T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Sernaz Uzunoğlu

ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARIMIZIN KLİNİK, PATOLOJİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Burak ANDAÇ

EDİRNE-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini, zamanını, güler yüzünü esirgemeyen tez hocam Doç. Dr Sernaz UZUNOĞLU'na, Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN'e, Yrd. Doç. Dr Bülent ERDOĞAN'a, Doç. Dr. Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU'na, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yetişmemde büyük özveri sahibi olan aileme, her koşulda yanımda olan eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ** 4
- **ENDOMETRİUM KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ** 4
- **HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA** 5
- **PATOGENEZ** 6
- **SEMPTOM VE BULGULAR** 6
- **ASEMPTOMATİK KADINLARDA TARAMA** 7
- **TANI** 8
- **TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE EVRELEME** 9
- **PROGNOSTİK FAKTÖRLER** 11
- **TEDAVİ** 12

GEREÇ VE YÖNTEMLER 18

BULGULAR 20

TARTIŞMA 43

SONUÇLAR 51

ÖZET 53

SUMMARY 55

KAYNAKLAR 57

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

BT	**:** Bilgisayarlı Tomografi
CI	**:** Confidence Interval
D&C	**:** Fraksiyone Dilatasyon ve Küretaj
DM	**:** Diabetes Mellitus
FIGO	**:** International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	**:** Gynecologic Oncology Group
Hb	**:** Hemoglobin
HT	**:** Hipertansiyon
IGF-1	**:** İnsülin Benzeri Growth Faktör-1
KT	**:** Kemoterapi
MR	**:** Manyetik rezonans
PET/CT	**:** Pozitron Emisyon Tomografi/Computarize Tomografi
RT	**:** Radyoterapi
SEER	**:** Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
TAH+BSO	**:** Total Abdominal Histerktomi ve Bilateral Salpingooferektomi
USG	**:** Ultrasonografi
WHO	**:** World Health Organization

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanserleri kadın kanserlerinin %4.8'ini oluşturmaktadır (1). Kadınlarda görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında 6. sıradadır (1). Klinik olarak erken belirti verdiği için tanı konulduğu sırada hastalık genellikle erken evrededir. Günümüzde henüz endometrium kanseri için etkin bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi modaliteleri cerrahi tedavi, adjuvan tedaviler ve destekleyici tedavilerden oluşmaktadır.

Endometrium kanserlerinin en sık görülen patolojik tipi endometrioid tip adenokarsinomdur. Prognozu iyi seyretmektedir. Beş yıllık sağ kalım erken evrede tanı alan hastalarda %90 civarında iken, ileri evrede bu oran % 20'ye düşmektedir (2).

Endometrium kanserlerinde klinik, patolojik ve biyolojik olarak birçok prognostik faktör bulunmaktadır. Evre en önemli prognostik göstergedir (3). Evre IA'da beş yıllık sağ kalım %90 oranında iken, bu oran evre IVB'de %21 civarındadır (2). Diğer üzerinde durulan başlıca prognostik faktörler yaş, histolojik tip, histolojik ve nükleer grade, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, vasküler alan invazyonu, tümör boyutu, peritoneal sitoloji ve tedavinin tipidir (3). Hormon reseptör durumu; Her-2 neu, PTEN ve TP53 mutasyonları; mikrosatellit instabilite ve MMR gen defektleri de başlıca üzerinde durulan moleküler belirteçlerdir (3).

Yaptığımız çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 1997-2015 yılları arasında başvuran endometrium kanserli hastalarda hastalık prognozunu etkileyen faktörler incelendi.

Çalışmamızda endometrium kanserlerinde hastalığın kontrolü ve sistemik tedavi kararı konusunda önemli veriler sağlayan sağ kalım ve nüks ile ilgili bağımsız prognostik faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Endometrium kanserleri kadın kanserlerinin % 4.8'ini oluşturmaktadır (1). Kadın genital sisteminin gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise 2. en sık görülen malign tümörüdür (4). Genellikle ileri yaşta ortaya çıkmakta olup, olguların %75'i postmenopozal dönemdedir. Kadınlarda tüm kanserler arasında görülme sıklığı bakımından ise 6. sıradadır (1). Endometrium kanserli hastalar, hastalık erken belirti verdiği için genellikle erken evrede tanı alırlar ve prognozları diğer jinekolojik kanserlere göre daha iyidir. En sık klinik bulgu anormal uterin kanamadır. Bu tümörler klinik davranışları, içerdikleri moleküler değişiklikler ve histopatolojik özellikleri bakımından kabaca 2 gruba ayrılabilir. Tip 1 endometrium kanserleri olguların yaklaşık %80-90'ını oluşturur ve gelişiminde östrojen stimulasyonunun rolü vardır. Bu grup grade 1 ve 2 endometrioid tip adenokarsinom morfolojisindedir ve prognozları iyidir. Tip 2 endometrium kanserleri ise östrojen ile ilişkisi olmayan, daha çok seröz ve berrak hücreli karsinom morfolojisindeki tümörleri ve grade 3 endometroid adenokarsinomları içeren, prognozları daha kötü olan gruptur. Erken evre ve düşük riskli endometrium kanserlerinde genellikle tek başına cerrahi uygun bir tedavi seçeneği olabilirken, ileri evre ve yüksek riskli hastalar adjuvan kemoterapi ve radyoterapiden fayda görürler.

