve/veya non-endometrioid ve myometrial invazyon negatif
Yüksek-Orta	<ul style="list-style-type: none">• Evre I endometrioid + Derin LVSI• Evre IB endometrioid ve yüksek grade• Evre II	<ul style="list-style-type: none">• Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom ve derin LVSI• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom ve yüksek grade• Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Evre III-IVa rezidü hastalık yok• Evre I-IVa non-endometrioid karsinom + myometrial invazyon + rezidü hastalık yok	<ul style="list-style-type: none">• Evre III-IVa MMRd/NSMP endometrioid karsinom + rezidü hastalık yok• Evre I-IVa p53abn ve myometrial invazyon + rezidü hastalık yok• Evre I-IVa NSMP/MMRd non-endometrioid karsinom + myometrial invazyon + rezidü hastalık yok
İleri Metastazik	<ul style="list-style-type: none">• Evre III-IVa ve rezidü hastalık var• Evre IVB	<ul style="list-style-type: none">• Evre III-IVa ve herhangi bir moleküler tip saptanan• Evre IVB ve herhangi bir moleküler tip

TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Endometrium kanserinde standart tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi prosedür olarak TAH BSO yapılmasıdır. (83) Geleneksel olarak median kesiyle laparotomi tercih edilirken günümüzde endometrium kanserinde ileri evre de dahil olmak üzere minimal invazif yöntemlerin güvenle kullanılabilirliği belirtilmektedir. (84) Yapılan çalışmalar Laparoskopik

cerrahide çıkarılan lenf nodu sayısı ile laparotomide çıkarılan lenf nodu sayısında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. (85) Minimal invazif yaklaşımların postoperatif ağrıyı azaltması, postoperatif dönemde yara bakımının daha iyi olması, hastanede yatış süresini kısaltması ve günlük aktivitelere geri dönüşü hızlandırması nedeniyle tercih edilmektedir. Morselasyon gerektirebilecek normalden büyük cesametteki uteruslarda ise morselasyon işleminde tümörün batin içine dökülmesine neden olacağı için laparoskopik veya robotik cerrahilerden kaçınılmalıdır. (2)

Operasyon öncesinde yapılacak görüntülemeler lenf nodlarındaki mikrometastazları saptayamaz. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu prosedürünün erken evre tümörlerde yapılması tartışmalıdır. Mariani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; tümör çapı 2cm altında olan myometrial invazyonun %50'nin altında olduğu Grade I / II endometroid tümörlerde lenfadenektominin prognoza ek katkısının olmadığı tespit edilmiştir. (86) Fakat hastalığın tam bir cerrahi evreleme ile değerlendirilmesi, prognozun belirlenmesi ve adjuvan tedavi seçenekleri açısından önerilmektedir. (87)

Bunun yanı sıra pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) ve pelvik - paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan vakaların karşılaştırıldığı çalışmada pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan grubun sağkalımında anlamlı artış olduğu bildirilmektedir. Bu çalışma yüksek riskli veya ileri evre hastaların agresif cerrahiden yarar görebileceğini bildirmiştir. (88)

Özellikle derin myometrial invazyonu olan veya grade III tümör tespit edilen hastalarda evrelemenin bir parçası olarak omental örnekleme de yapılması da önerilmektedir. (89)

Adjuvan tedavi

Radyoterapi: Endometrial kanserde en sık tercih edilen adjuvan tedavi yöntemi radyoterapidir. (90) Düşük riskli, erken evre tümörlerde sağkalım üzerine etkisi gösterilmediğinden genellikle myometrial invazyonu > %50, LVSİ görülen, yüksek gradeli hastalarda tercih edilmektedir. (91)

Vajinal brakiterapi, vajinal kaf nüksü insidansını anlamlı ölçüde azaltır. Ayaktan tedavi yapılabilir ve akut-kronik Gastrointestinal sistem ve Genitoüriner sisteme toksisitesi düşüktür. (92)

PORTEC 2 çalışmasında vajinal kaf brakiterapisinin, ekstrenal beam radyoterapiyle (EBRT) kıyasla vajinal bölgede nüksü azaltmada benzer etkilerinin olduğu ve EBRT'ye kıyasla daha az yan etki profiline sahip olduğu bildirilmiştir. Vajinal brakiterapide pelvik nüks oranları

EBRT'ye göre daha yüksek (%3.8 e karşı %0.5) olmasına rağmen sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yüksek riskli Evre 1-2 tümörü (Derin myometrial invazyon, LVSI, Tip 2 Endometrial kanserle uyumlu histolojik alt tipler olan ve kötü prognostik moleküler faktörler) olan hastalarda pelvik EBRT tedavisi standart olmaya devam etmektedir. (93)

Kemoterapi: Yüksek riskli ve erken evre endometrioid tümörlü hastalarda sistemik adjuvan tedavisinin yeri tartışmalıdır. Ancak PORTEC-3 çalışmasında özellikle lenf nodu metastazlı hastaların tedavisinde adjuvan kemoterapinin yeri olduğunu göstermiştir. (94) Evre 3 Endometrium kanserinde adjuvan radyoterapiyle birlikte kemoterapi kombinasyonu rekürrensiz sağkalımı arttırmak için uygulanan etklili bir yöntemdir. (94)

ENDOMETRİUM KANSERİNDE NÜKS

Endometrium kanserinde en sık lokal rekürrens (%50) görülmekle birlikte, uzak metastaz (%29) ve eş zamanlı lokal ve uzak metastaz (%21) görülmektedir. (95) Lokal nüks olgularının %36'sı asemptomatik, %37'si vajinal kanama ve %16'sı ile pelvik ağrı şikayetiyle başvurmaktadır. Lokal nüksü olan hastalarda tedavi cerrahi, radyoterapi veya bu iki yöntemin kombinasyonu ile sağlanabilir. Yaygın nüksü olan hastalarda sitoredüktif cerrahi oldukça önemli bir yere sahiptir. Sitoredüksiyon yapılamayan hastalarda kemoterapinin sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir. (96)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya Ağustos 2018 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında, endometrial biyopsi sonucunda karsinom saptanması nedeniyle Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji servisinde takip ve tedavisi yapılan ve ana patoloji sonucu üniversitenin Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelenen 164 hasta dahil edilmiştir. Olguların postoperatif dönemde jinekoloji servisi ve jinekolojik onkoloji poliklinik takip verilerinden sağkalım ve nüks durumları incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak endometrial kanser tanısı alıp evre, risk grubu ve frozen sonucuna göre yönetimi yapılan olgular dahil edildi. Hariç tutulma kriteri olarak hastanın operasyon sonrası takiplerine dış merkezde devam etmesi, hasta ve bilgilerine ulaşılamaması olarak belirlendi.

Olgularda cerrahi yöntem olarak evreleme amacıyla histerektomi ve bilateral salphingooferektomi, pelvik lenf nodu diseksiyonu, paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi uygulandı. Histerektomi spesmeni patolojik, immunohistokimyasal olarak hastanemiz Tıbbi Patoloji Ana Bilim tarafından incelendi. Patoloji raporlarında myometrial invazyon yüzdesi, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon varlığı, servikal invazyon varlığı, ovaryan ve tubal invazyon varlığı ve lenf nodu metastazları açısından değerlendirildi. Hastaların bir bölümüne immunohistokimyasal ve moleküler incelemeler uygulandı. Hastaların postoperatif dönemde takipleri pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi, serum CA-125 değerleri, pelvik manyetik rezonans görüntüleme ve Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yöntemi ile yapıldı. Hastalara Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı ile Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı tarafından uygulanan adjuvan tedavi yöntemleri sağkalım ile ilişkilendirmek üzere çalışmaya dahil edildi. Postoperatif dönemde tüm hastaların

jinekolojik onkoloji konseyinde değerlendirilmiş verileri incelendi. Hastaların hastalısız sağ kalım süreleri, ortalama sağ kalım süreleri incelendi. Prognostik faktörler ile hastalısız ve ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca bu faktörler ile adjuvan tedavi arasındaki ilişki de araştırıldı.

Olgular, evreler 2009 FIGO Endometrial Karsinom Evreleme sistemine göre belirlendi. Olguların histolojik tiplendirmesi WHO 2020 sınıflandırması kullanılarak yapıldı. İmmunohistokimyasal inceleme için formalinle sabit parafine gömülü dokulardan kesitler (4 mikronluk) yapıldı. Dokuların dökülmemesi amacıyla pozitif şarjlı lamlara alındı. Yapılan kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekletildi. Sonrasında ksilol ile 15 dakika deparafinize edildi. Derece giderek seyreden alkollerden geçirilip hidrate edildi ve distile suda yıkanıp Benchmark XT marka makineye yerleştirildi. MLH1 (M1, Ventana, RTU), MSH2 (G219-1129, Ventana, RTU), PMS2 (A16-4, Ventana, RTU), MSH6 (SP93, Ventana, RTU), p53(Bp53-11, Ventana, RTU) boyamaları gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Pozitif kontrol amacıyla myometrium kullanıldı. Kesitler Olympus CX43 marka mikroskop ile farklı büyütmelerde tek bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Mismatch Repair Proteinlerinin ekspresyonu tümör hücrelerinin nükleer boyamada ekspresyon kaybı veya korunması olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL METOD

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, arpıklık-Basıklık testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Independent Samples t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi, Fisher Freeman Halton Exact testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Tümör apı için cut

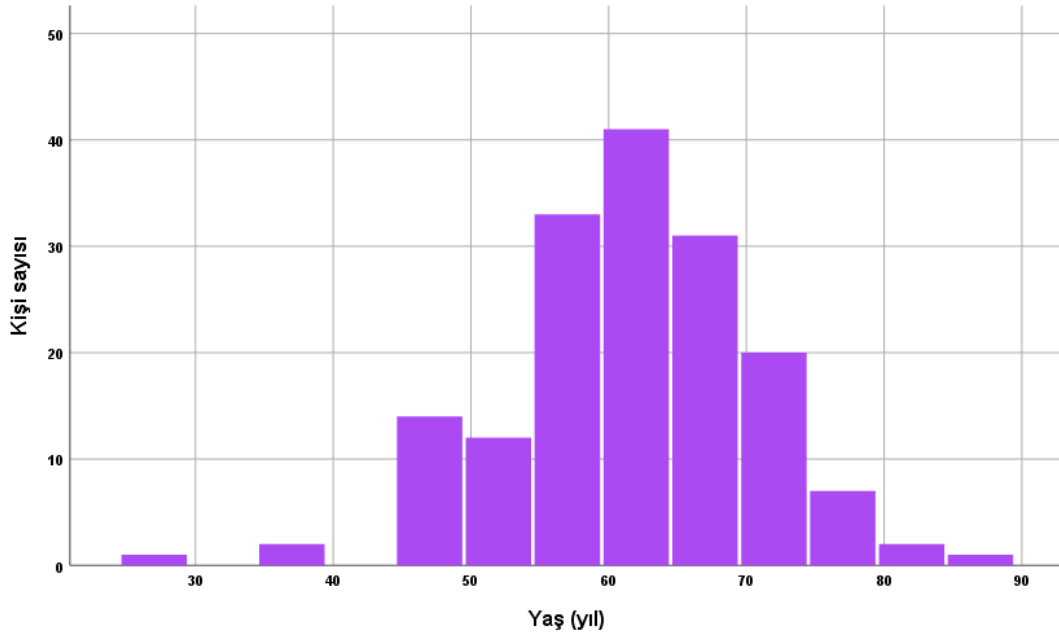
off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma için etik kurul onayı 27 Eylül 2022'de 2022.156.09.03 araştırma protokol numarası ile Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. Etik kurul onay yazısı ekte mevcuttur.

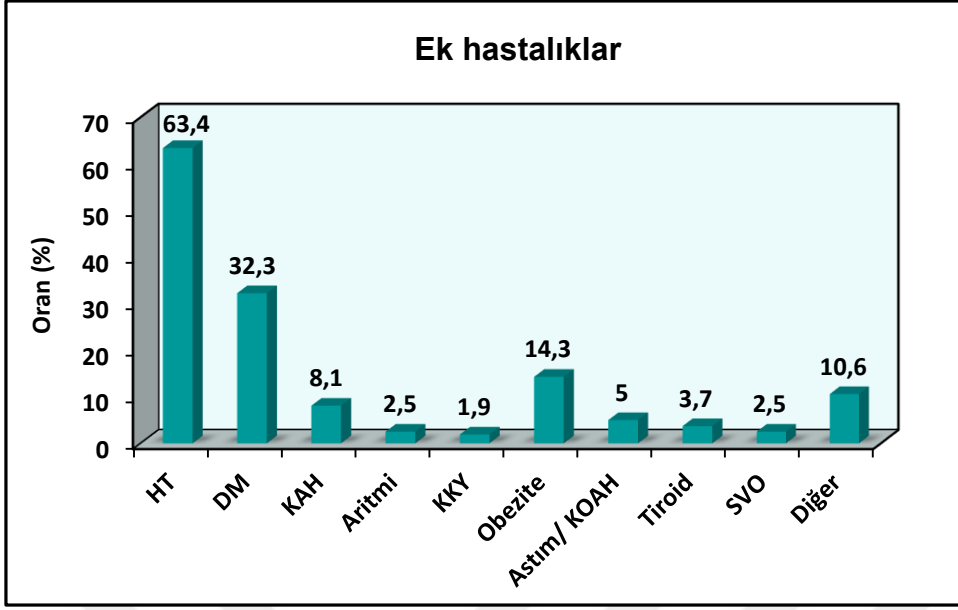


BULGULAR

Çalışma Ağustos 2018 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 164 kadın olgu ile yapılmıştır. Kadınların yaşları 27 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama $61,62 \pm 8,85$ yıldır; %10,4'ü (n=17) 50 yaşın altında, %52,4'ü (n=86) 50-64 yaş aralığında, %37,2'si (n=61) ise 65 yaş ve üzerindedir.



Şekil 3: Yaş dağılımı



Şekil 4: Ek hastalıkların dağılımı

Tablo 4: Demografik Özelliklere İlişkin Dağılımlar

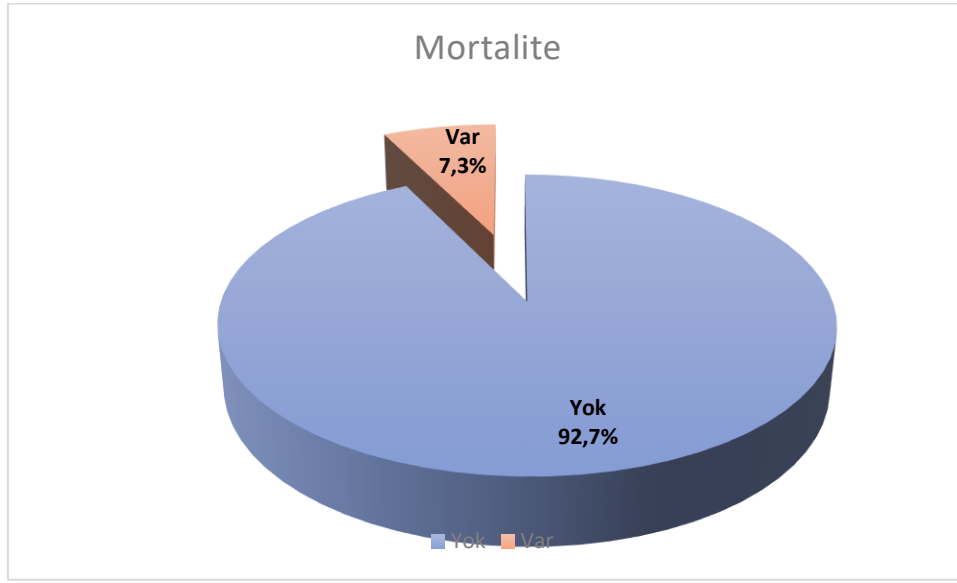
		n	%
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	27-86 (62)	61,62±8,85
	< 50 yaş	17	10,4
	50-64 yaş	86	52,4
	≥ 65 yaş	61	37,2
Ek hastalık (n=161)	Yok	38	23,6
	Var	123	76,4
•Görülen ek hastalıklar (n=161)	Hipertansiyon	102	63,4
	Diyabet	52	32,3
	KAH	13	8,1
	Aritmi	4	2,5
	KKY	3	1,9
	Obezite	23	14,3
	Astım/KOAH	8	5,0
	Tiroid	6	3,7
	SVH	4	2,5
	Diğer	17	10,6
Takip süresi (ay)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	2-87 (18)	23,83±18,90
Mortalite	Yok	152	92,7
	Var	12	7,3
Tanı (n=163)			
Andiferansiye Karsinom		4	2,5
Dediferansiye Karsinom		2	1,2
Endometrial Stromal Sarkom		1	0,6
Endometrioid Karsinom		139	85,3
Karsinosarkom		1	0,6
Seröz Karsinom		14	8,6
Evre (n=160)	Evre I	117	73,1
	1A	92	57,5
	1B	25	15,6
	Evre II	10	6,3
	Evre III	26	16,3
	3A	7	4,4
	3C1	10	6,3
	3C2	9	5,6
	Evre IV	7	4,4
	4A	1	0,6
	4B	6	3,8
	Grade (n=147)	Grade 1	61
Grade 2		59	40,1
Grade 3		27	18,4
Tümör Çapı (n=157)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	1-25 (4)	4,37±3,01
Tümör tipi (n=162)	Tip I	131	80,9
	Tip II	31	19,1
Preop Ca-125 (n=115)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	6-1788 (27)	62,43±171,41
	Normal (< 35)	70	60,9
	Yüksek (≥ 35)	45	39,1

•Birden çok ek hastalık görülmektedir

Çalışmaya katılan olguların %23,6'sında (n=38) ek hastalık görülmezken, %76,4'ünde (n=123) ek hastalıklar görülmektedir. Olguların %63,4'ünde (n=102) hipertansiyon, %32,3'ünde (n=52) diyabetes mellitus, %14,3'ünde (n=23) obezite, %8,1'inde (n=13) koroner

arter hastalığı (KAH), %5,0'inde (n=8) asthna bronchiale /kronik obstriktif akciğer hastalığı (KOAH), %3,7'sinde (n=6) tiroid hastalıkları, %2,5'inde (n=4) kardiyak aritmi, %2,5'inde (n=4) serebrovasküler hastalık (SVH), %1,9'unda (n=3) kronik kardiyak yetmezlik (KKY) ve %10,6'sında (n=17) diğer hastalıklar görülmektedir.

Takip süreleri 2 ile 87 ay arasında değişmekte olup, ortalama $23,83 \pm 18,90$ ay ve medyan 18 aydır. Olguların %7,3'ünde (n=12) mortalite görülürken, %92,7'si (n=152) sağdır.



Şekil 5: Mortalite dağılımı

Olgularda görülen tanılar incelendiğinde; %85,3'ünde (n=139) Endometrioid Karsinom, %8,6'sında (n=14) Seröz Karsinom, %2,5'inde (n=4) Andiferansiye Karsinom, %1,2'sinde (n=2) Dediferansiye Karsinom, %0,6'sında (n=1) Endometrial Stromal Sarkom ve %0,6'sında (n=1) Karsinosarkom olduğu görülmektedir.

Olguların %73,1'inin (n=117) evre I, %6,3'ünün (n=10) evre II, %16,3'ünün (n=26) evre III ve %4,4'ünün (n=7) evre IV olduğu belirlenmiştir. Olguların %41,5'inin (n=61) grade I, %40,1'inin (n=59) grade II ve %18,4'ünün (n=27) grade III olduğu görülmektedir.

Tümör çapları en yüksek 1 ile 25 cm arasında değişmekte olup, ortalama $4,37 \pm 3,01$ ve medyan 4'dür; %80,9'unun (n=131) tümör Tip I iken, %19,1'inin (n=31) Tip II'dir.

Olguların preop CA-125 ölçümleri 5 ile 1788 arasında değişmekte olup, ortalama $62,43 \pm 171,41$ ve medyan 27'dir; %60,9'unun (n=70) Ca-125 düzeyi normalken, %39,1'inin (n=45) yüksek düzeydedir.

Tablo 5: Hastalık Sürecine İlişkin Dağılımlar

		n	%
Operasyon			
LEER		1	0,6
TAH BSO		9	5,5
TAH BSO PERİTON REZEKSİYONU		1	0,6
TAH BSO PLND		13	7,9
TAH BSO PLND OMENTEKTOMİ		5	3,0
TAH BSO PPLND		11	6,7
TAH BSO PPLND LOW ANT. REZ.		1	0,6
TAH BSO PPLND LOW ANT. REZ OMENTEKTOMİ		2	1,2
TAH BSO PPLND OMENTEKTOMİ		17	10,4
TLH BSO		20	12,2
TLH BSO PLND		49	29,9
TLH BSO PLND OMENTEKTOMİ		5	3,0
TLH BSO PPLND		28	17,1
Laparoskopi (n=163)	Yok	60	36,6
	Var	103	63,4
Pelvik Lenf Nodu (n=162)	Yok	30	18,5
	Var	132	81,5
Paraaortik Lenf Nodu (n=163)	Yok	104	63,8
	Var	59	36,2
Lenfovasküler invazyon (n=159)	Yok	91	57,2
	Var	68	42,8
Myometrial İnvazyon (n=159)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss	0-100 (35)	40,35±31,26
	< %50	101	63,5
	≥ %50	58	36,5
Servikal İnvazyon (n=158)	Yok	136	86,1
	Var	22	13,9
Over ve Tuba Tutulumu (n=161)	Yok	141	87,6
	Var	20	12,4
Skuamoz Differansiasyon (n=161)	Yok	147	91,3
	Var	14	8,7
Lenf Nodu Diseksiyon (n=162)	Yok	28	17,3
	Var	134	82,7
Pelvik Lenf Nodu Metastazı (n=134)	Yok	114	85,1
	Var	20	14,9
Paraaortik Lenf Nodu Metastazı (n=59)	Yok	47	79,7
	Var	12	20,3
MLH 1 (n=116)	Kayıp Yok	83	71,6
	Kayıp Var	33	28,4
MSH 2 (n=116)	Kayıp Yok	111	95,7
	Kayıp Var	5	4,3
MSH 6 (n=116)	Kayıp Yok	101	87,1
	Kayıp Var	15	12,9
PMS 2 (n=116)	Kayıp Yok	80	69,0
	Kayıp Var	34	29,3
	Suboptimal Değerlendirme	2	1,7
P53 (n=122)	High	14	11,5
	Kayıp mevcut	2	1,6
	Normal	99	81,1
	Tam kayıp	7	5,7
Adjuvan Brakiterapi	Yok	134	81,7
	Var	30	18,3
Adjuvan RT	Yok	95	57,9
	Var	69	42,1
Adjuvan Kemoterapi	Yok	106	64,6
	Var	58	35,4

Yapılan operasyonlar Tablo 2’de görülmekte olup; en çok %29,9 (n=49) TLH BSO PLND, %17,1 (n=28) TLH BSO PPLND, %12,2 (n=20) TLH BSO, %10,4 (n=17) TAH BSO PPLND OMENTEKTOMİ, %7,9 (n=13) TAH BSO PLND ve %6,7 (n=11) TAH BSO PPLND olduğu görülmektedir. Olguların %63,4’üne (n=103) laparoskopik yöntem uygulanmıştır.

Olguların %81,5’inde (n=132) Pelvik Lenf Nodu ve %36,2’sinde (n=59) Paraaortik Lenf Nodu diseksiyonu yapılmıştır. Olguların %82,7’sinde (n=134) Lenf Nodu Diseksiyonu görülmektedir. Olguların %14,9’unda (n=20) pelvik lenf nodu metastazı ve %20,3’ünde (n=12) paraaortik lenf nodu metastaz saptanmıştır.

Olguların %42,8’inde (n=68) Lenfovasküler invazyon, %13,9’unda (n=22) Servikal İnvazyon, %12,4’ünde (n=20) Over ve Tuba Tutulumu ve %8,7’sinde görülmektedir. Myometrial İnvazyon düzeyleri %0 ile %100 arasında değişmekte olup, ortalama %40,35±31,26 düzeyindedir; %36,5’inin (n=58) Myometrial İnvazyon düzeyi %50 ve üzerinde iken, %63,5’inin (n=101) Myometrial İnvazyon düzeyi %50’nin altındadır.