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri, 2012 yılında dünyada 320.000 yeni olgu ile kadınlarda görülen 6. en sık kanserdir (1). Gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin 100.000'de 12.9 insidans ve 100.000'de 2.4 mortalite oranı ile en sık görülen kanseridir (4). Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 100.000 'de 5.9 insidans ve 100.000 de 1.7 mortalite oranı ile 2. sırada yer alır (4). Genellikle bir ileri yaş hastalığı olup olguların çoğunluğu postmenopozal dönemde tanı alırlar. Ortalama görülme yaşı 61 olup, en sık görülen yaş aralığı 55 ile 64 yaş arasıdır (5). Kabaca bakıldığında bir kadında yaşam boyunca endometrium kanseri gelişme riski %2.6 oranındadır (5). Endometrium kanserli kadınların büyük çoğunluğu erken evrede tanı alırlar ve %68 uterusa sınırlıdır. Komşu organlar ve lenf noduna metastaz %20 oranındadır. Uzak metastaz ise %8 oranında görülür (5). Endometrium kanserlerinin en sık görülen patolojik tipi endometrioid tip adenokarsinomdur. Beş yıllık sağkalım erken evrede tanı alan hastalarda %90 civarında iken, ileri evrede bu oran %20'ye düşmektedir (2).

ENDOMETRİUM KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanserlerinin çoğu sporadik olmakla birlikte, küçük bir bölümü Lynch Sendromu gibi herediter sendromlarla birliktelik göstermektedir (6). Tip 1 (endometrioid histoloji) endometrium kanserlerinin gelişiminde en önemli risk faktörü yeterli progesteronla karşılanmayan uzun süreli endojen veya eksojen östrojen maruziyetidir. Eksojen östrojen maruziyetine sistemik östrojen tedavileri ve tamoksifen tedavisi örnek gösterilebilir. Obezite, kronik anovulasyon, erken menarş, geç menopoz ve östrojen sekrete eden tümörler ise endojen östrojen maruziyeti sebepleridir. Diğer risk faktörleri ise ileri yaş, nulliparite, Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), aile öyküsü, Lynch sendromu, Cowden sendromu ve BRCA1 gen mutasyonudur.

Tip 2 endometrium kanserleri ise östrojen ile ilişkili değildir. Tip 2 tümörlerin birkaç yolla tip 1 tümörlerden farklılaştığı düşünülmektedir (7). Obezite, tamoksifen ve nulliparite gibi östrojen stimulasyonuna yol açan durumların tip 1 tümörlerdekinin aksine, tip 2 tümörlerde risk faktörü olmadığı düşünülmektedir. BRCA1 mutasyonu ise risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen endometrium kanseri histolojik sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (8).

Endometrial karsinomların histopatolojik sınıflaması (WHO)

1. Endometrioid adenokarsinom

-Villoglandüler

-Siliyalı

-Sekretuar

-Squamöz differansiyasyon

2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz karsinom
4. Berrak hücreli karsinom
5. Mikst karsinom
6. Squamöz hücreli karsinom
7. Küçük hücreli karsinom
8. İndiferansiye karsinom
9. Karsinosarkom (Malign mikst müllerian tümör)

Endometrium adenokarsinomlarının histolojik derecesinin belirlenmesinde Uluslararası Jinekolojik ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) önerdiği sistem kullanılmaktadır. Bu sistem endometrioid ve müsinöz adenokarsinomlara uygulanmakta olup, non-endometrioid karsinomlar yüksek dereceli kabul edilmektedir. Skuamöz alanlar dışındaki solid alanların oranına göre 3 derece mevcuttur (8).

- Grade 1: Solid komponent oranı <%5

- Grade 2: Solid komponent oranı %6-50
- Grade 3: Solid komponent oranı >%50

PATOGENEZ

Endometrium kanserlerinin moleküler patogenezi histolojiye spesifiktir.

Endometrioid histoloji (Tip 1 tümörler) östrojen stimülasyonu, endometrial hiperplazi ve daha genç yaş ile ilişkilidir (6) . Endometrioid tip endometrium kanserlerinin hormonal faktörler ve gen mutasyonların kombinasyonu sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. En sık görülen genetik anormallikler ise KRAS proto-onkogen, PTEN tümör supresor gen, beta-katenin gen mutasyonları ve mikrosatellit instabilitedir. PTEN gen mutasyonu ise en sık görülen genetik değişikliktir ve genellikle iyi prognoz göstergesidir (6).

Non-endometrioid histoloji (tip 2 tümörler) östrojen stimülasyonu ile ilişkisizdir. Genetik olarak daha çok p53 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Seröz karsinomların %90'ında, endometrioid adenokarsinomların ise %10'unda görülmektedir (6). Diğer genetik anormallikler ise nondiploid karyotip ve HER-2 overekspresyonudur (6).

SEMPTOM VE BULGULAR

Anormal uterin kanama endometrium kanserinin ana semptomudur. Olguların %75-90'ı anormal uterin kanama ile başvururlar ve bunların çoğu postmenopozal ve ileri yaş premenopozal kadınlardır (3). Seyrek olarak anormal uterin kanama olmayan kadınlar anormal servikal sitoloji sonucu ile başvururlar.

Farklı yaş gruplarında aşağıda belirtilen kanama paternleri, hekimi endometrial değerlendirmeye teşvik etmelidir (9).

-Postmenopozal kadınlarda her türlü vajinal kanama endometrial patolojiler açısından değerlendirilmelidir.

-45 yaş-menopoz arası: İntermenstruel kanamalar; sık, yoğun veya uzamış kanamalar; uzamış amenore periyotları endometrıum kanseri açısından değerlendirilmelidir.

-45 yaşından genç kadınlar: Risk faktörü varlığında (kronik anovulasyon, obezite gibi karşılanmamış östrojen maruziyeti) meydana gelen ısrarcı kanamalarda, medikal tedavi ile düzeltilemeyen kanamalarda veya Lynch Sendromu gibi yüksek riskli durumlarda endometrium kanseri açısından değerlendirilmelidir.

Daha nadir olarak hastalar, karın ağrısı ve vajinal akıntı şikayeti ile başvurabilirler.

Servikal sitolojide atipik glanduler hücreler, endometrial hücreler ve bazen malign hücreler görülebilir.

Ultrasonografi (USG), bilgisyaralı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde tesadüfi saptanan endometrial kalınlık artışı ve uterusa ait patolojik görüntüleme bulguları ileri değerlendirmeyi gerektirebilir.

Pelvik muayene ile vulva, vajina ve serviksin değerlendirilmesi olası metastazların veya anormal vajinal kanamanın diğer nedenlerinin tespiti açısından önemlidir. Fizik muayene ile ileri evre hastalarda asit tespit edilebilir. Yine ileri evrede hepatik veya omental metastazlar palpe edilebilir.

ASEMPTOMATİK KADINLARDA TARAMA

Endometrium kanseri taraması için sensitivite ve spesifitesi yüksek bir kan testi veya ideal bir endometrial örnekleme metodu bulunmamaktadır. Daha önceden de bahsedildiği üzere olguların %75-90'ı anormal vajinal kanama ile prezente olur. Bu hastaların %68'i uterusa sınırlıdır ve beş yılllık sürvi %96 oranındadır (5). Ayrıca endometrium kanseri taramasının mortaliteyi azalttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu sebeplerle endometrial kanser gelişme riski açısından orta ve yüksek riskli asemptomatik kadınlarda rutin tarama önerilmemektedir (9). Fakat Lynch Sendromu olan hastalar bu durumun istisnasıdır. Bu hastalarda endometrial örnekleme ile tarama yapılmalıdır (9).

Endometrium kanserli olguların bir kısmında anormal servikal sitoloji bulguları olmasına rağmen; geleneksel Pap smear testinin endometrium kanserindeki sensitivitesinin %40-55, likid bazlı smear testinin ise %60-65 oranında olması sebebiyle bu testler tarama için efektif yöntemler değildir (10).

Endometrial biyopsi ise spesifik ve sensitif bir yöntem olmasına rağmen invaziv oluşu nedeni ile tarama için uygun bir yöntem olmaktan çıkmaktadır.

Önerilen bir tarama yöntemi olmadığı için, endometrium kanseri gelişme riski orta ve yüksek olan kadınlar özellikle beklenmeyen vajinal kanamalar gibi semptomlar konusunda uyarılmalı ve bu semptomların gelişmesi halinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

TANI

Endometrium kanseri erken semptom vermesi sebebiyle genellikle erken evrede tanı konan bir hastalıktır. Anormal vajinal kanama şikayeti ile başvuran bir hastada pelvik muayene ile uterusun boyutu, mobilitesi ve aksı; pelvik kitleler; vulva, serviks ve vajinanın yapısı ve kanamaya yol açabilecek diğer patolojiler hakkında bilgi edinilebilir. Genişlemiş ve fikse bir uterus pelvik maligniteler ve leiomyoma gibi önemli ayırıcı tanıları düşündürebilir (9).

Endometrium kanseri için spesifik ve sensitif bir laboratuvar testi yoktur.

Görüntüleme yöntemi olarak başlangıçta pelvik ve transvajinal USG ile endometrium kalınlığı, uterusun yapısı ve diğer anormal vajinal kanamaya yol açabilecek patolojiler değerlendirilebilir.

Endometrium kanseri kesin tanısı; endometrial biyopsi, fraksiyone dilatasyon ve küretaj (D&C) veya histerektomi materyalinin incelenmesi ile histolojik olarak konur (9). Kanserden şüphelenilen her olgu endoservikal küretaj veya biyopsi ile değerlendirilmelidir. Endometrial biyopsi %10 yanlış negatif sonuç verebildiğinden, semptomatik hastada negatif endometrial biyopsi durumunda endoservikal küretaj ile örnekleme yapılmalıdır (3).

Endometrium kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemi D&C'dir (6, 9). Özellikle ağır kanaması olan (aynı zamanda tedavi seçeneği olarak) veya endometrium kanseri gelişimi açısından yüksek riskli kadınlarda bu yöntem tercih edilmektedir.

Bazı hekimler ise endometrial polip ve leiomyom gibi yapısal lezyonların belirlenmesi amacıyla histeroskopi yöntemini kullanırlar.

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

Tedavi kararında en önemli faktörler; hastanın klinik özellikleri, performans durumu ve tümörün klinik olarak tespit edilebilen yaygınlık derecesidir (6).

Tedavi öncesi tam bir pelvik ve genel fizik muyanene yapılmalıdır. Planlanan tedavilere (majör cerrahi, kemoterapi, radyoterapi), hasta komorbiditelerine ve olası metastazları tespit etmeye uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Serviks kanseri için de tarama yapılmalıdır.

Yüksek CA-125 seviyelerinin ileri evre hastalık ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Preoperatif değerlendirmede görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler büyük fayda sağlamaktadır. Klinik olarak evreleme yapılan nadir olgularda miyometriyal invazyon ve servikal tutulumun belirlenmesinde kontrastlı MR'ın BT, USG ve kontrastsız MR'dan üstün olduğu gösterilmiştir (12). MR ayrıca lenf nodu metastazlarını saptama açısından PET/CT ve BT'ye üstündür (13). Miyometrial invazyon derinliği ve servikal tutulum varlığı cerrahi yaklaşımın kapsamını belirleyen önemli parametrelerdendir (6). Ancak cerrahi evreleme planlanıyorsa, myometrial veya servikal tutulumu saptamak için görüntüleme yapılmasına gerek yoktur. Ayrıca laboratuvar ve fizik muayene bulguları ile metastaz düşündüren olgularda preoperatif BT ve MR fayda sağlamaktadır.

Altın standart tanı yöntemi olan D&C ile tanı konan hastalarda patoloji raporu ile tümörün derecesi ve histopatolojik tipi belirlenir, bunlar tedavinin şekillendirilmesi açısından önemlidir.