Olguların %18,3’ünde (n=30) Adjuvan Brakiterapi, %42,1’inde (n=69) Adjuvan RT ve %35,4’ünde (n=58) Adjuvan Kemoterapi tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 6: Ortalama sağkalım ile ilişkili faktörler

		Ortalama sağkalım		p
		Sağ	Exitus	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	61 (27-83)	67,5 (39-86)	°0,036*
	Ort±Ss	61,28±8,59	65,92±11,24	
Ek hastalık	Yok	36 (24,2)	2 (16,7)	°0,733
	Var	113 (75,8)	10 (83,3)	
HT	Yok	57 (38,3)	2 (16,7)	°0,213
	Var	92 (61,7)	10 (83,3)	
DM	Yok	105 (70,5)	4 (33,3)	°0,020*
	Var	44 (29,5)	8 (66,7)	
KAH	Yok	137 (91,9)	11 (91,7)	°1,000
	Var	12 (8,1)	1 (8,3)	
Aritmi	Yok	145 (97,3)	12 (100)	°1,000
	Var	4 (2,7)	0 (0)	
KKY	Yok	146 (98,0)	12 (100)	°1,000
	Var	3 (2,0)	0 (0)	
Obezite	Yok	128 (85,9)	10 (83,3)	°0,682
	Var	21 (14,1)	2 (16,7)	
Astım/ KOAH	Yok	141 (94,6)	12 (100)	°1,000
	Var	8 (5,4)	0 (0)	
Tiroid	Yok	143 (96,0)	12 (100)	°1,000
	Var	6 (4,0)	0 (0)	
SVO	Yok	146 (98,0)	11 (91,7)	°0,269
	Var	3 (2,0)	1 (8,3)	
Diğer	Yok	134 (89,9)	10 (83,3)	°0,618
	Var	15 (10,1)	2 (16,7)	
Preop Ca-125 marker	Medyan (Min-Mak)	26,5 (7-1788)	44 (6-219)	°0,313
	Ort±Ss	62,49±179,22	61,82±64,30	
Preop Ca-125 düzeyleri	Normal	65 (62,5)	5 (45,5)	°0,336
	Yüksek	39 (37,5)	6 (54,5)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-20)	6 (3-25)	°0,006**
	Ort±Ss	4,10±2,45	7,58±6,13	
Grade	Grade 1	59 (42,1)	2 (28,6)	°0,782
	Grade 2	55 (39,3)	4 (57,1)	
	Grade 3	26 (18,6)	1 (14,3)	
Evre	Evre I	112 (75,7)	5 (41,7)	°0,003**
	Evre II	8 (5,4)	2 (16,7)	
	Evre III	24 (16,2)	2 (16,7)	
	Evre IV	4 (2,7)	3 (25,0)	

°Fisher's Exact Test

**p<0,01

*p<0,05

°Fisher Freeman Halton Exact Test

°Mann Whitney U Test

Yaş arttıkça ortalama sağkalım azalmaktadır ($p=0,036$). Ek hastalık görülmesi genel olarak ortalama sağkalımı etkilemezken ($p=0.733$); tek başına DM olumsuz etkilemiştir ($p=0,020$). Pre operatif Ca-125 düzeyi ortalama sağkalıma etkisi görülmemektedir($p=0.336$). Tümör çapı arttıkça ortalama sağkalım azalmaktadır($p=0,006$). Histolojik grade ile ortalama sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0.782$). Hastalığın evresi arttıkça ortalama sağkalım azalmaktadır ($p=0,003$).



Tablo 7: Ortalama Sağkalıma Göre Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Ortalama Sağkalım		p
		Sağ	Exitus	
		n (%)	n (%)	
Laparoskopi	Yok	51 (33,8)	9 (75,0)	^c 0,009**
	Var	100 (66,2)	3 (25,0)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	86 (58,5)	5 (41,7)	^b 0,257
	Var	61 (41,5)	7 (58,3)	
Myometrial invazyon	< %50	98 (66,7)	3 (25,0)	^c 0,009**
	≥ %50	49 (33,3)	9 (75,0)	
Servikal invazyon	Yok	129 (88,4)	7 (58,3)	^c 0,014*
	Var	17 (11,6)	5 (41,7)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	25 (16,7)	3 (25,0)	^c 0,437
	Var	125 (83,3)	9 (75,0)	
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yok	27 (18,0)	3 (25,0)	^c 0,467
	Var	123 (82,0)	9 (75,0)	
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	Yok	98 (64,9)	6 (50,0)	^c 0,355
	Var	53 (35,1)	6 (50,0)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	108 (86,4)	6 (66,7)	^c 0,132
	Var	17 (13,6)	3 (33,3)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	45 (83,3)	2 (40,0)	^c 0,040*
	Var	9 (16,7)	3 (60,0)	
MLH 1	Kayıp Yok	82 (73,2)	1 (25,0)	^c 0,036*
	Kayıp Var	30 (26,8)	3 (75,0)	
MSH2	Kayıp Yok	108 (96,4)	3 (75,0)	^c 0,039*
	Kayıp Var	4 (3,6)	1 (25,0)	
MSH6	Kayıp Yok	98 (87,5)	3 (75,0)	^c 0,430
	Kayıp Var	14 (12,5)	1 (25,0)	
PMS2	Kayıp Yok	79 (70,5)	1 (25,0)	^d 0,137
	Kayıp Var	31 (27,7)	3 (75,0)	
	Suboptimal Değerlendirme	2 (1,8)	0 (0)	
P53	High	13 (11,0)	1 (25,0)	^d 0,011*
	Kayıp Mevcut	2 (1,7)	0 (0)	
	Normal	98 (83,1)	1 (25,0)	
	Tam Kayıp	5 (4,2)	2 (50,0)	
Tümör tipi	Tip I	125 (83,3)	6 (50,0)	^c 0,012*
	Tip II	25 (16,7)	6 (50,0)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

*p<0,05

**p<0,01

Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım daha fazladır. (p=0,009)

Olgularda Lenfovasküler invazyon, Lenf nodu diseksiyon yapılmasının, Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmasının, Pelvik lenf nodu metastazı saptanmasının sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır. (p>0,05).

%50 ve üzerinde Myometrial invazyon oranı görülen hastalarda ortalama sağkalım azalmıştır. (p=0,009;) Servikal invazyon görülen hastalarda ortalama sağkalım azalmıştır. (p=0,014). Paraaortik lenf nodu metastazı saptanan hastalarda ortalama sağkalım azalmıştır (p=0,040). MLH 1’de kayıp görülen olgularda ortalama sağkalımda azalma görülmüştür. (p=0,036) MSH 2’de kayıp görülen hastalarda ortalama sağkalım azalmıştır. (p=0,039). MSH6 ve PMS2’de kayıp görülen olgularda ortalama sağkalımda farklılık saptanmamıştır. (p>0,05). P53 anormalliği görülen olgularda ortalama sağkalım azalmıştır. (p=0,011) p53 kopya sayısı yüksek ve tam kayıp saptanan hastalarda sağkalımda azalma saptanmıştır. Tip II tümör görülen hastaların ortalama sağkalımı azalmıştır. (p=0,012).

Tablo 8: Nüks Saptanan Olgularda Hastalıkla İlgili Özellikler

			n	%
Nüks (n=162)	Yok		144	88,9
	Var		18	11,1
Hastaliksız sağkalım süresi (ay) (n=18)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss		1-33 (15)	15,22±9,90
Nüks Sonrası Evre (n=16)	3C2		4	25,0
	4A		2	12,5
	4B		10	62,5
Nüks Tanısında Ca-125 Marker düzeyi (n=13)	Min-Mak (Medyan); Ort±Ss		12-255 (37)	65,77±73,89
	Normal (< 35)		6	46,2
	Yüksek (≥ 35)		7	53,8
Nüks Sonrası Cerrahi (n=5)	DEBULKİNG+OMENTEKTOMİ +PPLND+LOW ANT REZ.		1	20,0
	İNGUİNAL LENFADENOKTOMİ		1	20,0
	KARACİĞER METASTAZEKTOMİ + OMENTEKTOMİ + SPLENEKTOMİ		1	20,0
	METASTATİK KİTLE REZEKSİYONU		1	20,0
	TOTAL EGZENTERASYON		1	20,0

Olguların %88,9’unda (n=144) nüks saptanmazken, %11,1’inde (n=18) nüks saptanmıştır. Nükssüz sağkalım süreleri 1 ile 33 ay arasında değişmekte olup, ortalama 15,22±9,90 aydır. Nüks sonrası evreler incelendiğinde; %25,0’inin (n=4) evre 3C2, %12,5’inin (n=2) evre 4A ve %62,5’inin (n=10) evre 4B olduğu belirlenmiştir.

Nüks tanısında olguların preoperatif Ca-125 marker düzeyleri 12 ile 255 arasında değişmekte olup, ortalama $65,77 \pm 73,89$ ve medyan 37'dir; %46,2'sinin (n=6) Ca-125 düzeyi normalken, %53,8'inin (n=7) yüksek düzeydedir.

Tablo 9: Hastalısız Sağkalım ile İlişkili Faktörler - 1

		Nüks		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	61 (27-86)	65 (39-83)	^a0,402
	Ort±Ss	61,31±8,7	63,17±10,05	
Ek hastalık	Yok	33 (23,4)	4 (22,2)	^c1,000
	Var	108 (76,6)	14 (77,8)	
HT	Yok	53 (37,6)	5 (27,8)	^b0,415
	Var	88 (62,4)	13 (72,2)	
DM	Yok	101 (71,6)	7 (38,9)	^b0,005**
	Var	40 (28,4)	11 (61,1)	
KAH	Yok	129 (91,5)	17 (94,4)	^c1,000
	Var	12 (8,5)	1 (5,6)	
Aritmi	Yok	137 (97,2)	18 (100)	^c1,000
	Var	4 (2,8)	0 (0)	
KKY	Yok	138 (97,9)	18 (100)	^c1,000
	Var	3 (2,1)	0 (0)	
Obezite	Yok	122 (86,5)	14 (77,8)	^c0,300
	Var	19 (13,5)	4 (22,2)	
Astım/ KOAH	Yok	134 (95,0)	17 (94,4)	^c1,000
	Var	7 (5,0)	1 (5,6)	
Tiroid	Yok	136 (96,5)	18 (100)	^c1,000
	Var	5 (3,5)	0 (0)	
SVO	Yok	138 (97,9)	17 (94,4)	^c0,385
	Var	3 (2,1)	1 (5,6)	
Diğer	Yok	125 (88,7)	17 (94,4)	^c0,695
	Var	16 (11,3)	1 (5,6)	
Preop Ca-125 marker	Medyan (Min-Mak)	27 (7-1788)	27 (6-219)	^c0,750
	Ort±Ss	64,47±183,32	52,14±63,27	
Preop Ca-125 düzeyleri	Normal	60 (60,6)	9 (64,3)	^c1,000
	Yüksek	39 (39,4)	5 (35,7)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-20)	5 (1-25)	^c0,143
	Ort±Ss	4,12±2,38	6,24±5,76	
Grade	Grade 1	60 (44,8)	1 (7,7)	^b0,007**
	Grade 2	53 (39,6)	6 (46,2)	
	Grade 3	21 (15,7)	6 (46,2)	
Evre	Evre I	110 (78,0)	6 (35,3)	^d0,001**
	Evre II	9 (6,4)	1 (5,9)	
	Evre III	19 (13,5)	6 (35,3)	
	Evre IV	3 (2,1)	4 (23,5)	

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

**p<0,01

Olguların yaş ortalamaları, ek hastalık görülmesi, preoperatif CA-125 düzeyleri, tümör çapı ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

DM görülen olgularda hastaliksız sağkalım azalmıştır. (p=0,005). Grade III tümör saptanan hastalarda hastalık sağkalım azalmıştır. (p=0,007) Evre III ve IV hastalık saptanan hastalarda hastaliksız sağkalım azalmıştır. (p=0,001)

Tablo 10: Hastaliksız Sağkalımla İlişkili Faktörler - 2

		Nüks		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Laparoskopi	Yok	48 (33,6)	11 (61,1)	^b 0,022*
	Var	95 (66,4)	7 (38,9)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	83 (59,3)	7 (41,2)	^b 0,154
	Var	57 (40,7)	10 (58,8)	
Myometrial invazyon	< %50	94 (67,1)	6 (35,3)	^b 0,010*
	≥ %50	46 (32,9)	11 (64,7)	
Servikal invazyon	Yok	123 (88,5)	12 (70,6)	^b 0,041*
	Var	16 (11,5)	5 (29,4)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	25 (17,5)	3 (17,6)	^c 1,000
	Var	118 (82,5)	14 (82,4)	
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yok	25 (17,6)	5 (27,8)	^c 0,336
	Var	117 (82,4)	13 (72,2)	
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	Yok	93 (65,0)	11 (61,1)	^b 0,796
	Var	50 (35,0)	7 (38,9)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	104 (88,1)	9 (54,3)	^c 0,031*
	Var	14 (11,9)	5 (35,7)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	43 (86,0)	3 (37,5)	^c 0,007**
	Var	7 (14,0)	5 (62,5)	
MLH 1	Kayıp Yok	76 (71,7)	6 (66,7)	^c 0,715
	Kayıp Var	30 (28,3)	3 (33,3)	
MSH2	Kayıp Yok	102 (96,2)	8 (88,9)	^c 0,340
	Kayıp Var	4 (3,8)	1 (11,1)	
MSH6	Kayıp Yok	92 (86,8)	8 (88,9)	^c 1,000
	Kayıp Var	14 (13,2)	1 (11,1)	
PMS2	Kayıp Yok	73 (68,9)	6 (66,7)	^d 1,000
	Kayıp Var	31 (29,2)	3 (33,3)	
	Suboptimal Değerlendirme	2 (1,9)	0 (0)	
P53	High	10 (9,0)	3 (30,0)	^d 0,022*
	Kayıp Mevcut	2 (1,8)	0 (0)	
	Normal	94 (84,7)	5 (50,0)	
	Tam Kayıp	5 (4,5)	2 (20,0)	
Tümör tipi	Tip I	123 (86,6)	8 (44,4)	^c 0,001**
	Tip II	19 (13,4)	10 (55,6)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

*p<0,05

**p<0,01

Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda hastaliksız sağkalım artmıştır.(p=0,022). Myometrial invazyonu %50 ve üzerinde saptanan hastalarda, servikal invazyon saptanan olgularda, pelvik ya da paraaortik Lenf Nodu Metastazı saptanan hastalarda, P53 anormalliği görülen olgularda ortalama sağkalım azalmıştır. (p<0.05). P53 kopya sayısı yüksek ve tam kayıp saptanan hastalarda sağkalımda azalma saptanmıştır. Tip II tümör saptanan hastalarda hastaliksız sağkalım azalmıştır. (p=0,001)

Lenfovasküler invazyon saptanması ve Lenf nodu diseksiyon yapılması, Pelvik lenf nodu diseksiyonu, Paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması ve MLH 1, MSH 2, MSH 6, PMS 2 ekspresyon kaybı bile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p>0,05)



Tablo 11: Adjuvan Kemoterapi İhtiyacı ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki

		Adjuvan Kemoterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	60,5 (27-83)	65 (39-86)	^a 0,007**
	Ort±Ss	60,25±8,84	64,12±8,39	
Ek hastalık	Yok	28 (26,9)	10 (17,5)	^b 0,180
	Var	76 (73,1)	47 (82,5)	
HT	Yok	41 (39,4)	18 (31,6)	^b 0,323
	Var	63 (60,6)	39 (68,4)	
DM	Yok	75 (72,1)	34 (59,6)	^b 0,106
	Var	29 (27,9)	23 (40,4)	
KAH	Yok	95 (91,3)	53 (93,0)	^c 1,000
	Var	9 (8,7)	4 (7,0)	
Aritmi	Yok	101 (97,1)	56 (98,2)	^c 1,000
	Var	3 (2,9)	1 (1,8)	
KKY	Yok	102 (98,1)	56 (98,2)	^c 1,000
	Var	2 (1,9)	1 (1,8)	
Obezite	Yok	92 (88,5)	46 (80,7)	^b 0,178
	Var	12 (11,5)	11 (19,3)	
Astım/ KOAH	Yok	99 (95,2)	54 (94,7)	^c 1,000
	Var	5 (4,8)	3 (5,3)	
Tiroid	Yok	99 (95,2)	56 (98,2)	^c 0,425
	Var	5 (4,8)	1 (1,8)	
SVO	Yok	101 (97,1)	56 (98,2)	^c 1,000
	Var	3 (2,9)	1 (1,8)	
Diğer	Yok	95 (91,3)	49 (86,0)	^b 0,288
	Var	9 (8,7)	8 (14,0)	
Preop Ca-125 marker	Medyan (Min-Mak)	20 (7-341)	39 (6-1788)	^c 0,001**
	Ort±Ss	38,13±55,81	92,92±247,72	
Preop Ca-125 düzeyleri	Normal	47 (73,4)	23 (45,1)	^b 0,002**
	Yüksek	17 (26,6)	28 (54,9)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	3 (1-10)	5 (1-25)	^c 0,001**
	Ort±Ss	3,49±1,76	5,91±3,99	
Grade	Grade 1	57 (55,9)	4 (8,9)	^b 0,001**
	Grade 2	40 (39,2)	19 (42,2)	
	Grade 3	5 (4,9)	22 (48,9)	
Evre	Evre I	94 (91,3)	23 (40,4)	^d 0,001**
	Evre II	4 (3,9)	6 (10,5)	
	Evre III	5 (4,9)	21 (36,8)	
	Evre IV	0 (0)	7 (12,3)	

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

**p<0,01

Adjuvan kemoterapi ihtiyacı ile ileri yaş, Preoperatif CA-125 yüksekliği, tümör çapı, histolojik grade ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Histolojik Grade III olan olgular ve Evre II, Evre III ve Evre IV olan olgularda kemoterapi tedavisine daha çok ihtiyaç duyulmuştur.

Adjuvan kemoterapi tedavisi ihtiyacına göre olgularda ek hastalık görülme, oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 12: Adjuvan Kemoterapi İhtiyacı ile Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Adjuvan Kemoterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Laparoskopi	Yok	28 (26,7)	32 (55,2)	^b0,001**
	Var	77 (73,3)	26 (44,8)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	76 (74,5)	15 (26,3)	^b0,001**
	Var	26 (25,5)	42 (73,7)	
Myometrial invazyon	< %50	82 (80,4)	19 (33,3)	^b0,001**
	≥ %50	20 (19,6)	38 (66,7)	
Servikal invazyon	Yok	97 (96,0)	39 (68,4)	^b0,001**
	Var	4 (4,0)	18 (31,6)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	20 (19,0)	8 (14,0)	^b0,420
	Var	85 (81,0)	49 (86,0)	
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yok	20 (19,0)	10 (17,5)	^b0,814
	Var	85 (81,0)	47 (82,5)	
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	Yok	86 (81,1)	18 (31,6)	^b0,001**
	Var	20 (18,9)	39 (68,4)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	82 (96,5)	32 (65,3)	^b0,001**
	Var	3 (3,5)	17 (34,7)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	19 (90,5)	28 (73,7)	^c0,182
	Var	2 (9,5)	10 (26,3)	
MLH 1	Kayıp Yok	60 (77,9)	23 (59,0)	^b0,033*
	Kayıp Var	17 (22,1)	16 (41,0)	
MSH2	Kayıp Yok	75 (97,4)	36 (92,3)	^c0,333
	Kayıp Var	2 (2,6)	3 (7,7)	
MSH6	Kayıp Yok	67 (87,0)	34 (87,2)	^b1,000
	Kayıp Var	10 (13,0)	5 (12,8)	
PMS2	Kayıp Yok	55 (71,4)	25 (64,1)	^d0,148
	Kayıp Var	22 (28,6)	12 (30,8)	
	Suboptimal Değerlendirme	0 (0)	2 (5,1)	
P53	High	4 (4,8)	10 (25,6)	^d0,001**
	Kayıp Mevcut	1 (1,2)	1 (2,5)	
	Normal	76 (91,6)	23 (59,0)	
	Tam Kayıp	2 (2,4)	5 (12,8)	
Tümör tipi	Tip I	98 (94,2)	33 (56,9)	^b0,001**
	Tip II	6 (5,8)	25 (43,1)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

Adjuvan kemoterapi ihtiyacı; laparotomik cerrahi, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon %50'den fazla olması, servikal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazı saptanması, MLH-1 ekspresyon kaybı varlığı, p53 ekspresyon anomalisi ve Tip II tümör saptanan hastalarda artmıştır ($p<0.05$).P53 yüksek ekspresyon ve tam kayıp saptanan hastalarda daha fazla adjuvan kemoterapi uygulanmıştır ($p<0.05$).

Adjuvan kemoterapi ihtiyacına göre olgularda MSH 2, MSH 6 ve PMS 2 oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Tablo 13: Adjuvan Radyoterapi İhtiyacı ile Demografik Parametreler Arasındaki İlişki

		Adjuvan Radyoterapi		
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	p
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	61 (27-83)	63 (39-86)	^a 0,010*
	Ort±Ss	60,11±9,17	63,71±8,01	
Ek hastalık	Yok	24 (26,1)	14 (20,3)	^b 0,391
	Var	68 (73,9)	55 (79,7)	
HT	Yok	37 (40,2)	22 (31,9)	^b 0,277
	Var	55 (59,8)	47 (68,1)	
DM	Yok	62 (67,4)	47 (68,1)	^b 0,922
	Var	30 (32,6)	22 (31,9)	
KAH	Yok	86 (93,5)	62 (89,9)	^c 0,404
	Var	6 (6,5)	7 (10,1)	
Aritmi	Yok	90 (97,8)	67 (97,1)	^c 1,000
	Var	2 (2,2)	2 (2,9)	
KKY	Yok	90 (97,8)	68 (98,6)	^c 1,000
	Var	2 (2,2)	1 (1,4)	
Obezite	Yok	79 (85,9)	59 (85,5)	^b 0,948
	Var	13 (14,1)	10 (14,5)	
Astım/ KOAH	Yok	89 (96,7)	64 (92,8)	^c 0,290
	Var	3 (3,3)	5 (7,2)	
Tiroid	Yok	87 (94,6)	68 (98,6)	^c 0,239
	Var	5 (5,4)	1 (1,4)	
SVO	Yok	89 (96,7)	68 (98,6)	^c 0,636
	Var	3 (3,3)	1 (1,4)	
Diğer	Yok	84 (91,3)	60 (87,0)	^b 0,374
	Var	8 (8,7)	9 (13,0)	
Preop Ca-125 marker	Medyan (Min-Mak)	27 (8-341)	26,5 (6-1788)	^c 0,687
	Ort±Ss	45,19±56,90	79,36±234,51	
Preop Ca-125 düzeyleri	Normal	36 (63,2)	34 (58,6)	^b 0,618
	Yüksek	21 (36,8)	24 (41,4)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	3 (1-25)	5 (1-12)	^c 0,001**
	Ort±Ss	3,88±3,39	5,03±2,26	
Grade	Grade 1	53 (61,6)	8 (13,1)	^b 0,001**
	Grade 2	27 (31,4)	32 (52,5)	
	Grade 3	6 (7,0)	21 (34,4)	
Evre	Evre I	79 (86,8)	38 (55,1)	^d 0,001**
	Evre II	1 (1,1)	9 (13,0)	
	Evre III	8 (8,8)	18 (26,1)	
	Evre IV	3 (3,3)	4 (5,8)	

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

Adjuvan radyoterapi ihtiyacı; ileri yaş, tümör çapı, histolojik grade ve hastalığın evresi ile ilişkili olarak artmıştır (p<0.01). Grade 3 histoloji saptanan ve Evre II, Evre III hastalıklarda adjuvan kemoterapi daha çok uygulanmıştır. (p<0.01)

Adjuvan radyoterapi ihtiyacı ile ek hastalık görülme ve preoperatif CA-125 düzeyleri arasında oranları istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p>0,05$).

Tablo 14: Adjuvan Radyoterapi İhtiyacı ile Hastalık Özellikleri Arasındaki İlişki

		Adjuvan Radyoterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Laparoskopi	Yok	31 (33,0)	29 (42,0)	^b 0,237
	Var	63 (67,0)	40 (58,0)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	63 (69,2)	28 (41,2)	^b 0,001**
	Var	28 (30,8)	40 (58,8)	
Myometrial invazyon	< %50	68 (75,6)	33 (47,8)	^b 0,001**
	≥ %50	22 (24,4)	36 (52,2)	
Servikal invazyon	Yok	85 (94,4)	51 (75,0)	^b 0,001**
	Var	5 (5,6)	17 (25,0)	
Lenf nodu diseksiyonu	Yok	22 (23,7)	6 (8,7)	^b 0,013*
	Var	71 (76,3)	63 (91,3)	
Pelvik lenf nodu Diseksiyonu	Yok	23 (24,5)	7 (10,3)	^b 0,022*
	Var	71 (75,5)	61 (89,7)	
Paraaortik lenf nodu Diseksiyonu	Yok	72 (75,8)	32 (47,1)	^b 0,001**
	Var	23 (24,2)	36 (52,9)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	67 (94,4)	47 (74,6)	^b 0,001**
	Var	4 (5,6)	16 (25,4)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	20 (83,3)	27 (77,1)	^c 0,745
	Var	4 (16,7)	8 (22,9)	
MLH 1	Kayıp Yok	53 (76,8)	30 (63,8)	^b 0,128
	Kayıp Var	16 (23,2)	17 (36,2)	
MSH2	Kayıp Yok	65 (94,2)	46 (97,9)	^c 0,647
	Kayıp Var	4 (5,8)	1 (2,1)	
MSH6	Kayıp Yok	57 (82,6)	44 (93,6)	^b 0,083
	Kayıp Var	12 (17,4)	3 (6,4)	
PMS2	Kayıp Yok	48 (69,6)	32 (68,1)	^d 0,601
	Kayıp Var	19 (27,5)	15 (31,9)	
	Suboptimal Değerlendirme	2 (2,9)	0 (0)	
P53	High	5 (7,0)	9 (17,6)	^d 0,045*
	Kayıp Mevcut	0 (0)	2 (3,9)	
	Normal	63 (88,7)	36 (70,6)	
	Tam Kayıp	3 (4,2)	4 (7,8)	
Tümör tipi	Tip I	83 (89,2)	48 (69,6)	^b 0,002**
	Tip II	10 (10,8)	21 (30,4)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Adjuvan radyoterapi tedavisi ihtiyacı ile Laparoskopi ve Paraaortik lenf nodu metastazı görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Adjuvan radyoterapi ihtiyacı ile lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon varlığı, servikal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazı varlığı, p53 ekspresyon anomalisi ve Tip II tümör saptanan hastalarda artmıştır ($p<0.01$). Adjuvan Radyoterapi, P53 yüksek ekspresyon, tam kayıp ve kayıp saptanan hastalarda daha çok uygulanmıştır ($p<0.01$).

Adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanma durumuna göre olgularda lenf nodu diseksiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır, lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda radyoterapi ihtiyacı daha fazladır ($p=0,013$; $p<0,05$);

Adjuvan radyoterapi ihtiyacı ile MLH 1, MSH 2, MSH 6 ve PMS 2 ekspresyon kaybı saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 15: Adjuvan Brakiterapi İhtiyacı ile Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Adjuvan Brakiterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Medyan (Min-Mak)	62 (27-86)	62 (51-74)	^a 0,779
	Ort±Ss	61,53±9,42	62,03±5,78	
Ek hastalık	Yok	32 (24,2)	6 (20,7)	^b 0,683
	Var	100 (75,8)	23 (79,3)	
HT	Yok	49 (37,1)	10 (34,5)	^b 0,789
	Var	83 (62,9)	19 (65,5)	
DM	Yok	88 (66,7)	21 (72,4)	^b 0,549
	Var	44 (33,3)	8 (27,6)	
KAH	Yok	120 (90,9)	28 (96,6)	^c 0,466
	Var	12 (9,1)	1 (3,4)	
Aritmi	Yok	129 (97,7)	28 (96,6)	^c 0,552
	Var	3 (2,3)	1 (3,4)	
KKY	Yok	129 (97,7)	29 (100)	^c 1,000
	Var	3 (2,3)	0 (0)	
Obezite	Yok	111 (84,1)	27 (93,1)	^c 0,257
	Var	21 (15,9)	2 (6,9)	
Astım/ KOAH	Yok	126 (95,5)	27 (93,1)	^c 0,636
	Var	6 (4,5)	2 (6,9)	
Tiroid	Yok	128 (97,0)	27 (93,1)	^c 0,295
	Var	4 (3,0)	2 (6,9)	
SVO	Yok	128 (97,0)	29 (100)	^c 1,000
	Var	4 (3,0)	0 (0)	
Diğer	Yok	119 (90,2)	25 (86,2)	^c 0,512
	Var	13 (9,8)	4 (13,8)	
Preop Ca-125 marker	Medyan (Min-Mak)	26 (7-1788)	27,5 (6-216)	^c 0,585
	Ort±Ss	67,16±187,13	39,95±49,10	
Preop Ca-125 düzeyleri	Normal	56 (58,9)	14 (70,0)	^b 0,357
	Yüksek	39 (41,1)	6 (30,0)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-25)	4 (1-10)	^c 0,357
	Ort±Ss	4,49±3,20	3,83±1,87	
Grade	Grade 1	50 (42,0)	11 (39,3)	^b 0,371
	Grade 2	45 (37,8)	14 (50,0)	
	Grade 3	24 (20,2)	3 (10,7)	
Evre	Evre I	91 (69,5)	26 (89,7)	^d 0,160
	Evre II	10 (7,6)	0 (0)	
	Evre III	23 (17,6)	3 (10,3)	
	Evre IV	7 (5,3)	0 (0)	

^aIndependent Samples t Test

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

Adjuvan Brakiterapi ihtiyacı ile yaş ortalamaları, ek hastalık varlığı, preoperatif CA-125 düzeyleri, tümör çapı, hastalık evresi ve tümör histolojik grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. (p>0,05).

Tablo 16: Adjuvan Brakiterapi İhtiyacı ile Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Adjuvan Brakiterapi		p
		Yok	Var	
		n (%)	n (%)	
Laparoskopi	Yok	53 (39,6)	7 (24,1)	^b 0,119
	Var	81 (60,4)	22 (75,9)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	72 (55,4)	19 (65,5)	^b 0,319
	Var	58 (44,6)	10 (34,5)	
Myometrial invazyon	< %50	83 (63,8)	18 (62,1)	^b 0,857
	≥ %50	47 (36,2)	11 (37,9)	
Servikal invazyon	Yok	108 (83,7)	28 (96,6)	^c 0,081
	Var	21 (16,3)	1 (3,4)	
Lenf nodu diseksiyonu	Yok	23 (17,3)	5 (17,2)	^b 0,995
	Var	110 (82,7)	24 (82,8)	
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yok	25 (18,8)	5 (17,2)	^b 0,845
	Var	108 (81,2)	24 (82,8)	
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	Yok	82 (61,7)	22 (73,3)	^b 0,229
	Var	51 (38,3)	8 (26,7)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	92 (83,6)	22 (91,7)	^c 0,527
	Var	18 (16,4)	2 (8,3)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	38 (76,0)	9 (100)	^c 0,181
	Var	12 (24,0)	0 (0)	
MLH 1	Kayıp Yok	66 (70,2)	17 (77,3)	^b 0,509
	Kayıp Var	28 (29,8)	5 (22,7)	
MSH2	Kayıp Yok	90 (95,7)	21 (95,5)	^c 1,000
	Kayıp Var	4 (4,3)	1 (4,5)	
MSH6	Kayıp Yok	80 (85,1)	21 (95,5)	^c 0,297
	Kayıp Var	14 (14,9)	1 (4,5)	
PMS2	Kayıp Yok	64 (68,1)	16 (72,7)	^d 1,000
	Kayıp Var	28 (29,8)	6 (27,3)	
	Suboptimal Değerlendirme	2 (2,1)	0 (0)	
P53	High	12 (12,1)	2 (8,7)	^d 1,000
	Kayıp Mevcut	2 (2,0)	0 (0)	
	Normal	79 (79,8)	20 (87,0)	
	Tam Kayıp	6 (6,1)	1 (4,3)	
Tümör tipi	Tip I	106 (79,7)	25 (86,2)	^b 0,420
	Tip II	27 (20,3)	4 (13,8)	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

^dFisher Freeman Halton Exact Test

Adjuvan Brakiterapi ihtiyacı ile laparoskopi, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon, servikal invazyon, lenf nodu diseksiyonu yapılması, pelvik lenf nodu metastazı ve paraaortik lenf nodu metastazı görülmesi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. (p>0,05).

Adjuvan Brakiterapi ihtiyacı ile olgularda MLH 1, MSH 2, MSH 6, PMS 2'de ekspresyon kaybı saptanması ile P53 ekspresyon anomalisi ve tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 17: P53 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler

		P53				
		High	Kayıp mevcut	Normal	Tam kayıp	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Myometrial invazyon	< %50	6 (42,9)	1 (50,0)	68 (69,4)	5 (71,4)	^d 0,226
	≥ %50	8 (57,1)	1 (50,0)	30 (30,6)	2 (28,6)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	1 (7,1)	0 (0)	19 (19,2)	2 (28,6)	^d 0,564
	Var	13 (92,9)	2 (100)	80 (80,8)	5 (71,4)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	8 (61,5)	1 (50,0)	73 (91,3)	3 (60,0)	^d 0,003**
	Var	5 (38,5)	1 (50,0)	7 (8,8)	2 (40,0)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	7 (70,0)	1 (100)	22 (81,5)	2 (100)	^d 0,830
	Var	3 (30,0)	0 (0)	5 (18,5)	0 (0)	
Tip	Tip I	0 (0)	0 (0)	98 (99,0)	1 (14,3)	^d 0,001**
	Tip II	14 (100)	2 (100)	1 (1,0)	6 (85,7)	
Evre	Evre I	6 (42,9)	1 (50,0)	79 (79,8)	4 (57,1)	^d 0,019*
	Evre II	2 (14,3)	0 (0)	6 (6,1)	0 (0)	
	Evre III	6 (42,9)	1 (50,0)	12 (12,1)	2 (28,6)	
	Evre IV	0 (0)	0 (0)	2 (2,0)	1 (14,3)	
Grade	Grade 1	1 (14,3)	1 (50,0)	45 (45,5)	1 (20,0)	^d 0,005**
	Grade 2	2 (28,6)	0 (0)	41 (41,4)	1 (20,0)	
	Grade 3	4 (57,1)	1 (50,0)	13 (13,1)	3 (60,0)	
Over ve tuba tutulumu	Yok	11 (78,6)	2 (100)	89 (89,9)	6 (85,7)	^d 0,499
	Var	3 (21,4)	0 (0)	10 (10,1)	1 (14,3)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4,5 (1-7)	-	4 (1-20)	4 (2-6)	^f 0,200
	Ort±Ss	4,64±1,69		4,02±2,58	3,86±1,57	

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^fKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

P53 ekspresyon kaybı oranı ile myometrial invazyon, tümör çapı lenf nodu diseksiyon, paraaortik lenf nodu metastazı, over ve tuba tutulumu oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

P53 ekspresyon kaybı oranı ile göre tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001); P53 sonucu high ve tam kayıp olanlarda tip II oranı, P53

sonucu normal olanlardan daha yüksektir. İleri evre hastalığı olanlarda da P53 yüksek ekspresyon görülmüştür (p=0,019).

P53 sonuçlarına göre grade arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,005); P53 sonucu high ve tam kayıp olanlarda grade 3 oranı, P53 sonucu normal olanlarda ise grade 2 oranı daha yüksektir. P53 ekspresyon kaybı ile pelvik lenf nodu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(p=0,003)

Tablo 18: MLH1 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler

		MLH 1		p
		Kayıp Yok	Kayıp Var	
		n (%)	n (%)	
Myometrial invazyon	< %50	62 (75,6)	15 (45,5)	^b0,002**
	≥ %50	20 (24,4)	18 (54,5)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	16 (19,3)	6 (18,2)	^b0,892
	Var	67 (80,7)	27 (81,8)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	59 (88,1)	21 (77,8)	^c0,216
	Var	8 (11,9)	6 (22,2)	
Paraaorti lenf nodu metastazı	Yok	23 (85,2)	8 (72,7)	^c0,390
	Var	4 (14,8)	3 (27,3)	
Tip	Tip I	68 (81,9)	25 (75,8)	^b0,452
	Tip II	15 (18,1)	8 (24,2)	
Evre	Evre I	64 (77,1)	22 (66,7)	^d0,504
	Evre II	5 (6,0)	2 (6,1)	
	Evre III	12 (14,5)	7 (21,2)	
	Evre IV	2 (2,4)	2 (6,1)	
Grade	Grade 1	38 (49,4)	9 (30,0)	^d0,097
	Grade 2	28 (36,4)	12 (40,0)	
	Grade 3	11 (14,3)	9 (30,0)	
Over ve tuba tutulumu	Yok	73 (88,0)	29 (87,9)	^c1,000
	Var	10 (12,0)	4 (12,1)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-9)	5 (1-20)	^e0,002**
	Ort±Ss	3,59±1,89	5,18±3,26	

^bPearson Chi-Square Test

^cFisher's Exact Test

**p<0,01

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

MLH1 ekspresyon kaybı ile Myometrial invazyon varlığı(>%50), tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,002)

MLH1 sonuçlarına göre lenf nodu diseksiyon, tümör tipi, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı, evre, grade, over ve tuba tutulumu oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 19: MSH2 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler

		MSH2		p
		Kayıp Yok	Kayıp Var	
		n (%)	n (%)	
Myometrial invazyon	< %50	74 (67,3)	3 (60,0)	^c 1,000
	≥ %50	36 (32,7)	2 (40,0)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	20 (18,0)	2 (40,0)	^c 0,239
	Var	91 (82,0)	3 (60,0)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	77 (84,6)	3 (100)	^c 1,000
	Var	14 (15,4)	0 (0)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	29 (80,6)	2 (100)	^c 1,000
	Var	7 (19,4)	0 (0)	
Tip	Tip I	90 (81,1)	3 (60,0)	^c 0,257
	Tip II	21 (18,9)	2 (40,0)	
Evre	Evre I	82 (73,9)	4 (80,0)	^d 0,238
	Evre II	7 (6,3)	0 (0)	
	Evre III	19 (17,1)	0 (0)	
	Evre IV	3 (2,7)	1 (20,0)	
Grade	Grade 1	47 (45,6)	0 (0)	^d 0,036*
	Grade 2	36 (35,0)	4 (100)	
	Grade 3	20 (19,4)	0 (0)	
Over ve tuba tutulumu	Yok	98 (88,3)	4 (80,0)	^c 0,481
	Var	13 (11,7)	1 (20,0)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-20)	6 (3-8)	^e 0,043*
	Ort±Ss	3,97±2,47	5,60±1,82	

^cFisher's Exact Test

* $p<0,05$

^dFisher Freeman Halton Exact Test

^eMann Whitney U Test

MSH-2 ekspresyon kaybı ile Myometrial invazyon varlığı, lenf nodu diseksiyonu yapılması, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı, tümör tipi, evre, over ve tuba tutulumu oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir. ($p>0,05$).

MSH-2 ekspresyon kaybı ile hastalığın histolojik grade'i, ve tümör çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$); MSH2 sonucu kayıp olanlarda grade 2 olma oranı daha yüksektir ($p=0.036$)

Tablo 20: MSH6 Sonuçlarına Göre Göre Değerlendirmeler

		MSH6		p
		Kayıp Yok	Kayıp Var	
		n (%)	n (%)	
Myometrial invazyon	< %50	67 (67,0)	10 (66,7)	^c 1,000
	≥ %50	33 (33,0)	5 (33,3)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	18 (17,8)	4 (26,7)	^c 0,480
	Var	83 (82,2)	11 (73,3)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	71 (85,5)	9 (81,8)	^c 0,666
	Var	12 (14,5)	2 (18,2)	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	26 (81,3)	5 (83,3)	^c 1,000
	Var	6 (18,8)	1 (16,7)	
Tip	Tip I	83 (82,2)	10 (66,7)	^c 0,173
	Tip II	18 (17,8)	5 (33,3)	
Evre	Evre I	75 (74,3)	11 (73,3)	^d 0,577
	Evre II	7 (6,9)	0 (0)	
	Evre III	16 (15,8)	3 (20,0)	
	Evre IV	3 (3,0)	1 (6,7)	
Grade	Grade 1	38 (40,9)	9 (64,3)	^b 0,223
	Grade 2	36 (38,7)	4 (28,6)	
	Grade 3	19 (20,4)	1 (7,1)	
Over ve tuba tutulumu	Yok	89 (88,1)	13 (86,7)	^c 1,000
	Var	12 (11,9)	2 (13,3)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-12)	4 (1-20)	^e 0,810
	Ort±Ss	3,92±1,92	4,87±4,72	

^bPearson Chi-Square Test^cFisher's Exact Test^dFisher Freeman Halton Exact Test^eMann Whitney U Test

MSH-6 ekspresyon kaybı ile myometrial invazyon, lenf nodu diseksiyon, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapları, evre, grade, over ve tuba tutulumu oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 21: PMS2 Sonuçlarına Göre Değerlendirmeler

		PMS2			
		Kayıp Yok	Kayıp Var	Suboptimal Değerlendirme	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Myometrial invazyon	< %50	61 (77,2)	16 (47,1)	0 (0)	^d 0,001**
	≥ %50	18 (22,8)	18 (52,9)	2 (100)	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	16 (20,0)	6 (17,6)	0 (0)	^d 1,000
	Var	64 (80,0)	28 (82,4)	2 (100)	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	57 (89,1)	22 (78,6)	1 (50,0)	^d 0,114
	Var	7 (10,9)	6 (21,4)	1 (50,0)	
Parsaortik lenf nodu metastazı	Yok	21 (87,5)	9 (75,0)	1 (50,0)	^d 0,197
	Var	3 (12,5)	3 (25,0)	1 (50,0)	
Tip	Tip I	63 (78,8)	28 (82,4)	2 (100)	^d 0,875
	Tip II	17 (21,3)	6 (17,6)	0 (0)	
Evre	Evre I	64 (80,0)	22 (64,7)	0 (0)	^d 0,019*
	Evre II	5 (6,3)	2 (5,9)	0 (0)	
	Evre III	10 (12,5)	8 (23,5)	1 (50,0)	
	Evre IV	1 (1,3)	2 (5,9)	1 (50,0)	
Grade	Grade 1	34 (46,6)	12 (37,5)	1 (50,0)	^d 0,905
	Grade 2	26 (35,6)	13 (40,6)	1 (50,0)	
	Grade 3	13 (17,8)	7 (21,9)	0 (0)	
Over ve tuba tutulumu	Yok	73 (91,3)	28 (82,4)	1 (50,0)	^d 0,077
	Var	7 (8,8)	6 (17,6)	1 (50,0)	
Tümör çapı	Medyan (Min-Mak)	4 (1-9)	4,5 (1-20)	-	^e 0,124
	Ort±Ss	3,7±1,88	4,68±3,35		

^dFisher Freeman Halton Exact Test^eMann Whitney U Test

**p<0,01

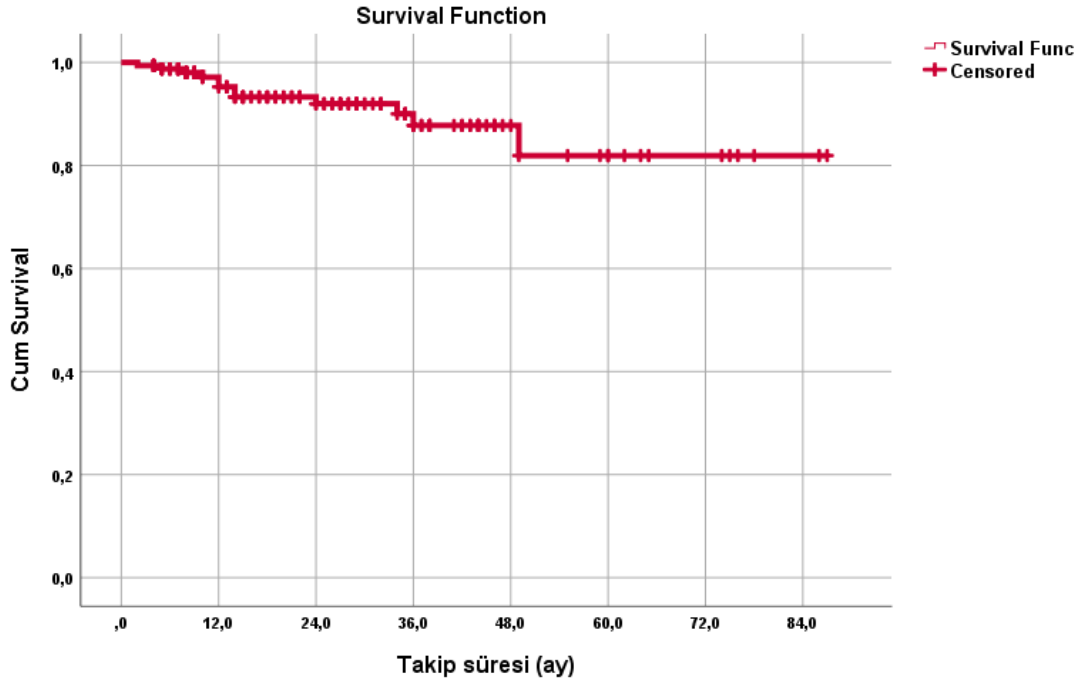
*p<0,05

PMS-2 ekspresyon kaybı ile %50 ve üzerinde myometrial invazyon varlığı, tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01); PMS2 sonucu kayıp olanlarda evre III ve evre IV görülme oranı, kayıp olmayanlardan daha yüksektir (p=0.019)

PMS-2 ekspresyon kaybı ile Lenf nodu diseksiyon, tümör tipi, tümör çapı, tümör histolojik grade, pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı, over ve tuba tutulumu oranları istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir. (p>0,05).

GENEL SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya katılan 164 olgudan; 152 olgu yaşarken (%92,7); 12 ölüm gözlenmiştir. Ortalama sağkalım süresi $76,62 \pm 3,16$ aydır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %81,9 ve standart hatası %6,7'dir.