Düşük riskli hastlarda (endometrioid histoloji, grade 1 veya 2, endometriuma sınırlı tümör, rekürren veya persistan hastalık açısından diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlar) tek başına cerrahi genellikle küratiftir. Cerrahi girişimin, tam kapsamlı ve intraoperatif patoloji konsultasyonunun bulunduğu deneyimli merkezlerde yapılması zorunludur (6). Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde standart prosedürdür (14). Operasyon esnasında mutlaka deneyimli bir patolog intraoperatif frozen değerlendirmesi için hazır bulunmalıdır. İntraoperatif patoloji konsultasyonunda tümörün çapı, histopatolojik derecesi, endometriumda yaygınlık durumu ve miyometrial invazyon derinliği belirtilir (6). Bu sonuçlar operasyonun bundan sonraki seyri için çok önemlidir.

Endometrium kanserinde en sık kullanılan evreleme sistemi 2009'da revize edilen "International Federation of Gynecology and Obstetrics" (FIGO) evreleme sistemidir (Tablo 1). Bu sistem esas olarak cerrahi bulgulara dayanılarak hazırlanmış bir evreleme sistemidir.

Tablo 1. FIGO evreleme sistemi (8)

I	Tümör uterin korpusa sınırlı
IA	Tümör endometriuma sınırlı veya miyometriumun %50'sinden azında tümöral invazyon mevcut
IB	Myometriumun % 50'sinden fazlasında tümöral invazyon mevcut
II	Servikal stromada tümöral invazyon mevcut, ancak uterus dışına yayılım yok
III	Lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı mevcut
IIIA	Uterin seroza ve/veya adnexaya yayılım mevcut
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut

Tablo 1. "devam" FIGO evreleme sistemi (8)

IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarında metastaz mevcut
$IIIC_1$	Pelvik lenf nodu metastazı
$IIIC_2$	Paraaortik lenf nodu metastazı (pelvik lenf nodu metastazı olsun veya olmasın)
IV	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu veya uzak metastaz mevcut
IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu mevcut
IVB	Uzak metastazlar; intraabdominal ve/veya inguinal lenf nodları dahil

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik gösterge evredir (3). "National Cancer Institute" verilerine göre evreye göre beş yıllık sağ kalım oranları Tablo 2'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2. Evreye göre sağ kalım oranları (2)

FIGO evresi	**Beş yıllık sağ kalım (%)**
IA	90
IB	78
II	74
IIIA	56
IIIB	36
IIIC1	57
IIIC2	49
IVA	22
IVB	21

Evre dışındaki prognostik göstergeler ise aşağıda belirtilmiştir (3).

- Yaş
- Histolojik tip
- Histolojik ve nükleer grade
- Miyometrial invazyon
- Lenfovasküler invazyon
- Lenf nodu metastazı
- Vasküler alan invazyonu
- Tümör boyutu
- Peritoneal sitoloji
- Hormon reseptör durumu
- Tedavinin tipi (cerrahi, radyoterapi vb.)
- Hormon reseptör durumu ve moleküler belirteçler

TEDAVİ

Endometrium kanserlerinde tedavinin temeli total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (TAH+BSO) (3, 15). Pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu selektif olarak yapılır. Evre I tümörlerde, myometrial invazyon derinliği %50'den az ise, servikal yayılım yoksa, histolojik derece 1 ise ve tümör boyutu <2 cm ise tip 1 histerektomi (ekstrafasyal) ve bilateral salpingooferektomi yeterlidir (15). Ancak histolojik tip seröz ve berrak hücreli gibi yüksek grade'li bir tip ise, tümör boyutu >2 cm ise, histolojik grade 2 veya 3 ise, myometrial invazyon >1/2 ise, servikal tutulum mevcut ise lenf nodu disseksiyonu gereklidir (15). Operasyon esnasında lenf nodları dikkatli bir şekilde palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları alınarak intraoperatif değerlendirilmelidir (3, 15).

Serviks tutulumu olan hastalarda ise eğer ekstrafasyal histerektomi ile tümörün tamamının alınması mümkün değilse veya primer hastalığın serviks veya uterus kaynaklı olduğu şüpheli ise radikal histerektomi uygulanır (15).

Cerrahi sitoredüksiyon ise pelvik ve abdominal metastaz varlığında önerilmektedir (15).

Cerrahi sonrası adjuvan tedavi kararı hastanın persistan ve relaps hastalık riskine göre alınır. Bu risk ise tanı anındaki evre ve prognostik faktörlerle belirlenir (15).

Düşük Riskli Endometrium Kanseri Tedavisi

Düşük riskli endometrium kanseri; endometriuma sınırlı, grade 1 ve endometrioid histolojideki tümörleri kapsar. Bu hastalarda tek başına cerrahi yeterlidir (3, 16). Adjuvan tedavi çoğunlukla önerilmez.

Bu grupta reprodüktif çağdaki hastalar özellikli bir durum meydana getirmektedir. Eğer hastanın çocuk sahibi olma isteği varsa fertilite koruyucu tedaviler gündeme gelir. Fertilite koruyucu tedaviye aday olunması için gereken parametreler; endometrioid histoloji, düşük grade, hastalığın görüntüleme yöntemleri ile uterusa sınırlı olduğunun belirlenmesidir (16). Hastalara bu tedavi biçiminin yarar ve riskleri ayrıntılı bir biçimde anlatılmalıdır. Progesteron tedavisi fertilite koruyucu tedavinin temelidir (16). Gonadotropin-releasing hormon ve aromataz inhibitörleri de önerilmektedir, ancak bu ilaçların etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (16).

Orta Riskli Endometrium Kanseri Tedavisi

Orta riskli endometrium kanseri miyometrium invazyonu olan uterusa sınırlı (Evre IA ve IB) tümörler veya okült servikal stromal invazyonu olan (evre II), endometrioid histolojideki tümörleri kapsar (17). Bu grubun orta-yüksek risk diye bir alt grubu mevcuttur. Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından bu alt grup, 3 patolojik risk faktörü ve yaşa göre tanımlanmıştır. Bu patolojik risk faktörleri; derin myometrial invazyon, grade 2-3 histoloji ve lenfovasküler invazyondur. GOG tanımına göre aşağıdaki hastalar orta-yüksek riskli hasta olarak tanımlanır (18):

- 70 yaşın üzerinde ve 1 patolojik risk faktörüne sahip olanlar

- 50-69 yaş arası ve 2 patolojik risk faktörüne sahip olanlar

- 18 yaş üzeri ve 3 patolojik risk faktörüne de sahip olanlar

Düşük-orta riskli endometrium kanserinde adjuvan radyoterapi (RT) önerilmemektedir (18). Orta-yüksek risk tanımına giren hastalarda ise cerrahi sonrası adjuvan RT önerilir (18). Bu hastalar artmış rekürren hastalık riskine sahiptir ve adjuvan RT ile nüks belirgin oranda azalmaktadır (19). RT; vajinal brakiterapi veya pelvik RT şeklinde uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda her iki yöntemin de lokal rekürrens, uzak metastaz ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım açısından eşdeğer olduğu; ancak pelvik RT alan hastalarda erken ve geç dönem RT komplikasyonlarının daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (20-22).

Bu hastalarda adjuvan kemoterapinin (KT) rolü açıından yeterli veri bulunmamakla birlikte, bazı uzmanlar belirli durumlarda (grade 3, lenfovasküler invazyon, >%50 myometrial invazyon) adjuvan tedavi yöntemi olarak KT'yi tercih edebilmektedir (23).

Yüksek Riskli Endometrium Kanseri Tedavisi

Histolojik tip ve dereceden bağımsız olarak evre III ve IV endometrium kanserleri ve evreden bağımsız olarak seröz ve clear cell histolojik tipindeki kanserler bu grubu oluştururlar (24). Bu hastalar relaps ve mortalite açısından yüksek risklidirler. Bu grupta hastalığın patolojik tipi ve evresine göre tedavi yaklaşımlarından aşağıda bahsedilmiştir.

Evre IA seröz karsinomlarda eğer myometrial invazyon yok ise adjuvan olarak vajinal brakiterapi yapılabilir (25). Eğer rezidü tümör yok ise adjuvan tedavi vermeden gözlem de bir seçenektir (25).

Myometrial invazyon mevcut olan evre IA ile IB ve II seröz karsinomlarda adjuvan KT+RT önerilir (25, 26).

Evre I ve II clear cell karsinomlarda yeterli prospektif çalışma verisi olmamasına rağmen yapılan bazı gözlemsel çalışmalar sonucunda vajinal brakiterapi önerilmektedir (27).

Evre III endometrium kanserlerinde ise histolojiden bağımsız olarak adjuvan KT önerilir (28). Bu grupta adjuvan KT (RT ile birlikte olsun veya olmasın) hastalıksız sağkalım süresi ve beş yıllık sağkalım süresinde artışla ilişkilidir (28). Ancak evre IIIA ve grade 1 endometrium kanserlerinde prognoz daha iyi olduğu için, adjuvan RT bu hastalar için ayrıca bir seçenektir. Evre III endometrium kanserlerinde adjuvan KT nin faydası 2 tane GOG randomize çalışmanın meta analizi ile desteklenmiştir (28).

Kemoterapi rejimi olarak GOG 209 çalışmasının sonuçlarına dayanarak karboplatin+paklitaksel önerilmiştir (29). Bu çalışmada ileri evre ve yüksek dereceli endometrium kanseri olan 1300 hasta yer almıştır. Karboplatin+paklitaksel ile doksorubisin+sisplatin+paklitaksel rejimleri karşılaştırılmış; karboplatin+paklitaksel tedavi rejimi uygulanan grupta diğer gruba kıyasla eşit oranda hastalıksız ve genel sağ kalımın olduğu ve daha az toksik etki görüldüğü belirlenmiştir (29).

Bu grupta birçok çalışma eş zamanlı RT'nin ugulanabilirliğini göstermiştir; ancak kombine KT+RT tedavisinin tek başına KT'ye karşı üstünlüğünü gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (30).

Metastatik veya Rekürren Endometrium Kanseri Tedavisi

Rekürren veya metastatik hastalığı olan kadınlar tedaviden bağımsız olarak kötü prognoza sahiptir. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı kliniğe göre şöyle gruplandırılabilir:

-İzole vajinal rekürren hastalık

-Pelvise sınırlı rekürren hastalık

-Metastatik hastalık

İzole vajinal rekürren hastalık: Bu gruptaki hastalarda tedavi yaklaşımını daha önce RT alıp almadığı belirlemektedir. Eğer daha önce RT uygulanmamış ise öncelikle RT önerilir.

Cerrahi ise hasta RT'yi reddediyorsa veya RT için uygun değilse, dikkatle seçilmiş hastalarda kür amaçlı makul bir alternatif olabilir (31).

Eğer hasta ilk tedavisinde RT almış ise; operasyona uygun ise (teknik olarak komplet rezeksiyonun mümkün olması ve hastanın cerrahiyi tolere edebilmesi) öncelikle cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Cerrahi sonrası ise metastaz yoksa takip önerilir (31).

Eğer hasta ilk tedavisinde RT almış ve herhangi bir nedenle operasyona uygun değilse KT önerilmektedir (31).

Radyoterapi ve cerrahi tedavilerin ikisine de uygun olmayan hastalarda ise medikal tedavi önerilir (31).