Şekil 6: Genel sağkalım grafiği

Tablo 22: Sağkalım Analizi

		N	Ex	Yaşayan	Sağ kalım oranı	Ortalama sağkalım süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
Ek hastalık	Yok	38	2	36	94,7%	77,07±6,03	65,246	88,892	0,700
	Var	123	10	113	91,9%	75,89±3,83	68,379	83,392	
Grade	Grade 1	61	2	59	96,7%	81,84±2,87	76,220	87,461	0,663
	Grade 2	59	4	55	93,2%	75,56±6,04	63,708	87,402	
	Grade 3	27	1	26	96,3%	61,06±2,85	55,466	66,651	
Evre	Evre I	117	5	112	95,7%	80,04±3,19	73,796	86,291	0,001**
	Evre II	10	2	8	80,0%	21,34±3,36	14,768	27,919	
	Evre III	26	2	24	92,3%	42,26±2,53	37,290	47,223	
	Evre IV	7	3	4	57,1%	36,29±10,89	14,942	57,630	
Laparoskopi	Yok	60	9	51	85,0%	71,12±4,77	61,762	80,472	0,026*
	Var	103	3	100	97,1%	47,23±0,99	45,282	49,176	
Lenfovasküler invazyon	Yok	91	5	86	94,5%	76,77±4,59	67,784	85,758	0,126
	Var	68	7	61	89,7%	72,67±5,26	62,348	82,988	
Myometrial invazyon	< %50	101	3	98	97,0%	80,41±3,47	73,606	87,217	0,006**
	≥ %50	58	9	49	84,5%	69,72±5,23	59,467	79,966	
Servikal invazyon	Yok	136	7	129	94,9%	79,02±3,10	72,943	85,098	0,001**
	Var	22	5	17	77,3%	21,32±2,17	17,074	25,564	
Lenf nodu diseksiyonu	Yok	28	3	25	89,3%	53,73±4,34	45,212	62,241	0,507
	Var	134	9	125	93,3%	77,27±3,46	70,487	84,052	
Pelvik lenf nodu diseksiyonu	Yok	30	3	27	90,0%	54,52±3,97	46,752	62,297	0,602
	Var	132	9	123	93,2%	77,19±3,47	70,382	83,999	
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	Yok	104	6	98	94,2%	75,27±5,08	65,313	85,235	0,528
	Var	59	6	53	89,8%	75,66±4,34	67,141	84,168	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	114	6	108	94,7%	79,12±3,40	72,460	85,789	0,032*
	Var	20	3	17	85,0%	33,78±3,65	26,625	40,938	
Paraaortik lenf nodu metastazı	Yok	47	2	45	95,7%	80,18±4,77	70,837	89,531	0,008**
	Var	12	3	9	75,0%	45,18±9,13	27,283	63,067	
MLH 1	Kayıp Yok	83	1	82	98,8%	47,14±0,85	45,483	48,803	0,036*
	Kayıp Var	33	3	30	90,9%	56,89±4,42	48,240	65,548	
MSH2	Kayıp Yok	111	3	108	97,3%	62,63±1,37	59,947	65,307	0,040*
	Kayıp Var	5	1	4	80,0%	27,33±6,26	15,064	39,603	
MSH6	Kayıp Yok	101	3	98	97,0%	62,12±1,67	58,851	65,389	0,814
	Kayıp Var	15	1	14	93,3%	45,23±2,66	40,016	50,446	
PMS2	Kayıp Yok	80	1	79	98,8%	63,74±1,25	61,294	66,182	0,056
	Kayıp Var	34	3	31	91,2%	41,64±2,38	36,978	46,294	
P53	High	14	1	13	92,9%	42,86±3,03	36,921	48,793	0,001**
	Normal	99	1	98	99,0%	47,37±0,62	46,147	48,590	
	Tam Kayıp	7	2	5	71,4%	16,50±2,49	11,625	21,375	
Tümör tipi	Tip I	131	6	125	95,4%	79,82±3,05	73,828	85,808	0,002**
	Tip II	31	6	25	80,6%	37,38±3,05	31,390	43,360	
Adjuvan Brakiterapi	Yok	134	10	124	92,5%	77,49±2,91	71,782	83,202	0,708
	Var	30	2	28	93,3%	53,68±4,76	44,352	63,008	
Adjuvan Radyoterapi	Yok	95	6	89	93,7%	79,03±2,80	73,540	84,522	0,348
	Var	69	6	63	91,3%	65,63±9,38	47,241	84,012	
Adjuvan Kemoterapi	Yok	106	2	104	98,1%	85,15±1,30	82,599	87,707	0,001**
	Var	58	10	48	82,8%	46,26±4,75	36,962	55,561	

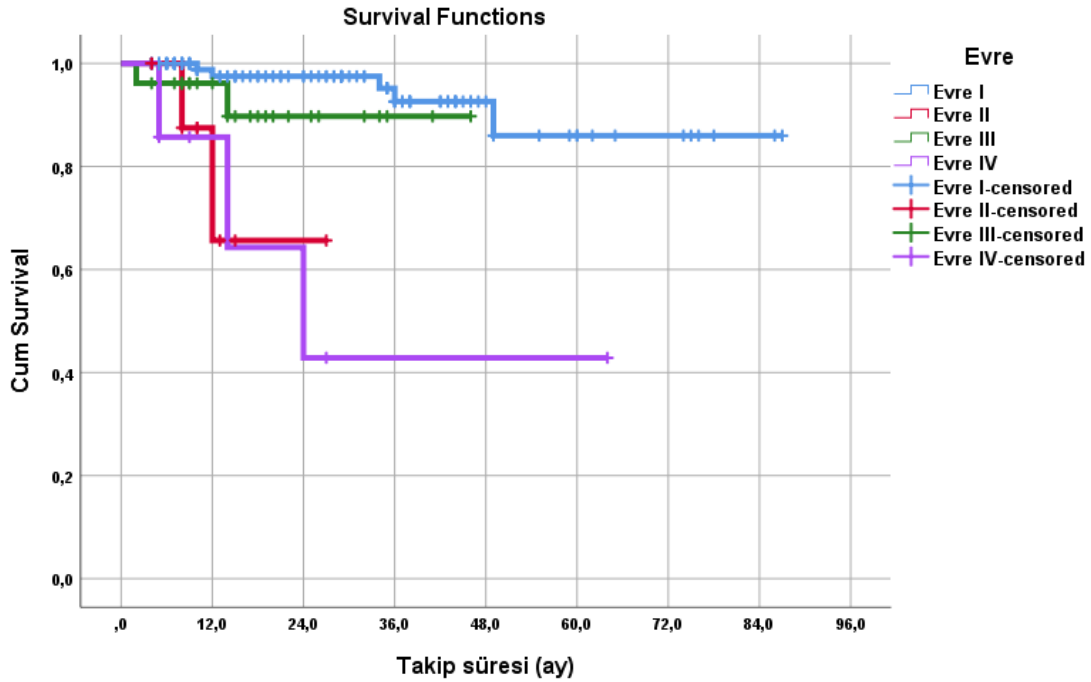
Kaplan-Meier Analizi

*p<0,05

**p<0,01

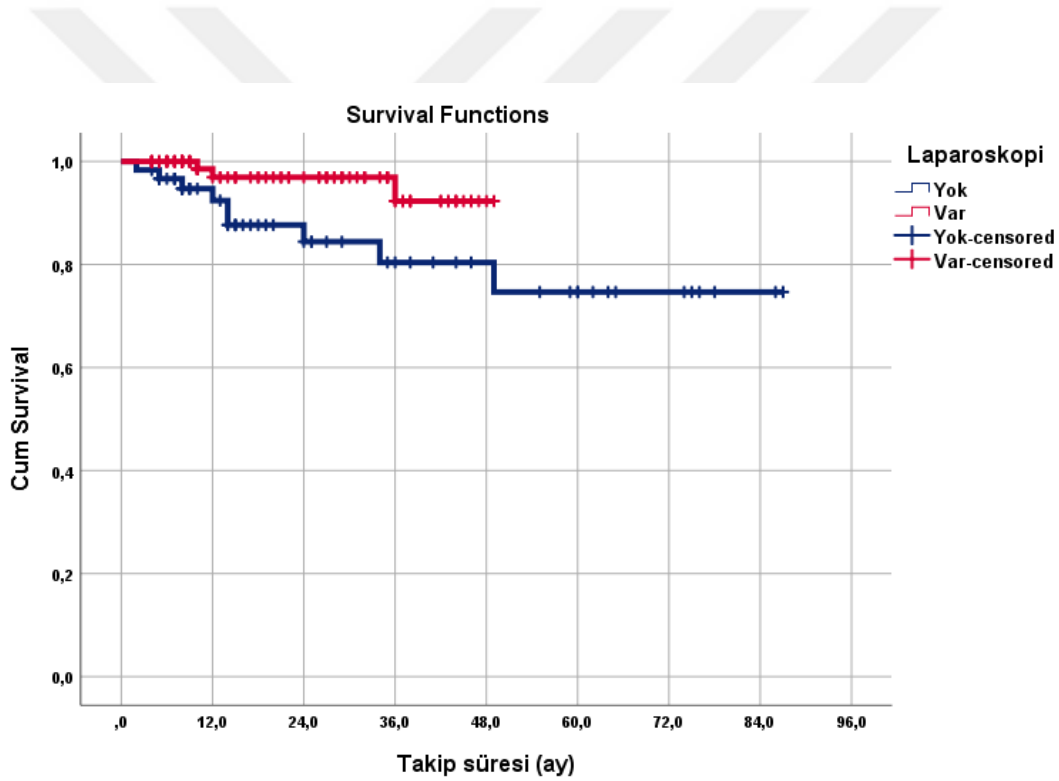
Log Rank test ile değerlendirildiğinde, ek hastalık varlığı ve grade ile sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Evre I olan 117 olgudan; 112 olgunun yaşadığı (%95,7); 5 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $80,04\pm 3,19$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %86,0 ve standart hatası %7,3'dir. **Evre II** olan 10 olgudan; 8 olgunun yaşadığı (%80,0); 2 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $21,34\pm 3,36$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 12.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %96,2 ve standart hatası %3,2'dir. **Evre III** olan 26 olgudan; 24 olgunun yaşadığı (%92,3); 2 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $42,26\pm 2,53$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 14.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %89,7 ve standart hatası %7,1'dir. **Evre IV** olan 7 olgudan; 4 olgunun yaşadığı (%57,1); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $36,29\pm 10,89$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %42,9 ve standart hatası %22,4'dir. Evrelere göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Evre I olguların sağkalım oranları, evre II ve evre IV olan olgulardan daha yüksektir. Evre III olguların sağkalım oranları da, evre IV olgulardan daha yüksektir.



Şekil 7: Evrelere göre sağkalım grafiği

Laparoskopik cerrahi uygulanmayan 60 olgudan; 51 olgunun yaşadığı (%85,0); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 71,12±4,77 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %74,6 ve standart hatası %8,3'dir. **Laparoskopik cerrahi uygulanan** 103 olgudan; 100 olgunun yaşadığı (%97,1); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 47,23±0,99 ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 36.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %92,3 ve standart hatası %4,9'dir. Laparoskopik uygulanma durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,026; p<0,05). Laparoskopik uygulanan olguların sağkalım oranları, Laparoskopik uygulanmayanlardan daha yüksektir.

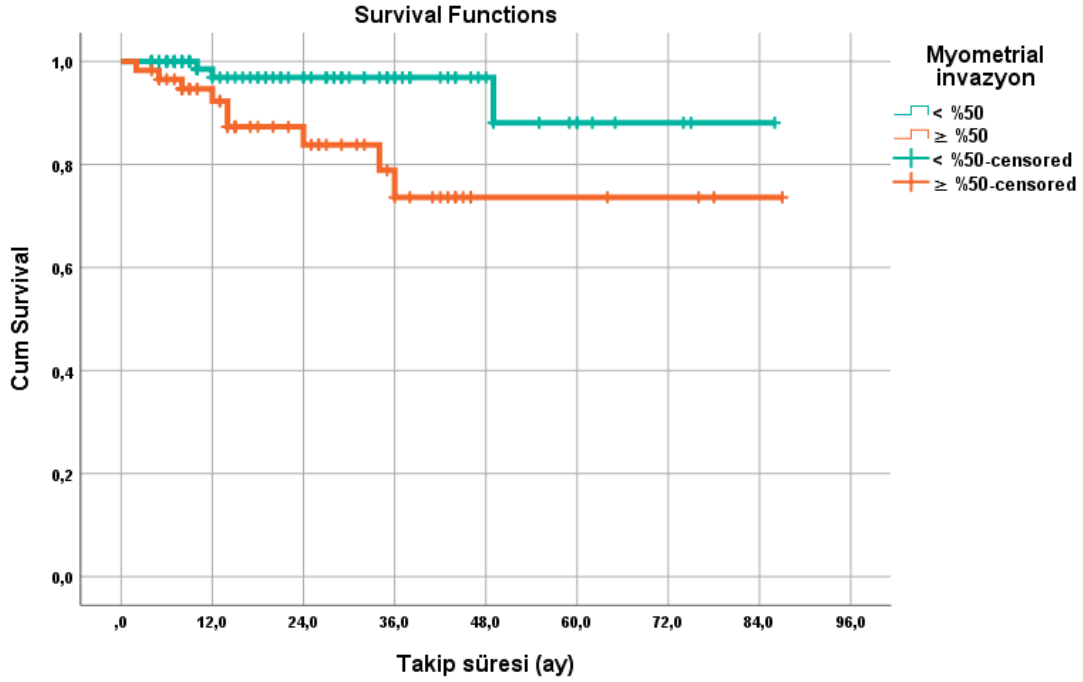


Şekil 8: Laparoskopik uygulanma durumuna göre sağkalım grafiği

Lenfovasküler invazyon varlığına göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

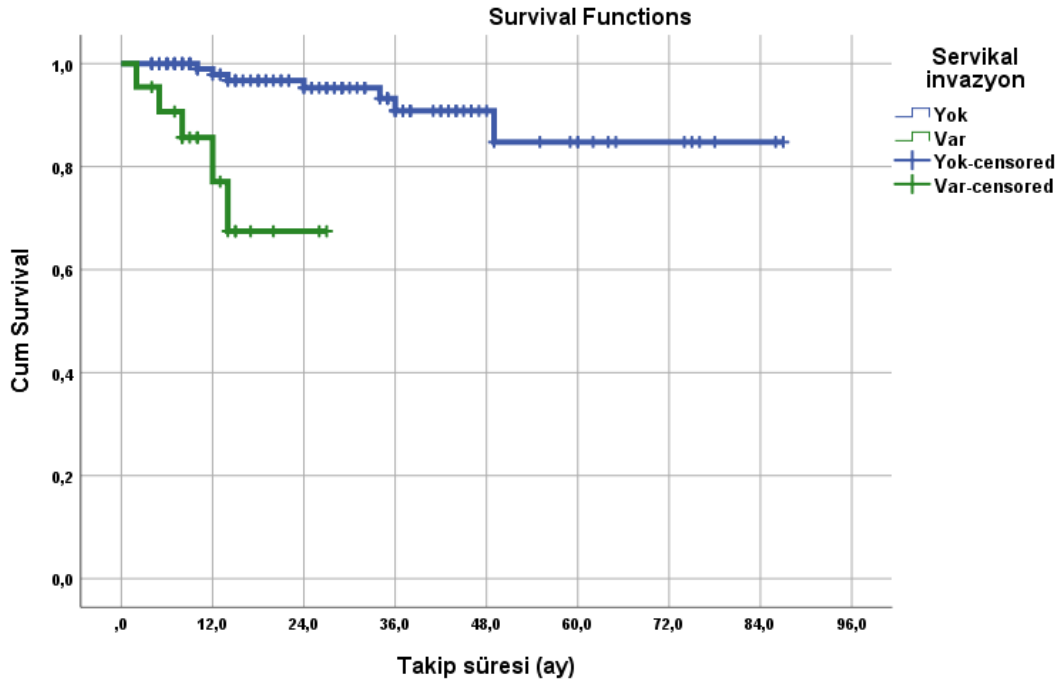
Myometrial invazyonu %50'nin altında olan 101 olgudan; 98 olgunun yaşadığı (%97,0); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin 80,41±3,47 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %88,1 ve standart hatası %8,6'dir. **Myometrial invazyonu %50 ve üzerinde olan** 58 olgudan; 49

olgunun yaşadığı (%84,5); 9 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $69,72 \pm 5,23$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 36.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %73,6 ve standart hatası %8,5'dir. Myometrial invazyon görülme durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,006$; $p<0,01$). Myometrial invazyonu %50 ve üzerinde olan olguların sağkalım oranları, %50'nin altında olan olgulardan daha düşüktür.



Şekil 9: Myometrial invazyon görülme durumuna göre sağ kalım grafiği

Servikal invazyon görülmeyen 136 olgudan; 129 olgunun yaşadığı (%94,9); 7 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $79,02 \pm 3,10$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %84,8 ve standart hatası %6,8'dir. **Servikal invazyon görülen** 22 olgudan; 17 olgunun yaşadığı (%77,3); 5 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $21,32 \pm 2,17$ ay olduğu görülmüştür. En son ölüm 14.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %67,4 ve standart hatası %13,0'dir. Servikal invazyon görülme durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Servikal invazyon görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.



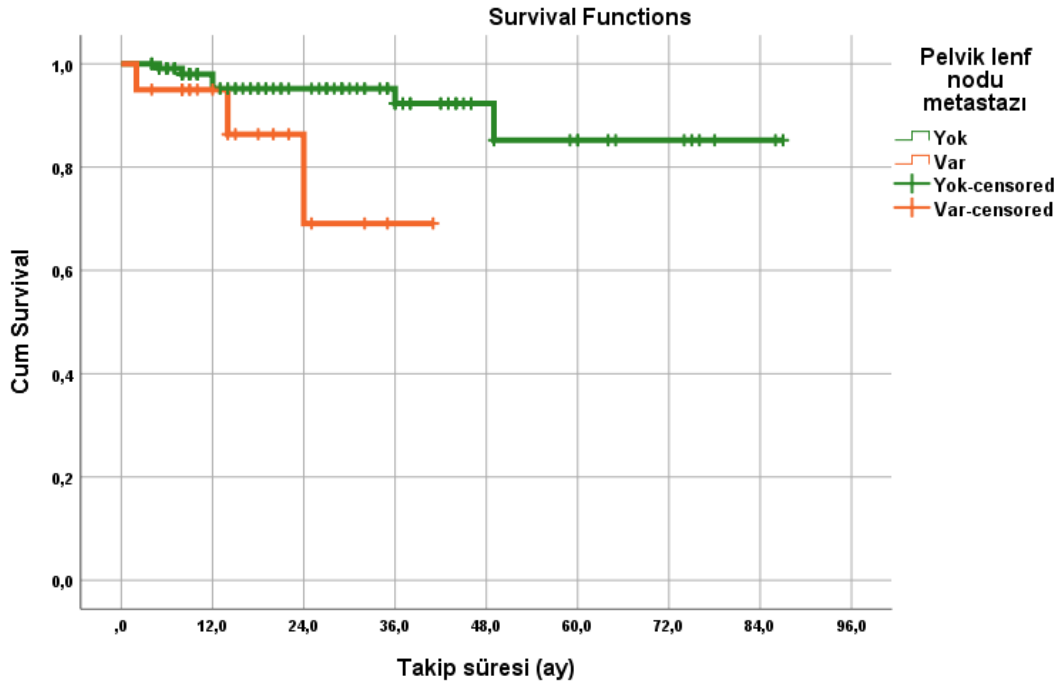
Şekil 10: Servikal invazyon görülme durumuna göre sağ kalım grafiği

Lenf nodu diseksiyonu varlığına göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Pelvik lenf nodu metastazı görülmeyen 114 olgudan; 108 olgunun yaşadığı (%94,7); 6 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $79,12\pm 3,40$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %85,2 ve standart hatası %7,6'dır.

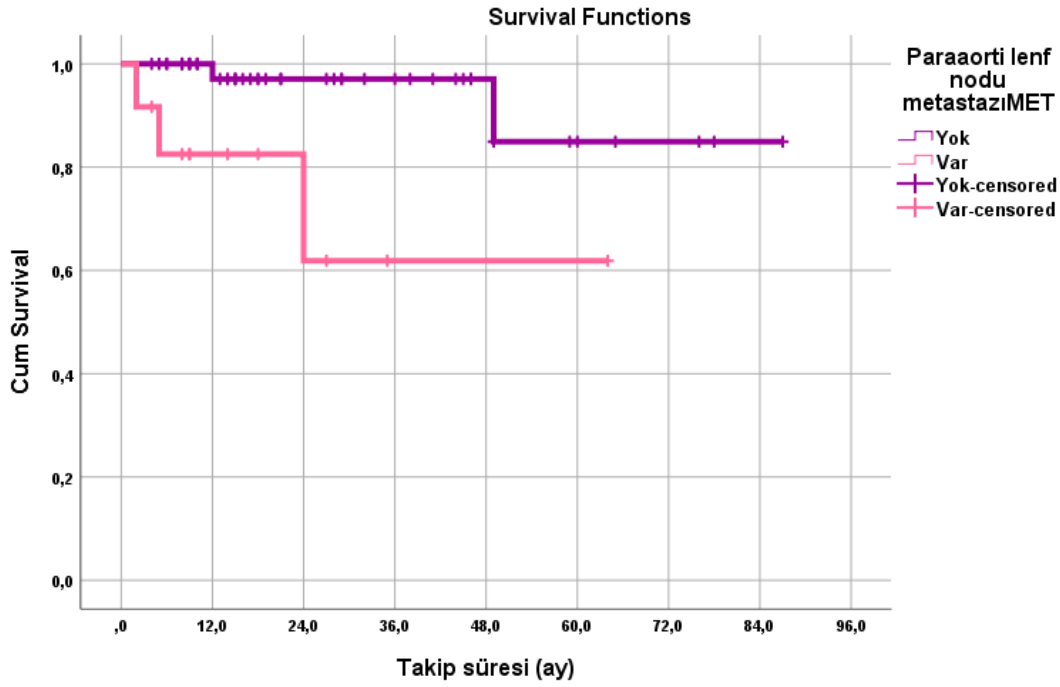
Pelvik lenf nodu metastazı görülen 20 olgudan; 17 olgunun yaşadığı (%85,0); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $33,78\pm 3,65$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %69,1 ve standart hatası %17,2'dir.

Pelvik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,032$; $p<0,05$). Pelvik lenf nodu metastazı görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.



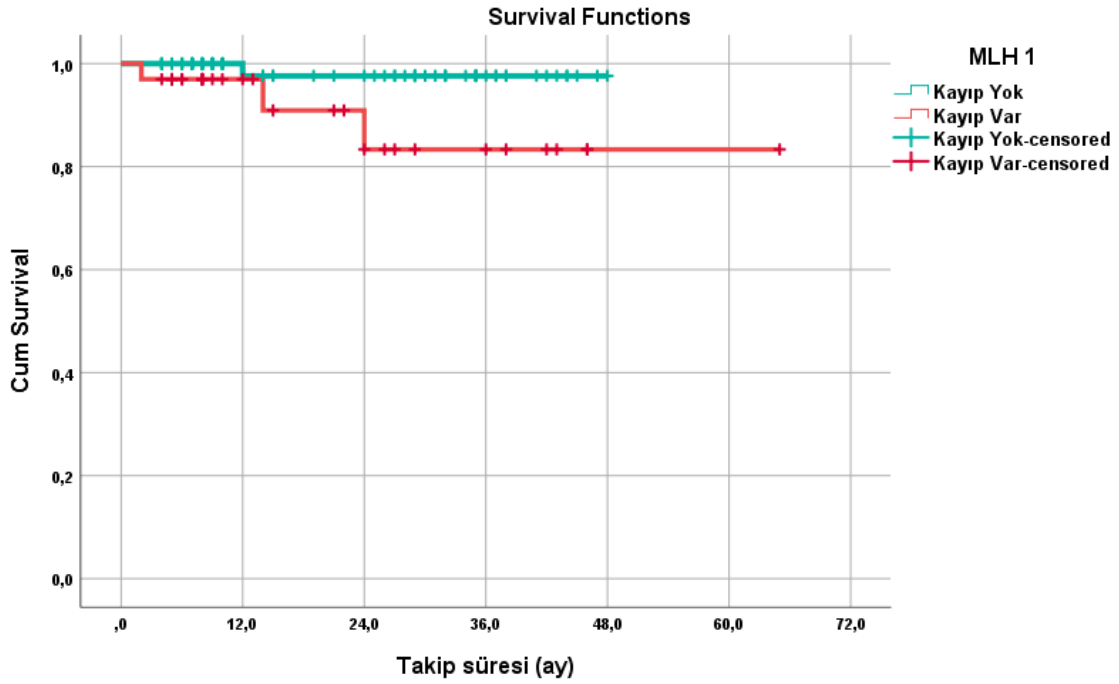
Şekil 11: Pelvik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre sağkalım grafiği

Paraaortik lenf nodu metastazı görülmeyen 47 olgudan; 45 olgunun yaşadığı (%95,7); 2 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $80,18 \pm 4,77$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %84,9 ve standart hatası %11,6'dır. **Paraaortik lenf nodu metastazı görülen** 12 olgudan; 9 olgunun yaşadığı (%75,0); 3 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $45,18 \pm 9,13$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %64,9 ve standart hatası %9,8'dir. Paraaortik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,008$; $p<0,01$). Paraaortik lenf nodu metastazı görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.



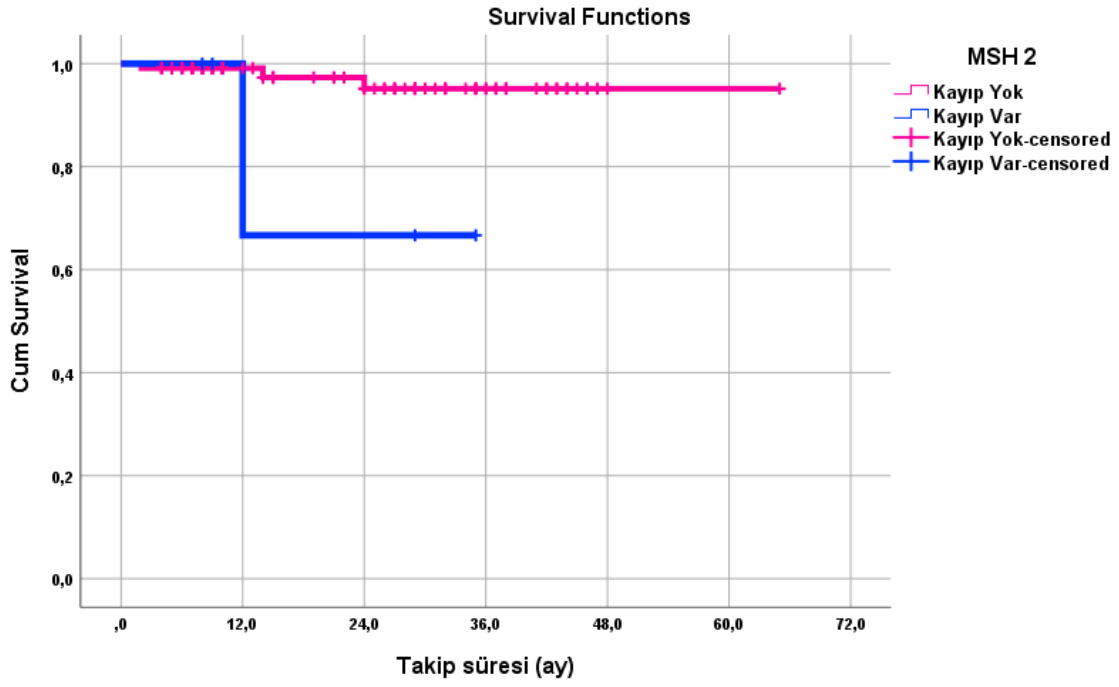
Şekil 12: Paraaortik lenf nodu metastazi görülme durumuna göre sağkalım grafiği

MLH 1 sonucu kayıp olmayan 83 olgudan; 82 olgunun yaşadığı (%98,8); 1 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin $47,14 \pm 0,85$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 12.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %97,6 ve standart hatası %2,4'dir. **MLH 1 sonucu kayıp olan** 33 olgudan; 30 olgunun yaşadığı (%90,9); 3 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin $56,89 \pm 4,42$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %83,3 ve standart hatası %9,4'dir. MLH 1 sonucuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,036$; $p<0,05$). Kayıp görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.



Şekil 13: MLH 1 Sonucuna göre sağkalım grafiği

MSH 2 sonucu kayıp olmayan 111 olgudan; 108 olgunun yaşadığı (%97,3); 3 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin $62,63 \pm 1,37$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %95,1 ve standart hatası %2,9'dir. **MSH 2 sonucu kayıp olan** 5 olgudan; 4 olgunun yaşadığı (%80,0); 1 ölümün gözlemlendiği; ortalama sağkalım süresinin $27,33 \pm 6,26$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 12.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %66,7 ve standart hatası %27,2'dir. MSH 2 sonucuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,040$; $p<0,05$). Kayıp görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.

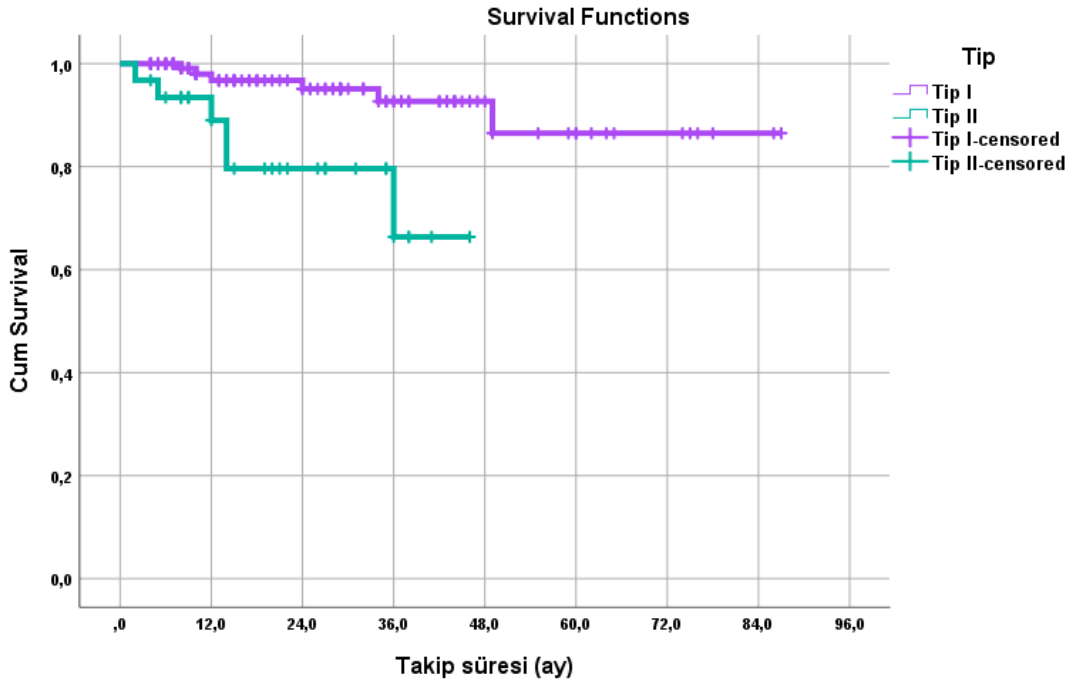


Şekil 14: MSH 2 Sonucuna göre sağkalım grafiği

MSH 6 sonucuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PMS 2 sonucuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tümör tip I olan 131 olgudan; 125 olgunun yaşadığı (%95,4); 6 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $79,82\pm 3,05$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %86,5 ve standart hatası %6,8'dir. **Tümör tip II olan** 31 olgudan; 25 olgunun yaşadığı (%80,6); 6 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $37,38\pm 3,05$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 36.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %66,4 ve standart hatası %14,0'dir. Tümör tiplerine göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,002$; $p<0,01$). Tip II görülen olguların sağkalım oranları, Tip I görülen olgulardan daha düşüktür.

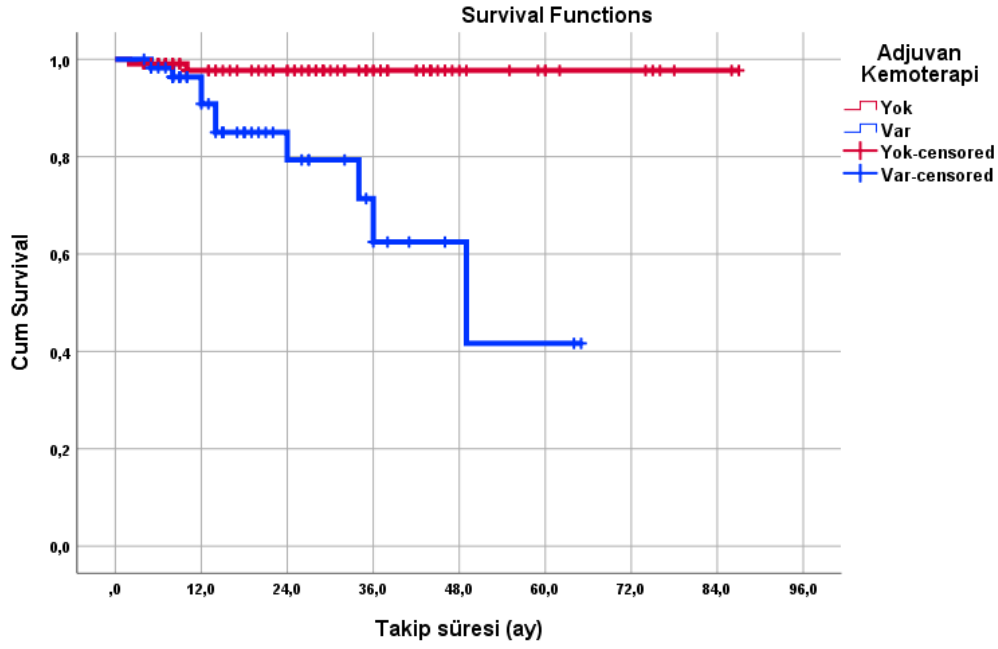


Şekil 15: Tümör tiplerine göre sağkalım grafiği

Adjuvan brakiterapi varlığına göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Adjuvan radyoterapi varlığına göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

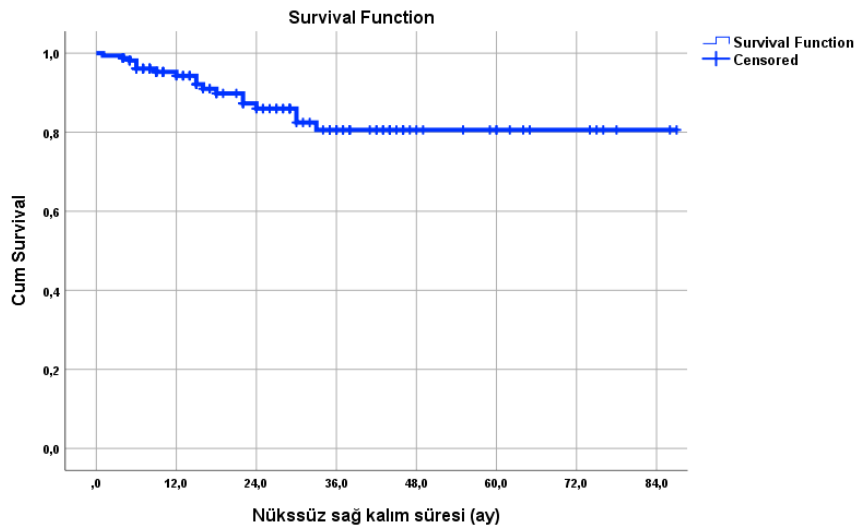
Adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmayan 106 olgudan; 104 olgunun yaşadığı (%98,1); 2 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $85,15\pm 1,30$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 10.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %97,7 ve standart hatası %1,6'dır. **Adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanan** 58 olgudan; 48 olgunun yaşadığı (%82,8); 10 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $46,26\pm 4,75$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 49.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %41,6 ve standart hatası %18,9'dir. Adjuvan kemoterapi görülme durumuna göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Adjuvan kemoterapi görülen olguların sağkalım oranları daha düşüktür.



Şekil 16: Adjuvan Kemoterapi Tedavisi durumuna göre sağkalım grafiği

HASTALIKSIZ SAĞKALIM ANALİZİ

Çalışmaya katılan 162 olgudan; 144 olguda hastaliksız sağkalım saptanmazken (%88,9); 18 olguda nüks saptanmıştır. Ortalama nüksüz sağkalım süresi $73,75 \pm 2,93$ aydır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif nüksüz sağkalım oranı %80,6 ve standart hatası %4,5'dir.



Şekil 17: Hastaliksız sağkalım grafiği

Tablo 23: Hastaliksız Sağkalım Analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüksüz sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
Ek hastalık	Yok	37	4	33	89,2%	71,48±6,67	58,409	84,542	0,943
	Var	122	14	108	88,5%	74,19±3,22	67,876	80,496	
Grade	Grade 1	61	1	60	98,4%	84,00±1,97	80,142	87,858	0,001**
	Grade 2	59	6	53	89,8%	75,42±4,49	66,620	84,224	
	Grade 3	27	6	21	77,8%	43,31±6,68	30,224	56,401	
Evre	Evre I	116	6	110	94,8%	80,71±2,46	75,884	85,543	0,001**
	Evre II	10	1	9	90,0%	24,25±2,57	19,208	29,292	
	Evre III	25	6	19	76,0%	32,94±4,05	24,996	40,877	
	Evre IV	7	4	3	42,9%	24,74±10,81	3,556	45,929	
Laparoskopi	Yok	59	11	48	81,4%	67,31±5,25	57,024	77,588	0,040*
	Var	102	7	95	93,1%	44,99±1,43	42,190	47,798	
Lenfovasküler invazyon	Yok	90	7	83	92,2%	76,98±3,22	70,664	83,297	0,026*
	Var	67	10	57	85,1%	67,51±5,77	56,201	78,824	
Myometrial invazyon	< %50	100	6	94	94,0%	78,54±2,94	72,789	84,294	0,010*
	≥ %50	57	11	46	80,7%	65,76±5,68	54,631	76,881	
Servikal invazyon	Yok	135	12	123	91,1%	76,57±2,84	71,012	82,133	0,001**
	Var	21	5	16	76,2%	20,31±2,51	15,386	25,242	
Lenf nodu diseksiyon	Yok	28	3	25	89,3%	54,60±3,96	46,834	62,371	0,984
	Var	132	14	118	89,4%	74,25±3,21	67,952	80,544	
Pelvik lenf nodu	Yok	30	5	25	83,3%	50,06±4,66	40,933	59,198	0,393
	Var	130	13	117	90,0%	75,17±3,13	69,045	81,299	
Paraaorti lenf nodu	Yok	104	11	93	89,4%	73,18±3,65	66,029	80,339	0,830
	Var	57	7	50	87,7%	73,25±4,85	63,735	82,764	
Pelvik lenf nodu metastazı	Yok	113	9	104	92,0%	77,78±2,95	71,998	83,564	0,002**
	Var	19	5	14	73,7%	28,47±3,64	21,342	35,605	
Paraaorti lenf nodu metastazı	Yok	46	3	43	93,5%	78,24±4,82	68,791	87,690	0,001**
	Var	12	5	7	58,3%	29,61±9,00	11,968	47,260	
MLH 1	Kayıp Yok	82	6	76	92,7%	43,58±1,69	40,269	46,894	0,625
	Kayıp Var	33	3	30	90,9%	58,82±3,39	52,181	65,464	
MSH2	Kayıp Yok	110	8	102	92,7%	58,41±2,27	53,959	62,861	0,324
	Kayıp Var	5	1	4	80,0%	28,50±5,63	17,467	39,533	
MSH6	Kayıp Yok	100	8	92	92,0%	56,83±2,83	51,278	62,387	0,462
	Kayıp Var	15	1	14	93,3%	45,40±2,51	40,477	50,323	
PMS2	Kayıp Yok	79	6	73	92,4%	56,92±3,10	3,103	62,997	0,891
	Kayıp Var	34	3	31	91,2%	41,90±2,25	2,250	46,313	
P53	High	13	3	10	76,9%	34,69±5,36	24,182	45,203	0,002**
	Normal	99	5	94	94,9%	44,98±1,31	42,408	47,550	
	Tam Kayıp	7	2	5	71,4%	17,17±2,81	11,654	22,680	
Tümör tipi	Tip I	131	8	123	93,9%	79,26±2,68	74,004	84,508	0,001**
	Tip II	29	10	19	65,5%	30,80±3,64	23,669	37,922	
Adjuvan	Yok	132	15	117	88,6%	73,00±3,38	66,387	79,620	0,559
Brakiterapi	Var	30	3	27	90,0%	54,94±3,82	47,462	62,426	
Adjuvan	Yok	95	8	87	91,6%	77,39±2,90	71,701	83,086	0,088
Radyoterapi	Var	67	10	57	85,1%	64,20±6,25	51,954	76,442	
Adjuvan	Yok	106	4	102	96,2%	83,13±1,91	79,395	86,870	0,001**
Kemoterapi	Var	56	14	42	75,0%	39,79±5,01	29,966	49,605	

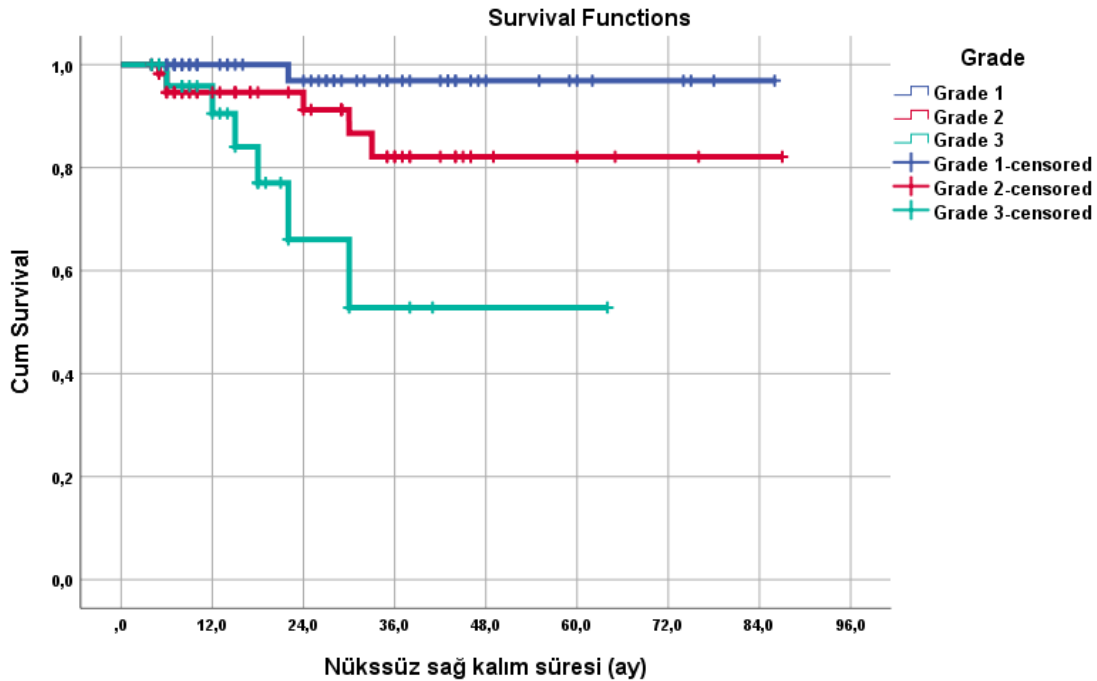
Kaplan-Meier Analizi

**p<0,01

*p<0,05

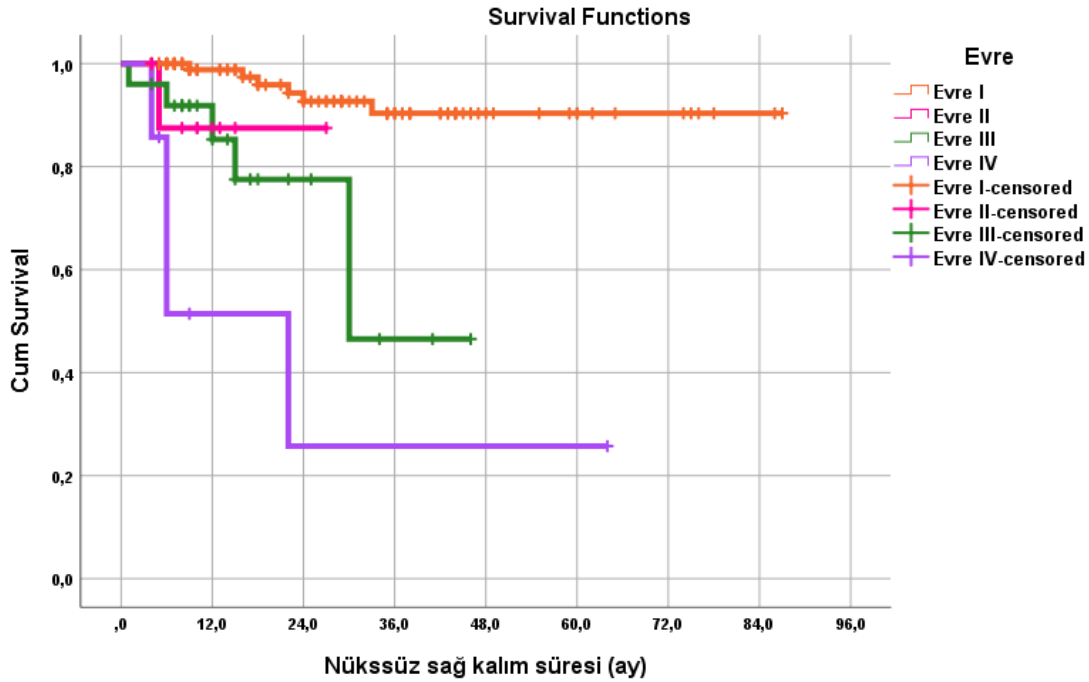
Ek hastalık varlığına göre nüksüz sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grade I olan 61 olgudan; 60 olguda nüks gözlenmediği (%98,4); 1 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağ kalım süresinin $84,00\pm 1,97$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 22.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağ kalım oranı %96,9 ve standart hatası %3,1'dir. **Grade II** olan 59 olgudan; 53 olguda nüks gözlenmediği (%89,8); 6 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağ kalım süresinin $75,42\pm 4,49$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağ kalım oranı %82,1 ve standart hatası %7,3'dir. **Grade III** olan 27 olgudan; 21 olguda nüks gözlenmediği (%77,8); 6 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağ kalım süresinin $43,31\pm 6,68$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağ kalım oranı %52,8 ve standart hatası %16,0'dir. Gradelere göre nüksüz sağ kalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Grade III ve Grade II olguların nüksüz sağ kalım oranları, Grade I olgulardan daha düşüktür. Grade II olguların nüksüz sağ kalım oranları da, Grade I olgulardan daha düşüktür.



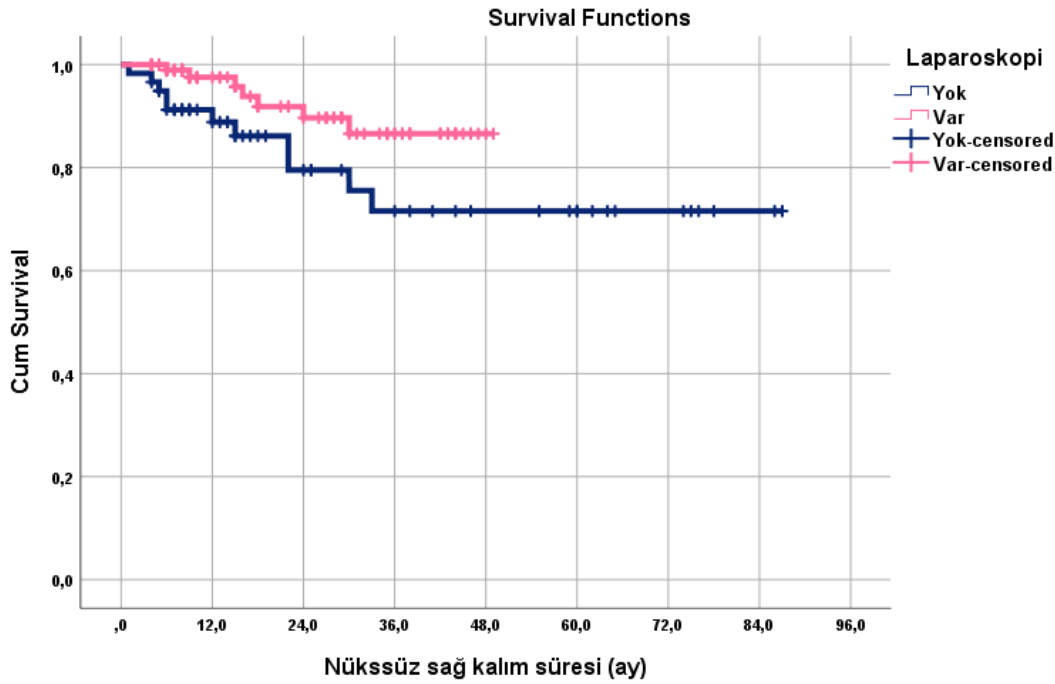
Şekil 18: Gradelere göre hastaliksız sağ kalım grafiği

Evre I olan 116 olgudan; 110 olguda nüks gözlenmediği (%94,8); 6 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $80,71 \pm 2,46$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %90,3 ve standart hatası %3,9'dir. **Evre II** olan 10 olgudan; 9 olguda nüks gözlenmediği (%90,0); 1 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $24,25 \pm 2,57$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 5.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %87,5 ve standart hatası %11,7'dir. **Evre III** olan 25 olgudan; 19 olguda nüks gözlenmediği (%76,0); 6 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $32,94 \pm 4,05$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %46,5 ve standart hatası %18,1'dir. **Evre IV** olan 7 olgudan; 3 olguda nüks gözlenmediği (%42,9); 4 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $24,74 \pm 10,81$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 22.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %25,7 ve standart hatası %20,8'dir. Evrelere göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Evre III ve Evre IV olguların nüksüz sağ kalım oranları, Evre I olgulardan daha düşüktür.