Pelvise sınırlı rekürren hastalık: Bu gruptaki hastalarda da tedavi yaklaşımı izole vajinal rekürren hastalıkla aynıdır. Tek farklı nokta nüksten sonra cerrahi uygulanan hastaların sonraki takibindedir; bu hastalar izole vajinal hastalıktakinin aksine sadece izlem ile takip edilmez. Relaps riski yüksek olduğu için cerrahi sonrası adjuvan KT önerilir (31).

Metastatik hastalık: Metastatik (Evre IVB) endometrium kanseri tanısı alan hastalarda eğer mümkünse cerrahi sitoredüksiyon önerilmektedir (15,31). Ancak cerrahi sitoredüksiyon tedavisinin endometrium kanserindeki faydasına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. Cerrahiden sonra adjuvan KT önerilmektedir (31). Adjuvan KT'nin faydalarına dair sahip olunan görüşler GOG 209 çalışmasına dayanmaktadır (29). Yine bu çalışmaya göre KT rejimi olarak carboplatin+paklitaksel önerilir.

Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalara ise medikal tedavi önerilir. Bu hastalarda beş yıllık sürvi <%20 dir (32). Bu yüzden tedavi amacı kür sağlamaktan çok palyasyon üzerine olmalıdır.

En sık kullanılan iki KT rejimi; karboplatin+paklitaksel ve sisplatin+doksorubisin+paklitaksel tedavi protokolleridir. Bu iki rejimi kıyaslayan GOG 209 çalışmasının verilerine dayanarak öncelikle karboplatin+paklitaksel rejimi önerilmektedir. Bu

sonuçlara göre karboplatin+paklitaksel rejimi diğerine göre benzer tedavi yanıtına, benzer hastalıksız sağkalım süresine ve benzer genel sağ kalım süresine sahip bulunmuştur. İlaca bağlı toksisite ise (sensöryel nöropati, trombositopeni, emezis, diyare, metabolik bozukluklar) karboplatin+paklitaksel grubunda istatistiki açıdan anlamlı olarak daha az görülmüştür (29).

Eğer bir sebeple sekonder cerrahi sitoredüksiyon ve sitotoksik KT uygulanamıyor ise endokrin tedavi önerilir (31). Endokrin tedavi özellikle grade 1 ve 2 endometrioid tümörler, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği olan hastalar ve asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda daha faydalı olmaktadır. Bu amaçla megestrol asetat ve tamoksifen önerilmektedir (31).

Birinci seri KT sonrası progrese olan hastalarda, eğer progresyon tarihi ilk KT'den 6 ay sonrası ise aynı KT rejiminin tekrarı önerilir (31). Eğer 6 aydan önce ise tek ajan bir KT ajanı önerilir. Bu amaçla doksorubisin, paklitaksel, bevasizumab, ifosfamid, ixabepoline, dosetaksel, topotekan, oxaliplatin, etoposid, pegile lipozomal doksorubisin uygulanabilir (31). Bu ajanlar arasındaki seçime ise hasta ve hekimin tercihi ve hastanın genel durumuna göre karar verilir.

Birinci seri veya ikinci seri KT sonrası progrese olan hastalarda prognozun kötü olduğu unutulmamalı ve bu hastalara uygun bir palyatif tedavi uygulanmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yaptığımız çalışma Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

Bu retrospektif çalışmada 1997-2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne endometrium kanseri tanısı ile başvuran tüm endometrial kanserli olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde 430 hastanın dosya kayıtları incelendi. Dosyaların tamamı incelendiğinde bazı dosyaların veri kayıtlarının yetersiz olması, bazı dosyaların kayıp olması nedeniyle dosya kayıtları tam olan 136 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların başvuru şikayetleri, tanı yaşları, menapoz durumları, menapoz yaşları, menarş yaşları, çocuk sayıları, ilk doğum yaşları, özgeçmişlerinde HT ve DM varlığı, tanı yöntemi, operasyon durumları ve operasyon tipleri, tümör histopatolojik tipi, tümör grade'i ve evresi, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenf nodu metastaz durumu, lenfatik, vasküler, miyometrial invazyon varlığı, serviks ve servikal stromal invazyon durumu, periton sitolojisi sonuçları, preoperatif CA-125 ve hemoglobin (Hb) düzeyleri, aldığı KT rejimleri, KT kür sayıları, ilk KT ve son KT tarihleri, KT'ye bağlı gelişen toksisiteler, aldığı RT tipi, frekans ve dozlar, RT başlangıç ve bitiş tarihleri, nüks durumları ve hastaların son durumları değerlendirildi. Hastalığın yineleme durumu, yineleme tarihi, yineleme yeri, tüm metastaz yerleri, hastaların hastalıksız ve genel sağ kalımları dosya kayıtlarından belirlendi. Veri toplanması sırasında Medikal Onkoloji arşiv kayıtlarından, hastane dosyalarından, Trakya Üniversitesi Tıp

Fakültesi Hastanesi otomasyon sisteminden, patoloji laboratuvarı kayıtlarından faydalanıldı. En son takiplerinden 6 aydan fazla süre geçen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sisteminden ölüm kayıtlarına ulaşıldı. Tanı tarihi, patolojik tanı zamanı ya da preoperatif tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak alındı.

Hastalar operasyon şekli bakımından öncelikle TAH+BSO, TAH+BSO ve pelvik lenf nodu disseksiyonu, TAH+BSO ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu olarak üç gruba ayrıldı. Ayrıca yukarıdaki işlemlere ek olarak yapılan operasyon işlemleri açısından omentektomi yapılanlar, appendektomi yapılanlar, omentektomi ve appendektomi birlikte yapılanlar, omentektomi veya appendektomi yapılmayanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Radyoterapi uygulanan tüm hastalar supin pozisyonda tedaviye alınmıştı ve IMRT veya konforme RT tekniği uygulanmıştı. Pelvik RT dozu 45 Gy/1.8 Gy fraksiyon dozunda verilmişti. Brakiterapi HDR-afterloading tekniği ile 3-6 fraksiyonda 600 cGy fraksiyon dozunda uygulanmıştı.

Tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın ilk yinelemesi (lokal/bölgesel, uzak) arasında geçen süre hastalıksız sağ kalım, ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağ kalım süresi olarak hesaplandı. Takip süreleri ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı. Parametrik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması bağımsız değişken t testi ile yapıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım analizleri ile sağ kalım eğrileri elde edilmesi Kaplan Meier yöntemi ile yapıldı. Sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması Long-rank testi ile yapıldı. Long-rank testi ile p değeri 0.15'in altında olan prognostik faktörler ayrıca çok değişkenli analize alındı. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapıldı. Güvenilirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

Tüm veriler SPSS 16.0 paket programında kodlanarak girildi.

BULGULAR

Hasta Sayısı

Yapılan dosya taramasında 1997 ile 2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine endometrium kanseri tanısı ile başvuran 430 hastanın dosyasına ulaşıldı. Dosyaların tamamı incelendiğinde bazı dosyaların veri kayıtlarının yetersiz olması, bazı dosyaların kayıp olması nedeniyle dosya kayıtları tam olan 136 hasta çalışmaya dahil edildi.

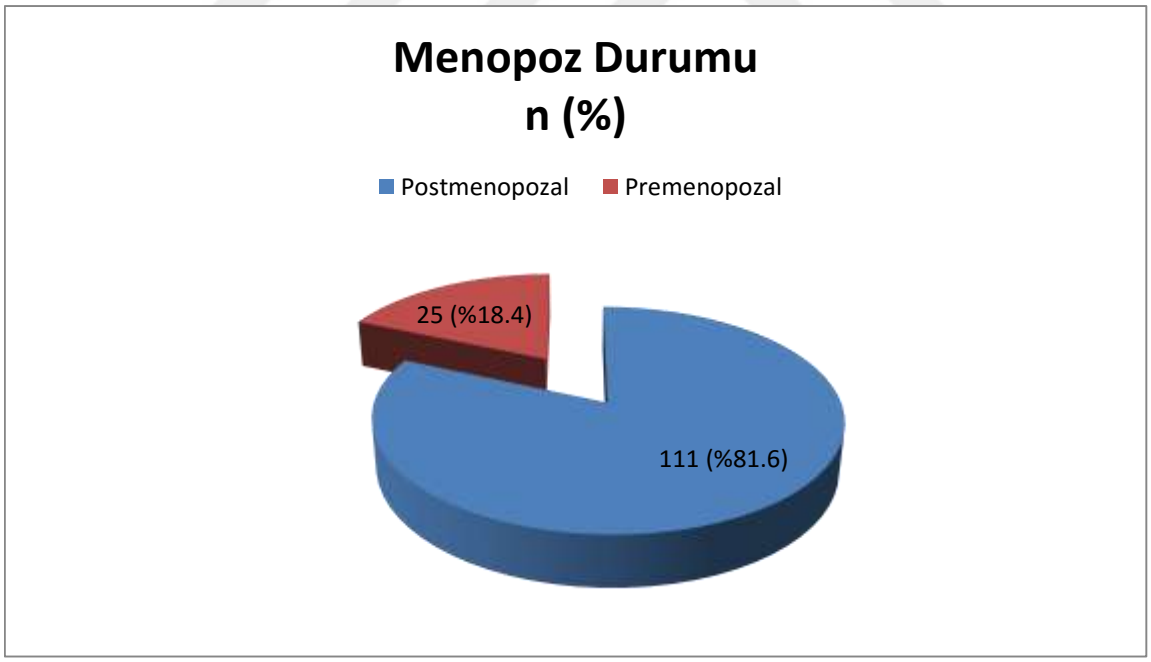
Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca tanı yaşı 58 idi. En genç hasta 36, en yaşlı hasta 92 yaşındaydı. Sınır olarak 55 yaşı aldığımızda, 47 (%34.6) hasta 55 yaş ve altında, 89 (%65.4) hasta 55 yaş üzerinde idi. Ortanca menarş yaşı 13 (10-18) idi. Ortanca ilk doğum yaşı 21 (16-30), ortanca menapoz yaşı 49 (26-60) olarak bulundu. Ortalama doğum sayısı 2±1.18 (ortalama±standart sapma) idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

	Ortanca±standart sapma	Min- max
Tanı yaşı	58.4±8.4	36-92
Menarş yaşı	13±1.3	10-18
Doğum sayısı	2±1.1	0-7
İlk doğum yaşı	21.3±2.8	16-30
Menopoz yaşı	49.3±5	26-60

Hastaların 111'inin (%81.6) postmenopozal dönemde, 25'inin (%18.4) premenopozal dönemde olduğu görüldü. Hastaların menopoz durumları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların menopoz durumu

Hastaların en sık postmenopozal vajinal kanama (101 hasta, %74.3) şikayeti ile başvurdukları görüldü. Diğer şikayetler ise adet düzensizliği, karın ağrısı ve karında şişlik (asit) idi. Hastaların başvuru şikayetleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru şikayeti	**Hasta sayısı (%)**
Postmenopozal kanama	103 (%75.7)
Adet düzensizliği	25 (% 18.4)
Vajinal akıntı	5 (%3.7)
Karın ağrısı	2 (%1.5)
Asit	1 (%0.7)
Toplam	136 (%100)

Preoperatif Laboratuvar Değerleri

Hastalar operasyon öncesinde Hb değerleri ≤10 g/dl ve >10 g/dl olarak iki gruba ayrıldı. 8 (%5.9) hastanın Hb değeri ≤ 10 g/dl iken, 128 (%94.1) hastanın Hb değeri >10 g/dl olarak tespit edildi.