Şekil 19: Evrelere göre hastalıksız sağkalım grafiği

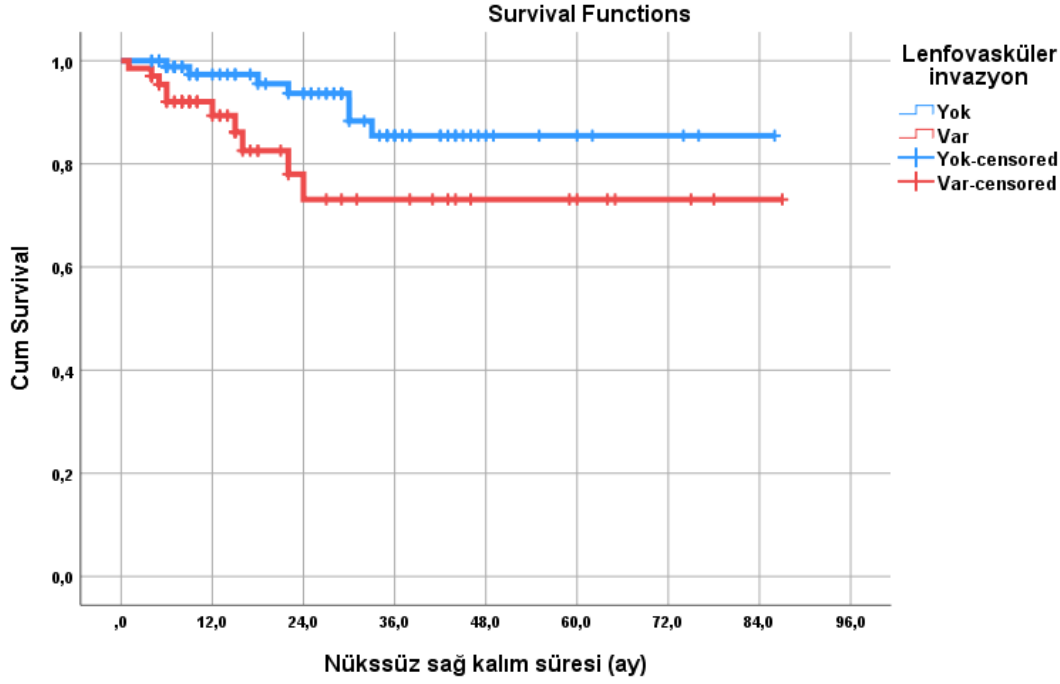
Laparoskopik cerrahi uygulanmayan olan 59 olgudan; 48 olguda nüks gözlenmediği (%81,4); 11 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $67,31 \pm 5,25$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %71,6 ve standart hatası %7,9'dir. **Laparoskopik cerrahi uygulanan** 102 olgudan; 95 olguda nüks gözlenmediği (%93,1); 7 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $44,99 \pm 1,43$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %86,6 ve standart hatası %5,0'dir. Laparoskopik uygulanma durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,040$; $p<0,05$). Laparoskopik uygulanan olguların nüksüz sağ kalım oranları, Laparoskopik uygulanmayanlardan daha yüksektir.



Şekil 20: Laparoskopik yöntemin uygulanma durumuna göre hastaliksız sağkalım grafiği

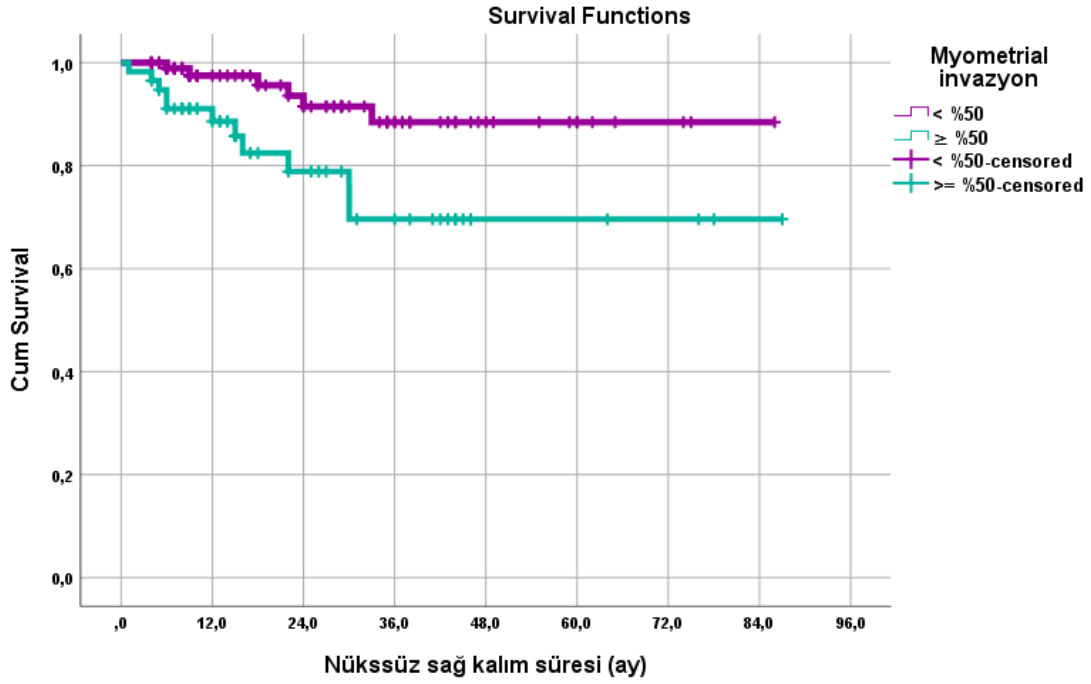
Lenfovasküler invazyon görülmeyen olan 90 olgudan; 83 olguda nüks gözlenmediği (%92,2); 7 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $76,98 \pm 3,22$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %85,5 ve standart hatası %5,3'dir. **Lenfovasküler invazyon görülen** 67 olgudan; 57 olguda nüks gözlenmediği (%85,1); 10 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin

67,51±5,77 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 24.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %73,1 ve standart hatası %8,3'dir. Lenfovasküler invazyon görülme durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,026; p<0,05). Lenfovasküler invazyon görülen olguların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.



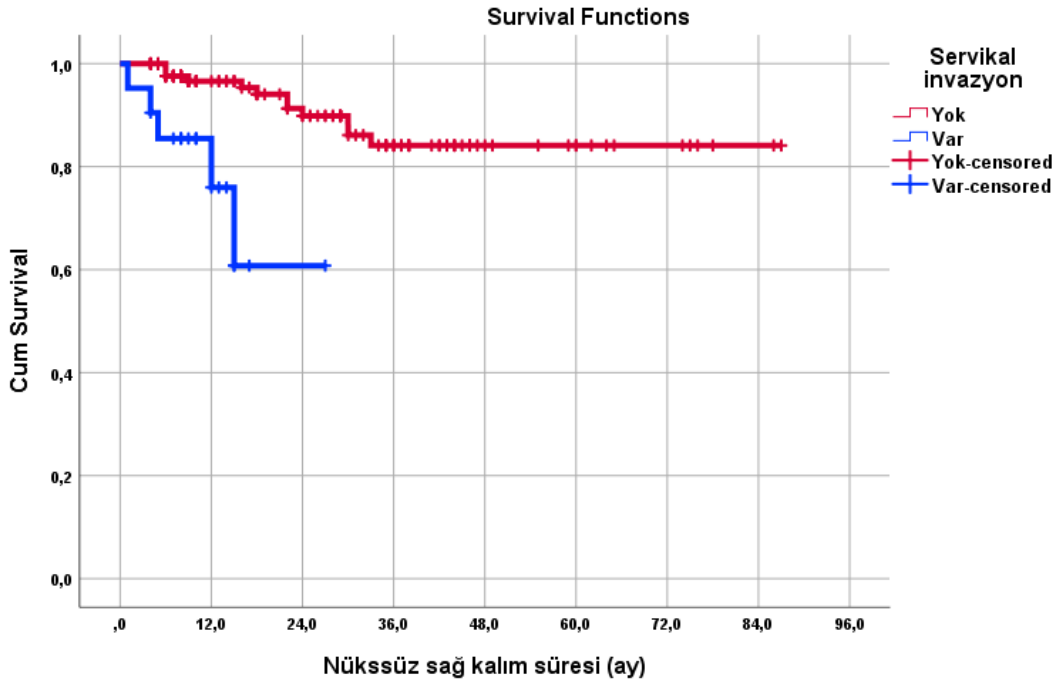
Şekil 21: Lenfovasküler invazyon görülme durumuna göre hastalısız sağ kalım grafiği

Myometrial invazyon düzeyi %50'nin altında olan 100 olgudan; 94 olguda nüks gözlenmediği (%94,0); 6 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin 78,54±2,94 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %88,4 ve standart hatası %4,7'dir. **Myometrial invazyon düzeyi %50 ve üzerinde** olan 57 olgudan; 46 olguda nüks gözlenmediği (%80,7); 11 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin 65,76±5,68 ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %69,6 ve standart hatası %8,5'dir. Myometrial invazyon görülme durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,010; p<0,05). Myometrial invazyon düzeyi %50 ve üzerinde olanların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.



Şekil 22: Myometrial invazyon düzeylerine göre hastalıksız sağkalım grafiği

Servikal invazyon görülmeyen olan 135 olgudan; 123 olguda nüks gözlenmediği (%91,1); 12 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $76,57 \pm 2,84$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %84,1 ve standart hatası %4,5'dir. **Servikal invazyon görülen** 21 olgudan; 16 olguda nüks gözlenmediği (%76,2); 3 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $20,31 \pm 2,51$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 15.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %60,8 ve standart hatası %16,3'dir. Servikal invazyon görülme durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Servikal invazyon görülen olguların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.



Şekil 23: Servikal invazyon görülme durumuna göre hastalısız sağkalım grafiği

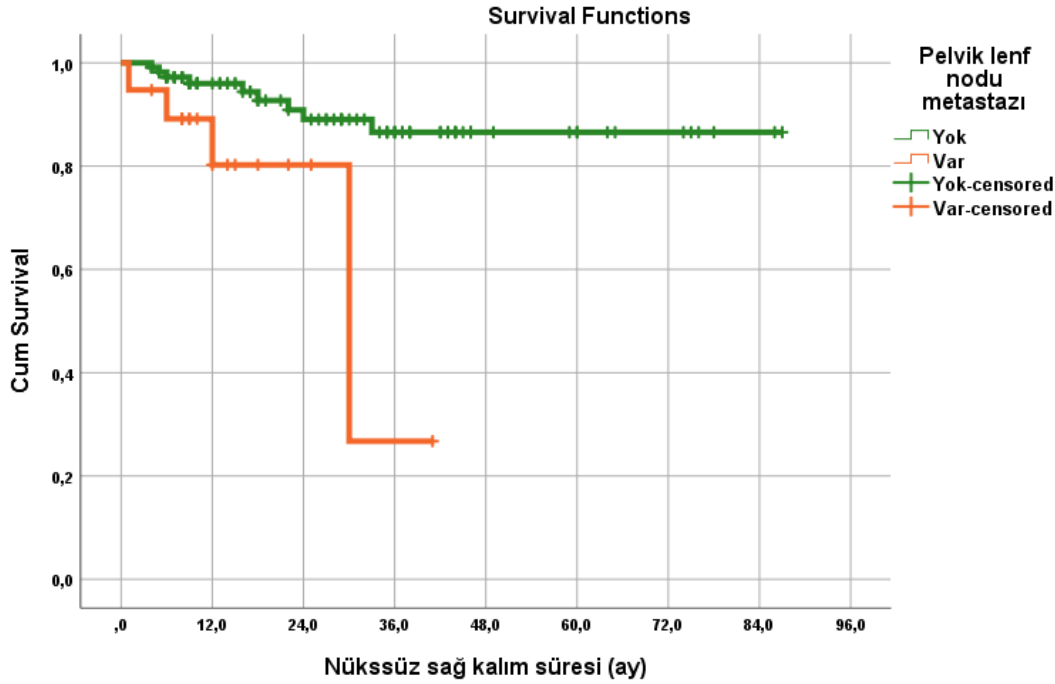
Lenf nodu diseksiyonu varlığına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Pelvik lenf nodu diseksiyonu varlığına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Paraaortik lenf nodu diseksiyonu varlığına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Pelvik lenf nodu metastazı görülmeyen olan 113 olgudan; 104 olguda nüks gözlenmediği (%92,0); 9 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $77,78\pm 2,95$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %86,6 ve standart hatası %4,5'dir. **Pelvik lenf nodu metastazı görülen** 19 olgudan; 14 olguda nüks gözlenmediği (%73,7); 5 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $28,47\pm 3,64$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %26,7 ve standart hatası %22,1'dir. Pelvik lenf nodu

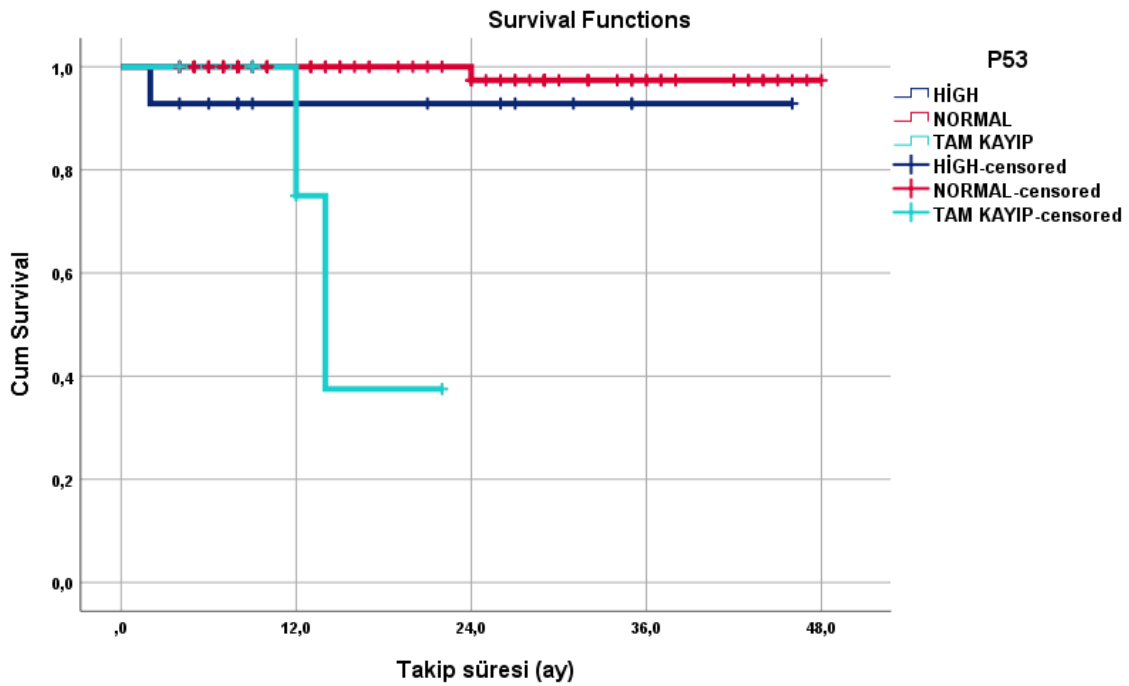
metastazı görülme durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,002; p<0,01). Pelvik lenf nodu metastazı görülen olguların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.



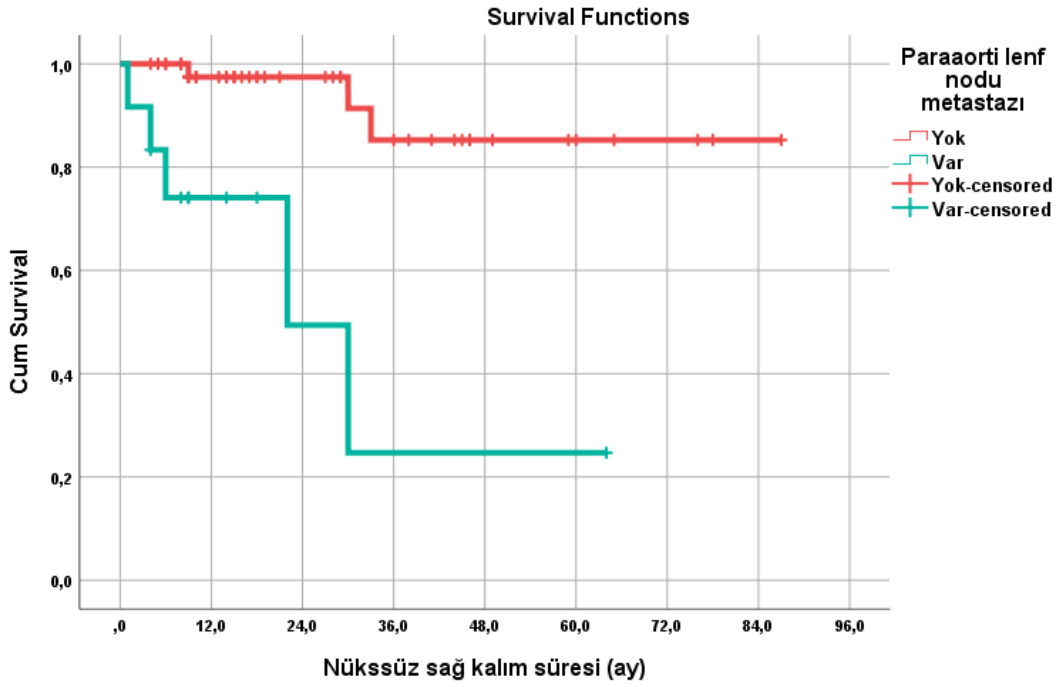
Şekil 24: Pelvik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre hastalısız sağkalım grafiği

Paraaortik lenf nodu metastazı görülmeyen olan 46 olgudan; 43 olguda nüks gözlenmediği (%93,5); 3 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $78,24 \pm 4,82$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %85,3 ve standart hatası %8,4'dir. **Paraaortik lenf nodu metastazı görülen** 12 olgudan; 7 olguda nüks gözlenmediği (%58,3); 5 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $29,61 \pm 9,00$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %24,7 ve standart hatası %20,6'dir. Paraaortik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,001; p<0,01). Paraaortik lenf nodu metastazı görülen olguların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.

P53 düzeyi high olan 14 olgudan; 13 olgunun yaşadığı (%92,9); 1 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $42,86 \pm 3,03$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 2.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %92,9 ve standart hatası %6,9'dir. **P53 düzeyi normal olan** 99 olgudan; 98 olgunun yaşadığı (%99,0); 1 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $47,37 \pm 0,62$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 24.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %97,4 ve standart hatası %2,6'dir. **P53 düzeyi tam kayıp olan** 7 olgudan; 5 olgunun yaşadığı (%71,4); 2 ölümün gözleendiği; ortalama sağkalım süresinin $16,50 \pm 2,49$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son ölüm 14.ayda görülmüş olup; kümülatif sağkalım oranı %37,5 ve standart hatası %28,6'dir. P53 düzeylerine göre sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). P53 düzeyi normal olan olguların sağkalım oranları, tam kayıp görülen olgulardan daha yüksektir.



Şekil : P53 düzeylerine göre sağ kalım grafiği



Şekil 25: Paraaortik lenf nodu metastazı görülme durumuna göre hastalısız sağ kalım grafiği

MLH 1 sonuçlarına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

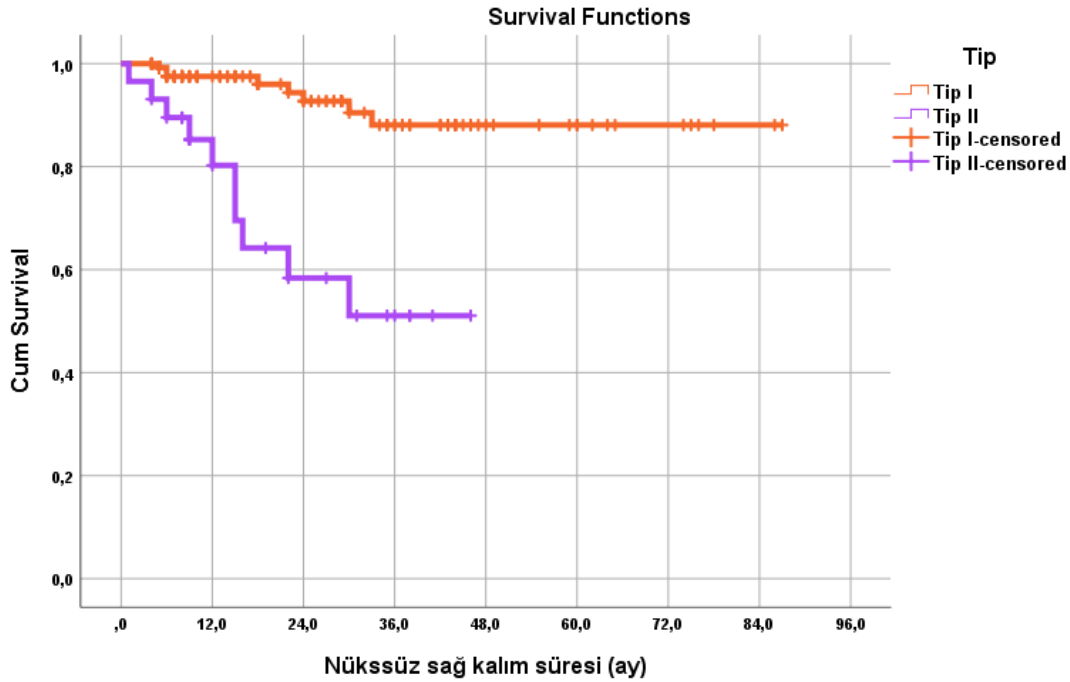
MSH 2 sonuçlarına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

MSH 6 sonuçlarına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PMS 2 sonuçlarına göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tümör tipi I olan 131 olgudan; 123 olguda nüks gözlenmediği (%93,9); 8 olguda nüksün gözlendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $79,26\pm 2,68$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %88,1 ve standart hatası %4,3'dir. **Tümör tipi II** olan 29 olgudan; 19 olguda nüks gözlenmediği (%65,5); 10 olguda

nüksün gözleendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $30,80 \pm 3,64$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 30.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %51,1 ve standart hatası %11,8'dir. Tümör tiplerine göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Tip II olguların nüksüz sağ kalım oranları, Tip I olgulardan daha düşüktür.



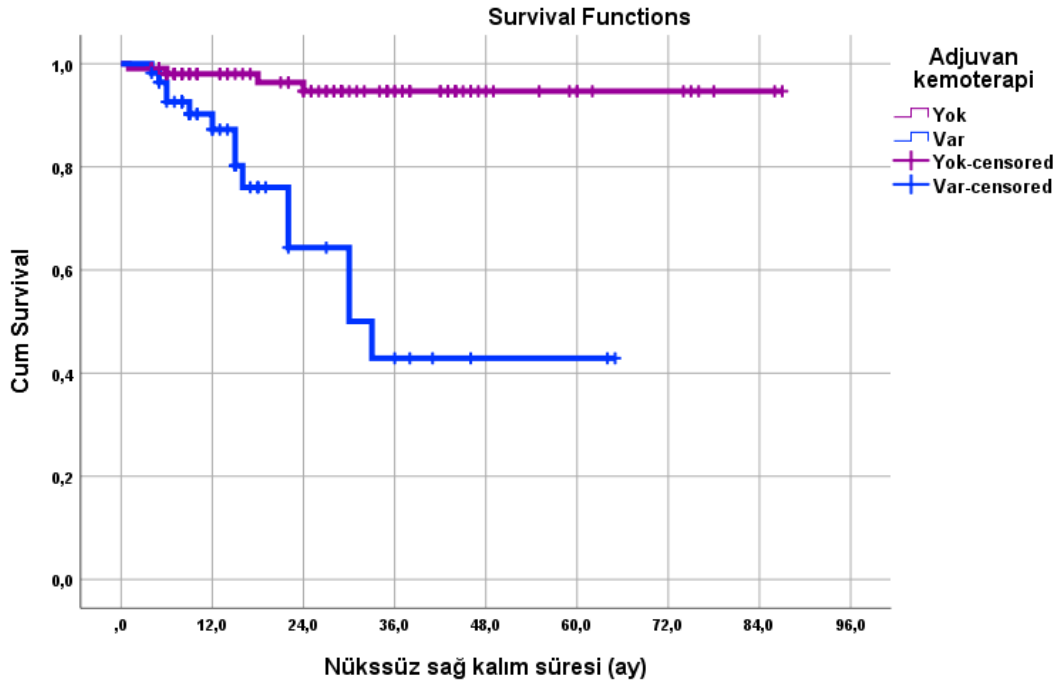
Şekil 26: Tümör tiplerine göre hastalısız sağ kalım grafiği

Adjuvan brakiterapi tedavisi uygulanma durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanma durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde, nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmayan olan 106 olgudan; 102 olguda nüks gözlenmediği (%96,2); 4 olguda nüksün gözleendiği; ortalama nüksüz sağkalım süresinin $83,13 \pm 1,91$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 24.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %94,7 ve standart hatası %2,7'dir. **Adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanan** 56 olgudan; 42 olguda nüks gözlenmediği (%75,0); 14 olguda nüksün gözleendiği; ortalama

nüksüz sağkalım süresinin $39,79 \pm 5,01$ ay olduğu anlaşılmaktadır. En son nüks 33.ayda görülmüş olup; kümülatif nüksüz sağkalım oranı %42,9 ve standart hatası %12,1'dir. Adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanma durumuna göre nüksüz sağkalım eğrileri Log Rank test ile değerlendirildiğinde; nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,001$; $p<0,01$). Adjuvan kemoterapi uygulanan olguların nüksüz sağ kalım oranları daha düşüktür.



Şekil 27: Adjuvan kemoterapi varlığına göre hastaliksız sağkalım grafiği

MORTALİTEYE GÖRE TÜMÖR ÇAPI İÇİN CUT OFF NOKTASI BELİRLEME

Mortaliteye göre olguların tümör çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p<0,01$) ve mortalite görülen tümör çapı ölçümleri yüksek bulunmuştu (Tablo 9).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak tümör çapı için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Mortaliteye göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 24: Mortaliteye Göre Tümör Çapı ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan			ROC Curve				p
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
Tümör çapı	≥ 5	75,00	63,45	14,52	96,84	0,736	0,584-0,889	0,001**

**p<0,01

Tablo 24a: Mortaliteye Göre Tümör Çapı (Kesme Değeri) İlişkisi

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		n	%	n	%	
Tümör çapı	< 5	92	63,4	3	25,0	0,013*
	≥ 5	53	36,6	9	75,0	

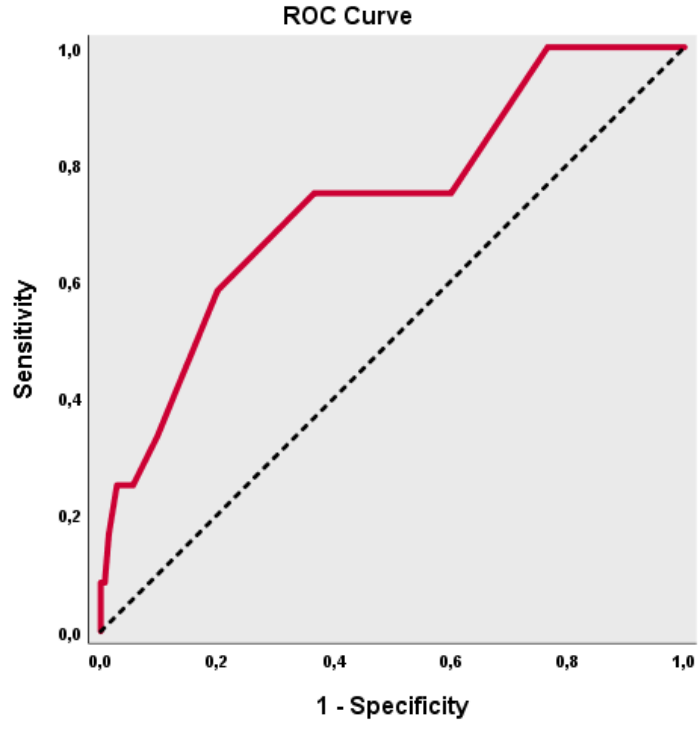
Fisher's Exact Test

*p<0,05

Mortaliteye Göre Tümör Çapı için cut off belirleme

Mortaliteye göre tümör çapı için cut off noktası 5 ve üzeri olarak saptanmıştır. Tümör çapı ölçümünün 5 kesme değeri için; duyarlılık %75,00; özgüllük %63,45; pozitif kestirim değeri 14,52; negatif kestirim değeri %96,84 ve doğruluk %64,33'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %73,6 standart hatası %7,8 olarak saptanmıştır (Tablo 22).

Mortalite ile tümör çapı düzeyinin 5 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,013; p<0,05). Tümör çapı düzeyi 5 ve üzeri olan olgularda mortalite örülme riski 5,208 kat fazladır. Tümör çapı için ODDS oranı 5,208 (%95 CI: 1,350-20,081)'dir (Tablo 24a).



Şekil 28: Mortaliteye göre tümör çapı düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sırada görülen jinekolojik malignitedir. Bu nedenle endometrium kanserinde prognozu etkileyecek parametrelerin araştırılması, hastalığın patofizyolojisinin netleştirilmesi yeni tedavi modalitelerinin gelişmesine ve sağkalımın yükseltilmesine yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda, ileri yaş, diyabetes mellitus, myometrial invazyon derinliği, tümör çapı, servikal invazyon varlığı, tümör evresi, tümörün histolojik grade'i, pelvik – paraaortik lenf nodu metastazı, p53 ekspresyon bozukluğu, MLH-1 ekspresyon kaybı, MSH-2 ekspresyon kaybı, adjuvan kemoterapi tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ek hastalık olması, lenfovasküler invazyon varlığı, lenfadenektomi yapılmasının, MSH-6 ekspresyon kaybı, PMS2 ekspresyon kaybı, adjuvan brakiterapi ve adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanmasının sağkalım ve nüksle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda 164 olgunun ortalama takip süresi 23,8 ay ve 12 hasta hastalık sebebiyle exitus olmuştur. Sağkalım oranı %92.7'dir.

Bu çalışmada ortalama yaş 61.6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda artan yaş ile nüks arasında anlamlı farklılık saptanmazken mortalite ile artan yaş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hag-Yahia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaş prognostik bir faktör olarak belirtilmiştir ve ileri yaşta hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların artması, hastaların komorbid özelliklerinden dolayı tam bir cerrahi evrelemenin yapılamaması ve adjuvan tedavi yöntemlerinin de bu sebeple yeterince uygulanamaması bu durumu açıklayan sebepler arasında

gösterilmiştir (98). Komorbidite gerek hastalıktan bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi etkiler gerekse cerrahiye zorlayabilir. Bu çalışmada da komorbiditeden ötürü az sayıda hastada tam anestezi yapılamamış ve yüksek riskli gruptan olmalarına rağmen regional anestezi ile sadece histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılabilmektedir. Fakat hasta sayısının çok sınırlı olması istatistiksel olarak bu konuda bir sonuca ulaşmayı kısıtlamıştır. Benzer şekilde komorbid klinik durumlardan ötürü exitus olan olguların sayısının azlığı da istatistiksel yorum yapmayı zorlaştırmıştır.

Bu çalışmada diabetes mellitus olan olgularda ortalama ve hastalısız sağ kalım sürelerinin daha az olduğu görülmüştür. Mcvicker ve arkadaşlarının çalışmasında diyabeti olan endometrium kanserli hastaların kanser ilişkili sağkalımlarının ve hastalısız sağ kalımlarının diyabeti olmayan hastalara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir(99). Çalışmada, kötü prognozun diyabetle ilişkisini PTEN mutasyonları veya PI3K/Akt/mTOR yollarında mutasyonlar ve İnsulin Benzeri Growth Faktör 1 (IGF-1) aracılığıyla açıklamışlardır. Bu yollar, hücre büyümesini hızlandırmak için glikoz alımını (glikoz taşıyıcıları) ve metabolizmayı destekler. Kanda yüksek glikoz seviyesi, bu yolla glukozdan türetilen karbon ile tümör proliferasyonunu uyarıyor olabilir. Aynı zamanda hiperinsülinemi nedeniyle IGF-1'in artan salgısı da tümör hücrelerinde proliferasyonu uyarmaktadır. Bu sebeple diyabetin nüks ve mortalite açısından anlamlı olduğu düşünülmüştür (99). Diyabetes mellitus evre ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olabilir. Bunu destekler çalışma 2012 de sunulmuştur (100). Bu çalışmada Evre IV ve Non-Endometrioid tip tümörler dahil edilmemiş, diyabet tanılı 193 hasta ile diyabet tanısı olmayan 195 hastanın 5 yıllık sağkalımları karşılaştırılmıştır. Diyabet tanılı grubun 5 yıllık sağkalımı (%68) diğer gruba (%84) göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (100). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde diyabet tanılı endometrial kanser hastalarının nüks ve mortalite oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu ölçüde postoperatif dönemde kontrol altında tutulacak diyabet hastalığı hastalığın nüks ve mortalitesini azaltmaya yardımcı olabilir. Yüksek kan glukoz değerinin tümör hücrelerindeki etkisinin artmasına neden olan moleküler ve genetik mutasyonların hastalarda kemoterapi rezistansına yol açtığını düşündüren çalışmalar da mevcuttur (101,102).

Bu çalışmada laparoskopi yapılan olgularda ortalama ve hastalısız sağ kalımın daha iyi olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Tagomi ve arkadaşlarının, düşük riskli endometrial karsinom tanılı hastalarda 155 hasta ile yaptıkları çalışmada 82 hasta laparoskopik, 73 hasta laparatomik yöntemle cerrahi prosedür uygulanmış. Bu hastaların 5 yıllık takiplerinde hastalısız sağkalım

(sırasıyla %96.3 ve %92.6) ve genel sağkalım arasında (sırasıyla %100 ve %95.4) anlamlı farklılık izlenmemiştir (103). Vardar ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli ve 2765 dahil edildiği çalışmada, yüksek-orta ve yüksek riskli hastaların 734'ü laparotomi tekniği ile 307'si ise laparoskopik teknikle opere edilmiş. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde orta ve yüksek riskli gruplarda laparotomik ve laparoskopik teknik arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (104). Çalışmaya alınan olgu sayısının fazla olması dahası laparoskopi yapılan yüksek riskli grup sayısının da fazla olması çalışmanın dikkate alınmasını sağlamaktadır. Bilindiği üzere giderek artan kanıt, yüksek riskli yada düşük riskli grupta laparoskopi ya da laparotomi yapmanın ortalama ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisini göstermemiştir. Burada seçilecek yöntemin cerrahın deneyimine bağlı olduğuna inanıyoruz. Öte yandan özellikle ileri evre hastalıkta laparoskopi ile yaklaşım rezidü tümör bırakması açısından dikkate alınmalıdır. Seracchioli ve ark. çalışmasında evre I tümörlerde laparoskopi ve laparatomik cerrahi arasında lokal nüks karşılaştırılmış ve Laparoskopik cerrahi de nüks oranı %5.3 bulunurken laparotomi presedürü uygulanan hastalarda nüks oranı %10.6 olarak sonuçlanmıştır (105). Bu çalışmada da benzer şekilde laparotomi ve laparoskopi prosedürü arasında nüks ve mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Laparoskopi yapılan hastalarda nüks daha düşük, sağkalım ise daha yüksek olarak saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı klinikte morselasyon gerektirebilecek büyük tümörlerde veya preoperatif ileri evre tümör tespit edilen hastalarda laparotomik cerrahi yöntem tercih edilmektedir. Dolayısıyla cerrahi yöntemin seçiminden ziyade zaten kötü prognoza sahip olan olguların çoğunun laparotomik olarak yönetilmesinin bu sonuca neden olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada ortalama ve hastalıksız sağ kalım ile myometrial invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Myometrial invazyon derinliği %50 üzerinde olan hastalarda kümülatif hastalıksız sağkalım oranı %69.6 olarak hesaplanmış olup Myometrial invazyonu %50 ve üzerinde saptanan hastalarda nüks ve mortalite oranı artmıştır. Wang ve arkadaşlarının 68870 hasta ile yaptığı meta-analizde myometrial invazyon derinliği ile nüks arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup invazyon derinliği arttıkça nüksün arttığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada genel sağkalım ile myometrial invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (106). Dane ve arkadaşlarının çalışmasında, Myometrial invazyonu %<50 altında olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %88, myometrial invazyonun >%50 olan hasta grubunda ise %66 olarak hesaplanmıştır (107). Myometrial invazyon oranı arttıkça lenfovasküler saha invazyonu artmakta, bu lokal nüks riskini arttırmakla beraber uzak metastaz riskini de arttırmaktadır(108). Bunun yanı sıra myometrial invazyonu olan grubun hücresel

davranışı daha agresif yada adjuvan tedaviye daha dirençli olabilir. Nitekim bu klasik bilgilere ek olarak bu çalışmada da görüldüğü üzere myometrial invazyonu olan olgularda MLH-1 ve PMS2'de kayıp izlenmiştir ($p<0.05$).

Jin ve arkadaşlarının 40 çalışma ve 53276 hasta ile yaptığı meta-analizde tümör çapının 2cm ve üzerinde olmasının, derin myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile arasında anlamlı ilişki tespit etmiş olup bu durumun nüks riskini arttırdığı ve genel sağkalımı azalttığı tespit etmişlerdir(108). Senol ve arkadaşlarının 152 endometrial kanserli hastada yaptığı prospektif çalışmada tümör çapı önemli bir nüks faktörü kabul edilmiş ve tümör çapı 3.75cm sınır değerinin %82 duyarlılık ve %63 doğrulukla tespit etmişlerdir. Yüksek tümör çapına sahip olan hastaların rekürrens oranı anlamlı olarak yüksek çıkmıştır(109). Çalışmamızda hastaliksız sağ kalım ile olguların tümör çapları arasında ilişki saptanmamışken, tümör çapı artışı ile ortalama sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda yapılan ROC eğrisine göre tümör çapı 5cm ve üzeri olan hastalarda %75 duyarlılık ve %63.45 doğruluk ile mortalite ile ilişkisi bulunmuş olup tümör çapı 5cm ve üzerinde olan hastalarda mortalite görülme riski 5.2 kat fazla saptanmıştır. Literatürde farklı tümör çaplarına dair eşik değerlerinin bulunması da ilginçtir. Tabiki tümör çapını bağımsız risk faktörü olarak saptayan çalışmalar bu noktada daha değerlidir. Öte yandan tümör çapının artışı myometrial invazyon ile ilişkili olmasına rağmen, endofitik büyüme paterninde olan yani myometriuma doğru büyüyen tümörlerin anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada eşik değerin 5 cm olarak şu şekilde açıklanabilir. Yukarıda da bahsedildiği gibi tümör egzofitik büyüdüğünde yani kavite içerisine doğru büyüdüğünde çapın önemi azalmaktadır. Fakat tümör çapının artışı ile MSH-2 ve MLH-1 kaybı arasında ilişki olması da bu çalışmanın dikkate değer başka bir bulgusudur. Dolayısı ile literatürdeki çapa dair farklı eşik değerlerin olması ve bu çalışmadaki eşik değeri dikkate aldığımızda tümör çapının aslında bağımsız bir prognostik faktör olmasından ziyade tümörün hücrel davranışının indirekt bir bulgusu olarak tartışılmasının da önünü açtığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada lenf nodu pozitifliği ile ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasında negatif ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Fakat lenf nodu disseksiyonu yapmanın bu parametreler ile ilişkisi saptanmamıştır. Ekstensif lenfadenektominin bilindiği üzere ciddi komplikasyonları olabilmekte hatta mortal kanamalara neden olabilmektedir. Bu nedenle ednometrium kanseri standart evrelemesinde sistemik lenfadenektominin yeri sorgulanmaya devam etmektedir. En önemli çalışmalardan biri olan ASTEC çalışması lenf nodu

diseksiyonunun prognoz üzerine olumlu etkisinin olmadığını söylemektedir (110). Ignatov ve arkadaşları, çalışmalarında evre 1 ve evre 2 tümörlerde lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. (111) Eggeman ve arkadaşları, lenfadenektominin düşük riskli ve erken evre tümörlerde sağkalımı etkilemediğini fakat orta ve yüksek riskli hastalarda lenfadenektominin mortaliteyi düşürdüğünü belirtmişlerdir (112) Li ve arkadaşları, tip I endometrial kanserlerde paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların sağkalımlarında anlamlı farklılık saptamamıştır. (113) Evre 1 ve Evre 2 endometrial kanserlerde yüksek nüks riski olan hastalarda lenfadenektomiye karşılaştıran ECLAT çalışması halen devam etmektedir. (114)

Bu çalışmada Grade 3 tümörlerin hastalısız sağkalım anlamlı olarak ilişkili gözükmesine rağmen genel sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır. Moleküler bulgular da Grade 3 tümörlerle ilişkili görülmüştür. Grade arttıkça p53 anormal ekspresyonu ve MSH-2 kaybı artmıştır ($p<0.05$). Bu da yukarıda da değinildiği üzere tümör hücresinin agresifitesini desteklemektedir. Bu çalışmada sağkalımla ilişkisinin saptanmaması şu şekilde açıklanabilir; takip süreleri 5 yıl altında olduğu için grade ile ortalama sağkalım arasında bir yorumda bahsetmek için erken olduğunu düşünmekteyiz. POLE mutasyonu saptanan hastaların yüksek grade olmasına rağmen adjuvan tedaviye yanıtı mükemmeldir (115). Maalesef ki bu çalışmada ortalama sağ kalımın yüksek grade den etkilenmemesini POLE mutasyonuna bağlı olup olmadığı hakkında yorum yapamıyoruz çünkü çalışmanın yapıldığı merkezde POLE mutasyonu çalışılmamaktadır. Tanaka ve ark. Yaptığı çalışmada Tip I Endometrial Kanserlerde Grade II tümörlerin Grade I tümörlere göre nüks riskinin daha fazla olduğunu göstermiştir (116). Alhill ve arkadaşları düşük grade (grade 1-2) ve yüksek grade (grade 3) tümörü olan hastaları sağkalım açısından karşılaştırmış olup yüksek gradeli hastalarda sağkalımın (%51.5) düşük gradeli hastaların(%87.0) sağkalımına kıyasla daha düşük olduğunu tespit etmiştir(117).

Ferriss ve arkadaşları, servikal stromal invazyonun derinliğinin sağkalımla ilişkili olduğunu ve derin stromal invazyona sahip hastaların adjuvan radyoterapiden daha fazla fayda gördüğünü tespit etmişlerdir(118). Taşkın ve arkadaşlarının ileri evre endometrial karsinomu olan 67 olguyu inceledikleri çalışmada, servikal stromal invazyonun kötü prognostik faktörlerden olduğunu tespit etmişlerdir (119). Bu çalışmanın sonuçları literatürdeki verileri destekler nitelikte olup Servikal invazyon saptanan hastalarda nüks ve mortalite görülme oranı daha yüksek olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda lenfovasküler alan invazyonu varlığının hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır. PORTEC-1 ve PORTEC-2 çalışmalarından yapılan bir havuz analizinde lenfovasküler invazyonun lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağkalımı tek başına etkileyen önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir(120). 2020 yılında yayınlanan ESGO/ESTRO/ESP endometrial kanser risk sınıflamasında lenfovasküler invazyon tek başına önemli risk faktörleri arasında gösterilmiştir(81). Çalışmamızda LVSI saptanan hastalarda adjuvan tedavi yöntemlerinin daha fazla kullanılmış olduğunu görmekteyiz. Bu sonuçlar LVSI saptanan hastaların adjuvan tedavilerden daha fazla fayda gördüğünü ve çalışmamızdaki takip süresinin az olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada hastaliksız sağkalım ile olguların evreleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Nüks görülen olguların evre III ve evre IV olma oranı daha yüksektir. Genel sağkalımda ise Evre II ve Evre IV tümörlerde mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde FIGO cerrahi evrelemenin sağkalımı belirlemede en önemli prognostik faktörlerden olduğu ve 5 yıllık sağkalımın evre I için %92, Evre II için %74, Evre III için %48 ve Evre IV için %15 olduğu belirtilmiştir(7). Çalışmamızda Evre II tümörlerde mortalitenin evre III tümörlere göre yüksek çıkmasını, evre 2 tümörü olup exitus olan 2 hastamızdan birinin 86 yaşında olup ileri komorbid hastalıklara sahip olması nedeniyle operasyon sırasında sınırlı evreleme yapılabilmiş olmasına ve adjuvan tedavi yöntemlerinin yeterli ölçüde uygulanamamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, cerrahi evrelemede metastatik pelvik lenf nodu veya paraaortik lenf nodu saptanan hastalarda nüks ve mortalitenin istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu durum lenf nodlarındaki metastazların evreyi arttırması ve evrenin sağkalımla direk ilişkili faktör sayılmasını desteklemektedir.

Adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların analizinde tümör çapı, ileri yaş, yüksek cerrahi evre, yüksek tümör histolojik grade, lenfovasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazı, mlh 1 defisiti varlığı, p53 anormalliği ve Tip II tümör olması daha fazla olduğu görülmüştür. Adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalımın daha düşük olduğu tespit edildi. Bu prognostik faktörleri taşıyan hastalarda kemoterapiye rağmen mortalitenin fazla olması sürpriz değildir. Ayrıca tümör moleküler farklılıkları hem adjuvan tedavi ihtiyacı hem de kemoterapiye rezistansı da artırmaktadır. Bu durumla ilgili olarak literatürde, çeşitli hücre sinyal yollarında oluşan mutasyonlar ve fonksiyon kayıpları suçlanmakta olup bu durumun aydınlatılması için moleküler anlamda daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır (101)(102).

Benzer şekilde Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalar incelendiğinde tümör çapı yüksekliği, lenfovasküler invazyon oranı, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon varlığı, pelvik lenf nodu metastazı, tip 2 tümörler ve p53 kayıp oranı fazla olan olgularda adjuvan radyoterapinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla uygulandığı saptanmıştır. Adjuvan radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda mortalite ve nüks için yapılan analizlerde anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p<0.05$). Bu grup hastaların çoğu lokal nüks riski taşıyan ama uzak metastazı olmayan hastalar olduğundan prognoz daha iyi görünmektedir. Randall tarafından yapılan çalışmada yüksek veya orta-yüksek riskli erken evre endometrial kanserlerde Pelvik Radyoterapi ile Brakiterapi ve Kemoterapi kombinasyonu karşılaştırılmış ve radyoterapi verilen olgularda pelvik ve paraaortik lenf nodu nüksü anlamlı olarak daha az saptanmış. (121). Johnson ve arkadaşları erken evre endometrium kanserinde postoperatif radyoterapi tedavisinin sağkalım ve nüks ile ilişkisini araştırdığı meta-analizde yüksek riskli hastalarda oldukça anlamlı sağkalım avantajı sağladığı tespit edilmiş. Düşük riskli erken evre hastalarda sağkalıma olumlu etkisi saptanmadığı gibi Radyoterapi komplikasyonlarına bağlı mortalite artışına neden olduğu belirtilmiştir. (122)

Çalışmamızda P53 ekspresyon anomalisi ile mortalite, nüks ve tümör histolojik grade'i arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi. Çalışmaya göre P53'de high (over ekspresyon) veya tam kayıp saptanan hastalarda nüks ve mortalite riski anlamlı olarak fazla olup aynı grupta daha çok grade 3 histolojik tipte tümörler tespit edilmiştir. Tresa ve arkadaşlarının endometrial kanser için evreleme cerrahisi uygulanan 63 hastada, p53 ekspresyonu saptanan hastaların yüksek tümör grade'i, yüksek cerrahi evre, servikal tutulum ve adneksiyal tutulum saptanmıştır. Nüks tespit edilen 8 hastanın 6'sında ise p53 anomalisi saptanmıştır. P53 anomalisi saptanan grubun 2 yıllık hastaliksız sağkalımı %86 iken anomali saptanmayan grubun %94 olarak tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda p53 anomalisi saptanan hastalara ortalama ve hastaliksız sağ kalım arasında ters ilişki saptanmıştır. P 53 anormalliği olan olgular daha agresif ve çoğunlukla over high grade seröz karsinom davranışı paternine sahiptir.

Aynı şekilde MLH1 ve MSH2 MMR defisitleri saptanan hastalarda da mortalite anlamlı olarak yüksek saptanmışken MLH6 ve PMS2 defisiti saptanan hastaların mortalite ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. MLH1 defisiti saptanan hastalara kemoterapi uygulaması anlamlı şekilde daha fazla olmasına rağmen mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin saptanması MLH1 defisitinin kemoterapi direncine yol açtığını düşündürmektedir. PORTEC 3

çalışmasında yüksek riskli 410 hasta moleküler olarak analiz edilmiş ve özelliklerine göre 4 alt tipe ayrılmış. p53 anomalisi, POLE mutasyonu, MMR defisiti olan veya NSMP saptanan gruplarda 5 yıllık nüksüz sağkalım sırasıyla %48, %98, %72 ve %74 olarak tespit edilmiş olup p53 anomalisi saptanan hastalarda Kemoterapi ve Radyoterapi kombinasyonu uygulanan grubun 5 yıllık nüksüz sağkalımı %59 sadece Radyoterapi tedavisi alan grubun ise %36 olarak saptanmıştır. MMR defisiti saptanan hastalarda ise kemoterapi ve radyoterapi alan grubunun 5 yıllık nüksüz sağkalımı %68 iken sadece radyoterapi alan grubun ise % 76 olarak saptanmıştır. (115) Tüm evrelerde MMR defisiti saptanan hastalarda alt tiplere göre kemoterapi ve radyoterapi direncinin araştırılması için geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Orta-yüksek riskli hastalar için moleküler sınıflandırma ile adjuvan kemoradyoterapi ve sadece radyoterapinin hastalıksız sağkalıma etkilerini araştıran PORTEC 4a çalışması halen devam etmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, ileri yaş, diyabetes mellitus, myometrial invazyon derinliği, tümör çapı, servikal invazyon varlığı, tümör evresi, tümörün histolojik grade'i, pelvik – paraaortik lenf nodu metastazı, p53 ekspresyon bozukluğu, MLH-1 ekspresyon kaybı, MSH-2 ekspresyon kaybı, adjuvan kemoterapi tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ek hastalık olması, Lenfadenektomi yapılmasının, MSH-6 ekspresyon kaybı, PMS2 ekspresyon kaybı, adjuvan brakiterapi ve adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanmasının sağkalım ve nüksle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışma retrospektif bir analizdir. İkinci olarak takip süreleri yeterli değildir. Üçüncü olarak POLE mutasyonu verisinin olmaması önemli bir karşılaştırmayı mümkün kılmamaktadır. Olgu sayıları görece az olsa da literatürdeki birçok çalışma ile benzerdir. Öte yandan çalışmanın bazı güçlü sayılabilecek noktaları da vardır. Klasik prognostik faktörler ile güncel moleküler prognostik faktörler arasındaki ilişkilerin araştırılması çalışmaya önem kazandırmıştır. Bu bulgular direkt olarak hücresel davranışa dair bilgi verebilmektedir. Dolayısıyla klasik evreleme sisteminden ve klasik prognostik faktörlerden bağımsız olarak prognoz tayini yapılabilen ve daha da önemlisi adjuvan tedavi bunlara dayanarak ayarlanabilmektedir. Bu ve benzeri çalışmalar bu noktalar açısından önemli çalışmalardır. Hatta bu perspektiften yola çıkılarak endometrial kanserin yönetimi giderek daha minimal invazif ve daha basit cerrahi yöntemler ile yönetilebilir hale gelmektedir. Bu nedenle benzer çalışmaların daha fazla yapılmasına ve bunların derlenmesine ihtiyaç vardır.

ÖZET

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Obezite ve beklenen yaşam süresinin artmasıyla endometrium kanserinin prevalansının artması beklenmektedir. Bu çalışmada endometrium kanseri tanısı alan hastaların, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı incelenmiş olup sağkalımı etkilediği bilinen evre, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı gibi klasik prognostik verilerin yanı sıra immün boyama sonuçlarıyla ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca bu faktörlerin ve sağkalımın adjuvan tedavi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada 2018-2022 yılları arası kliniğimizde takibi ve tedavisi gerçekleştirilen endometrium kanseri tanılı hastalar dahil edilmiştir. Hastalara evreleme amacıyla cerrahi uygulanmış olup, rutin olarak histerektomi ve salpingo-ooferektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu gerçekleştirilmiştir. İleri yaş, diyabetes mellitus, myometrial invazyon derinliği, tümör çapı, servikal invazyon varlığı, tümör evresi, tümörün histolojik grade'i, pelvik – paraaortik lenf nodu metastazı, p53 ekspresyon bozukluğu, MLH-1 ekspresyon kaybı, MSH-2 ekspresyon kaybı, adjuvan kemoterapi tedavisi ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ek hastalık olması, lenfadenektomi yapılmasının, lenfovasküler invazyon varlığı, MSH-6 ekspresyon kaybı, PMS2 ekspresyon kaybı, adjuvan brakiterapi ve adjuvan radyoterapi tedavisi uygulanmasının sağkalım ve nüksle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında yayınladığı sınıflamaya göre endometrium kanserinde moleküler belirteçlerin prognozu belirlemede yeri artmaktadır. Bu çalışmada, klasik prognostik faktörlerle birlikte moleküler belirteçleri ve adjuvan tedavi yöntemlerinin de sağkalımla ilişkisi incelenmiş ve sağkalımı etkileyen faktörler tespit edilmeye çalışılmıştır.

Yeni moleküler parametrelerin klasik parametrelerle birlikte incelenerek prognoz tayini yapılabilmekte ve adjuvan tedavi bunlara dayanarak ayarlanabilmektedir. Bu perspektiften yola çıkılarak endometrial kanserin yönetimi giderek daha minimal invazif ve daha basit cerrahi yöntemler ile yönetilebilir hale gelmektedir. Bu nedenle benzer çalışmaların daha fazla yapılmasına ve bunların derlenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Sağkalım, Prognostik Faktörler

SURVIVAL AND RELATED FACTORS IN ENDOMETRIAL CANCER

SUMMARY

Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in developed countries. The prevalence of endometrial cancer is expected to increase with increasing obesity and life expectancy. In this study, disease-free survival and overall survival of patients diagnosed with endometrial cancer were examined, and its relationship with immunostaining results as well as classical prognostic data such as stage, myometrial invasion, lymph node metastasis, which are known to affect survival were investigated. The relationship of these factors and survival with adjuvant therapy was also investigated.

In this study, patients diagnosed with endometrial cancer who were followed up and treated in our clinic between 2018-2022 were included. Patients underwent surgery for staging, and hysterectomy and salpingo-oophorectomy and pelvic-paraaortic lymph node dissection were performed routinely. Older age, diabetes mellitus, depth of myometrial invasion, tumor diameter, presence of cervical invasion, tumor stage, histological grade of tumor, pelvic – paraaortic lymph node metastasis, p53 expression disorder, MLH-1 expression loss, MSH-2 expression loss and adjuvant chemotherapy treatment statistically significant relationship was found between survival. No significant correlation was found between the presence of comorbid disease, lymphadenectomy, loss of MSH-6 expression, loss of PMS2 expression, adjuvant brachytherapy and adjuvant radiotherapy treatment with survival and recurrence. According to the classification published by the World Health Organization in 2020, the role of molecular markers in determining the prognosis in endometrial cancer is increasing. In this study, the relationship between classical prognostic factors, molecular markers and adjuvant treatment methods with survival was examined and the factors affecting survival were tried to be determined.

Prognosis can be determined by examining new molecular parameters together with classical parameters and adjuvant therapy can be adjusted based on these. Based on this perspective, the management of endometrial cancer is becoming more and more manageable with minimally invasive and simpler surgical methods. Therefore, there is a need for more similar studies and their compilation.

Keywords: Endometrial cancer, survival, prognostic factors

KAYNAKÇA

1. Hacker FN, Friedlander ML. Uterine Cancer. In Berek and Hacker's Gynecologic Oncology (pp. 390- 442). 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
2. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387:1094–108.
3. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: Should we be concerned? *Future Oncology*. 2014;10(16):2561-2568.
4. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2053-2064.
5. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428.
6. Cunningham FG. *Williams Jinekoloji*. 15 ed: Nobel Tıp Kitabevi; 2015.
7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obst*. 2009;105:103–104.
8. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, Kommos S, Brucker SY, Carlson JW, Epstein E, Rau TT, Soslow RA, Ganesan R, Matias-Guiu X, Oliva E, Harrison BT, Church DN, Gilks CB, Bosse T. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020 Mar;250(3):312-322.
9. Hoare BS, Khan YS. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Internal Genitals. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
10. McEvoy A, Tetrokalashvili M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Female Pelvic Cavity. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
11. Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 May;145(2):256-261.
12. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P; Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Feb;75(2):135-136.

13. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* 2000 Mar;76(3):287-90.
14. Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *The American journal of surgical pathology.* 2008;32(5):691.
15. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Endometrial hyperplasia risk in relation to recent use of oral contraceptives and hormone therapy
16. Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008 Sep 15;168(6):563-70; discussion 571-6
17. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):598.e1-598.e8.
18. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015 May;123(5):271-81.
19. Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB, Ronnett BM, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME, Glass AG. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer.* 2012 Oct 15;131(8):1921-9
20. Cancer stat facts: Uterine cancer. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 01, 2022).
21. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/> (Accessed on October 10, 2019).
22. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Burke TW, Lu KH. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):575-80.
23. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. 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.* 2019;38(1 Suppl 1):S25.
24. Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131:96-104.

25. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 797–806.
26. Abeler VM, Kjorstad KE: Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: pp. 266-271
27. Abeler VM, Kjorstad KE: Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40: pp. 207-217
28. Carcangiu ML, Chambers JT: Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: pp. 30-38
29. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
30. Quddus, M. R., Sung, C. J., Zhang, C., & Lawrence, W. D. (2010). Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 17(7), 673–678
31. Tavassoli FA, Devilee P (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, International Agency for Research of Cancer, 2003
32. Pavitra Ravishankar, Daniel A. Smith, Stefanie Avril, Elias Kikano, Nikhil H. Ramaiya, Abdom Radiol Uterine carcinosarcoma: a primer for radiologists (NY. 2019 Aug;44(8):2874-2885
33. Shevelev IV, Hübscher U. The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 May;3(5):364-76
34. Rayner E, van Gool IC, Palles C, Kearsey SE, Bosse T, Tomlinson I, Church DN. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016 Feb;16(2):71-81.
35. Henninger EE, Pursell ZF. DNA polymerase ϵ and its roles in genome stability. *IUBMB Life.* 2014 May;66(5):339-51.
36. Church DN, Briggs SE, Palles C, Domingo E, Kearsey SJ, Grimes JM, Gorman M, Martin L, Howarth KM, Hodgson SV; NSECG Collaborators, Kaur K, Taylor J, Tomlinson IP. DNA polymerase ϵ and δ exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet.* 2013 Jul 15;22(14):2820-8.
37. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, Noske A, Amant F, Tomlinson IP, Wild PJ, Lambrechts D, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Smit VT,

- Creutzberg CL, Bosse T. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Dec 12;107(1):402.
38. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, Chiu D, Yang W, Senz J, Reha-Krantz LJ, Lee CH, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):2865-73.
39. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, Duggan MA, Nelson GS, Lee CH, Köbel M. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2014 Jul;134(1):15-9.
40. Stasencko M, Tunnage I, Ashley CW, Rubinstein MM, Latham AJ, Da Cruz Paula A, Mueller JJ, Leitao MM Jr, Friedman CF, Makker V, Soslow RA, DeLair DF, Hyman DM, Zamarin D, Alektiar KM, Aghajanian CA, Abu-Rustum NR, Weigelt B, Cadoo KA. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020 Jan;156(1):194-202.
41. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013 May 2;497(7447):67-73.
42. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, Godwin AK, Sgroi DC, Merino MJ, Bell DW. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2011 Mar 15;17(6):1331-40.
43. Reijnen C, Küsters-Vandeveldde HVN, Prinsen CF, Massuger LFAG, Snijders MPML, Kommos S, Brucker SY, Kwon JS, McAlpine JN, Pijnenborg JMA. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019 Jul;154(1):124-130
44. de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, Schouten PC, Meijers M, Ter Haar NT, Smit VTHBM, Nout RA, Glaire MA, Church DN, Vrieling H, Job B, Boursin Y, de Kroon CD, Rouleau E, Leary A, Vreeswijk MPG, Bosse T. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 1;25(3):1087-1097.
45. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, Leung S, Bellone S, Wong A, Brucker SY, Lee CH, Clarke BA, Huntsman DG, Bernardini MQ, Ngeow J, Santin AD, Goodfellow P, Levine DA, Köbel M, Kommos S, Bosse T, Gilks CB, Talhouk A.

- Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. *Cancer*. 2021 Jul 15;127(14):2409-2422.
46. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(3):341-354.
 47. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:79-97.
 48. Brinton LA, Hoover RN: Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. The Endometrial Cancer Collaborative Group. *Obstet Gynecol* 1993; 81: pp. 265-271.
 49. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et. al.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: pp. 304-313.
 50. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748
 51. Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004; 94: pp. 256-266.
 52. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: pp. 398- 405.
 53. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et. al.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: pp. 1134.
 54. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E: Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: pp. 50-55.
 55. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. *Tohoku J Exp Med*. 2008;216:297Y307
 56. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, et al. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control*. 2006;17:949Y955.
 57. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*. 2017;20(5):414-420.
 58. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):413-442

59. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494–500.
60. Committee on Practice BG. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):176-185.
61. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, et al. Endometrial cancer risk prediction according to indication of diagnostic hysteroscopy in post-menopausal women. *Diagnostics*. 2020;10(5):257.
62. The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding | ACOG
63. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol*. 2002 Apr;99(4):663-70.
64. Anderson B. Diagnosis of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986;13:739-50.
65. L P O'Connell, M H Fries, E Zeringue, W Brehm, Am J . Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):956-61.
66. Zerbe MJ, Bristow R, Grumbine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately detect the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78:67–70
67. Chung HH, Kang SB, Cho JY, et al. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;104:654–659.
68. Chang MC, Chen JH, Laing JA, et al. 18 F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81: 3511–3517.
69. <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-staging-and-surgical-treatment>
70. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: A critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28:1–9
71. Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:311–316.
72. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: A prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol*. 1987;70:216–219.

73. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742-50.
74. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surgical oncology*. 2016;25(4):370-7
75. Madom LM, Brown AK, Lui F, Moore RG, Granai CO, Disilvestro PA. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):75-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.05.026. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17629550.
76. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, Mutch DG, Zigelboim I. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1419-24. doi: 10.1245/s10434-010-1454-9. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21181281; PMCID: PMC3393646.
77. Brown AK, Madom L, Moore R, Granai CO, DiSilvestro P. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes. *Gynecol Oncol*. 2007 Apr;105(1):55-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.058. Epub 2006 Dec 8. PMID: 17157904.
78. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1992;2:225-235
79. Saga Y, Imai M, Jobo T, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus. *Gynecol Oncol*. 2006;103:277-280
80. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol*. 1992;46:145-149.
81. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Brit J Cancer*. 2003;88:245-250.
82. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL.

- ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39.
83. Sorosky, Joel I. MD, *Endometrial Cancer Obstetrics & Gynecology: August 2012-Volume 120- Issue Part 1* p 383-397
84. Koskas M, Jozwiak M, Fournier M, Vergote I, Trum H, Lok C, et al. Long-term oncological safety of minimally invasive surgery in high-risk endometrial cancer. *European Journal of Cancer*. 2016;65:185-91
85. Hauspy J, Jiménez W, Rosen B, Gotlieb WH, Fung-Kee-Fung M, Plante M. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: a review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(6):570-9.
86. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr;109(1):
87. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*
88. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*
89. Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, et al. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:471–474
90. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.
91. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, WárlámRodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial☆. *Gynecologic Oncology*
92. Harkenrider MH, Block AM, Siddiqui ZA, et al. The role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:365-372.
93. Randall, M. E., Filiaci, V., McMeekin, D. S., von Gruenigen, V., Huang, H., Yashar, C. M., Mannel, R. S., Kim, J. W., Salani, R., DiSilvestro, P. A., Burke, J. J., Rutherford, T., Spirtos, N. M., Terada, K., Anderson, P. R., Brewster, W. R., Small, W., Aghajanian, C. A., & Miller,

- D. S. (2019). Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(21), 1810–1818
94. De Boer SM, Powell ME, Mİleshkĭn I, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high risk endometrial cancer(PORTEC-3): final results of an international, open label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295- 309.
95. Solmaz U, Ekin A, Mat E, et al. Endometriyum kanserinde güncel yaklaşımlar. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016;19(1):7-16
96. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010; 118(1):14-18.
97. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of Risk Factors and survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci*. 2016 Jul-Aug;32(4):886-90.
98. 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. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: An Israeli Gynecology Oncology Group cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Mar;100(3):444-452.
99. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, McCluggage WG, Quinn D, Wylie J, McMenamin ÚC. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Apr 20;22(1):427.
100. Zanders MM, Boll D, van Steenberg LN, van de Poll-Franse LV, Haak HR. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survival. *Maturitas*. 2013 Jan;74(1):37-43.
101. Chaudhry P, Asselin E. Resistance to chemotherapy and hormone therapy in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):363-80.
102. Guo F, Zhang H, Jia Z, Cui M, Tian J. Chemoresistance and targeting of growth factors/cytokines signalling pathways: towards the development of effective therapeutic strategy for endometrial cancer. *Am J Cancer Res*. 2018 Jul 1;8(7):1317-1331.
103. Togami S, Kawamura T, Yanazume S, Kamio M, Kobayashi H. Comparison of survival outcomes between laparoscopic and open surgery in patients with low-risk endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Oct 22;50(11):1261-1264.

104. Vardar MA, Guzel AB, Taskin S, Gungor M, Ozgul N, Salman C, Kucukgoz-Gulec U, Khatib G, Taskiran C, Dunder I, Ortac F, Yuce K, Terek C, Simsek T, Ozsaran A, Onan A, Coban G, Topuz S, Demirkiran F, Takmaz O, Kose MF, Gocmen A, Seydaoglu G, Gumurdulu D, Ayhan A. Could the Long-Term Oncological Safety of Laparoscopic Surgery in Low-Risk Endometrial Cancer also Be Valid for the High-Intermediate- and High-Risk Patients? A Multi-Center Turkish Gynecologic Oncology Group Study Conducted with 2745 Endometrial Cancer Cases. (TRSGO-End-001). *Curr Oncol.* 2021 Oct 29;28(6):4328-4340.
105. Seracchioli R, Venturoli S, Ceccarin M, Cantarelli M, Ceccaroni M, Pignotti E, De Aloysio D, De Iaco P. Is total laparoscopic surgery for endometrial carcinoma at risk of local recurrence? A long-term survival. *Anticancer Res.* 2005 May-Jun;25(3c):2423-8.
106. Wang J, Xu P, Yang X, Yu Q, Xu X, Zou G, Zhang X. 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. *Front Oncol.* 2021 Oct 21;11:762329.
107. Dane C, Bakir S. The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma. *Afr Health Sci.* 2019 Dec;19(4):3235-3241.
108. Jin X, Shen C, Yang X, Yu Y, Wang J, Che X. Association of Tumor Size With Myometrial Invasion, Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, and Recurrence in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 40 Studies With 53,276 Patients. *Front Oncol.* 2022 Jun 2;12:881850.
109. Senol T, Polat M, Ozkaya E, Karateke A. Tumor Diameter for Prediction of Recurrence, Disease Free and Overall Survival in Endometrial Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7463-6.
110. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):125-36.
111. Ignatov A, Ivros S, Bozukova M, Papatthemelis T, Ortmann O, Eggemann H. Systematic lymphadenectomy in early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Jul;302(1):231-239.
112. Eggemann H, Ignatov T, Kaiser K, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 May;142(5):1051-60

113. Li L, Tang M, Nie D, Gou J, Li Z. Para-aortic lymphadenectomy did not improve overall survival among women with type I endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Aug;150(2):163-168.
114. Emons G, Kim JW, Weide K, de Gregorio N, Wimberger P, Trillsch F, Gabriel B, Denschlag D, Kommoss S, Aydogdu M, Papatthemelis T, Gropp-Meier M, Muallem MZ, Kühn C, Müller A, Frank M, Weigel M, Bronger H, Lampe B, Rau J, Schade-Brittinger C, Harter P. Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO-OP.6). *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jul;31(7):1075-1079.
115. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW, Singh N, Pollock PM, Bessette P, Fyles A, Haie-Meder C, Smit VTHBM, Edmondson RJ, Putter H, Kitchener HC, Crosbie EJ, de Bruyn M, Nout RA, Horeweg N, Creutzberg CL, Bosse T; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-3397.
116. Tanaka K, Kobayashi Y, Sugiyama J, Yamazaki T, Dozono K, Watanabe M, Shibuya H, Nishigaya Y, Momomura M, Matsumoto H, Umezawa S, Takamatsu K, Iwashita M. Histologic grade and peritoneal cytology as prognostic factors in type 1 endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2017 Jun;22(3):533-540.
117. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, Keeney GL, Cliby WA, Podratz KC. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):485-93.
118. Ferriss JS, Brix W, Tambouret R, DeSimone CP, Stoler M, Modesitt SC. Cervical stromal invasion predicting survival in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1035-41.
119. Taşkın S, Ortaç F, Kahraman K, Göç G, Oztuna D, Güngör M. Cervical stromal involvement can predict survival in advanced endometrial carcinoma: a review of 67 patients. *Int J Clin Oncol*. 2013 Feb;18(1):105-9.
120. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1742-50

121. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA, Burke JJ, Rutherford T, Spirto NM, Terada K, Anderson PR, Brewster WR, Small W, Aghajanian CA, Miller DS. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20;37(21):1810-1818.
122. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007 Nov;114(11):1313-20.
123. Tresa A, Sambasivan S, Rema P, Dinesh D, Sivaranjith J, Nair SP, Mathew A, Ammu JV, Kumar A. Clinical Profile and Survival Outcome of Endometrial Cancer with p53 Mutation. *Indian J Surg Oncol*. 2022 Sep;13(3):580-586.

EKLER

EK.1 ETİK KURUL ONAY FORMU

		TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL UNIVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Endometrium Kanseri ve İlişkili Faktörler					
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Mehmetbaki Şentürk / TNKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum					
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.09.2022					
	Araştırma Protokol Numarası	2022.156.09.03					
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:			
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:		
	Araştırmanın Bütçesi	810 ₺					
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	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 bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katılım *		İmza	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>		
*: Toplantıda bulunma.							
Etik Kurul Başkanının							
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER							
İmza: 