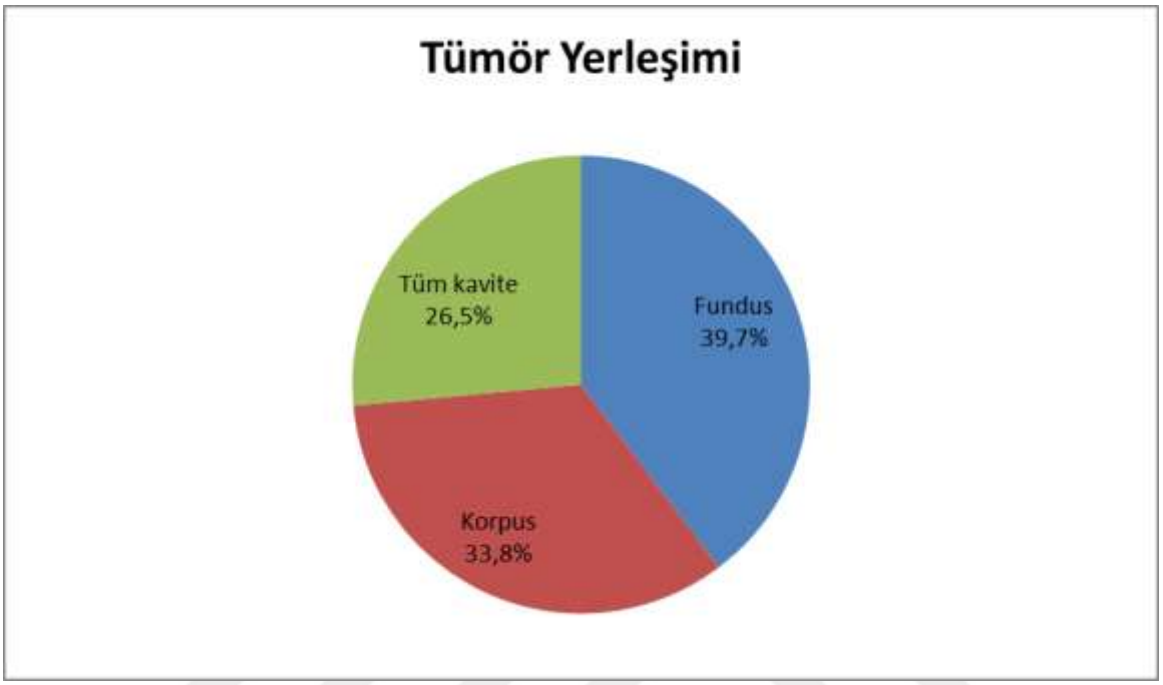
Operasyon öncesi CA-125 durumu incelendiğinde, 89 (%65.4) hastanın CA-125 değeri normal sınırlarda idi. 15 (%11) hastanın yüksek iken, 32 (%23.5) hastada ise operasyon öncesinde CA-125 düzeyine bakılmamış idi.

Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon Birlikteliği

Diabetes mellitus eşlik eden hasta sayısı 30 (%22.1) iken, 106 (%77.9) hastada DM tanısı yoktu. HT ve endometrium kanseri birlikteliği 66 (%48.5) hastada mevcut iken, 70 (%51.5) hastada HT tanısı yoktu.

Tümör Yerleşimi

Tümör yerleşimleri incelendiğinde 54 (%39.7) hastanın fundus, 46 (%33.8) hastanın korpus, 36 (%26.5) hastanın tüm kavite yerleşimli tümörlere sahip olduğu görüldü. Şekil 2'de tümörlerin yerleşim yerleri belirtilmiştir.



Şekil 2: Tümör yerleşimi

Tanı Yöntemleri

Çalışmaya alınan hastaların 130'u (%95.6) endometrial küretaj ile, 5'i (%3.7) endometrial biyopsi ile tanı alırken, 1'ine (%0.7) klinik ve radyolojik olarak tanı konulduğu görüldü.

Cerrahi Yöntemler

Opere edilen hastalarda uygulanan cerrahi yöntemler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastalarda operasyon tipleri

Operasyon türü	**n (%)**
TAH+BSO*	19 (%14)
TAH+BSO+pelvik lenf nodu disseksiyonu	56 (%41.2)
TAH+BSO+ pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu	61 (%44.9)
Toplam	136 (%100)

***TAH+BSO:** Total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi , n: hasta sayısı.

Tablo 6'da ise Tablo 5'te uygulanan operasyon prosedürlerine appendektomi ve omentektomi eklenme oranı belirtilmiştir.

Tablo 6. Ek operasyon işlemleri

Ek prosedürler	**Hasta sayısı (%)**
Omentektomi	33 (%24.3)
Appendektomi	3 (%2.2)
Omentektomi ve appendektomi	4 (%2.9)
Omentektomi ve appendektomi yapılmayanlar	96 (%70.6)
Toplam	136 (%70.6)

Radyoterapi Uygulaması

Toplam 87 hastaya (%64) operasyon sonrası radyoterapi uygulanmıştı. Bu 87 hastanın 27'sine pelvik+boost RT, 44'üne sadece pelvik RT, 80'ine pelvik RT ile birlikte vaginal-intrakaviter RT, 16'sına ise sadece vaginal-intrakaviter RT uygulanmıştı. RT uygulanan hastaların 8'i hayatını kaybederken, 79'u takibimiz süresince hala hayattaydı. RT alan hastaların 8'sinde nüks gelişmişti.

Kemoterapi Rejimleri

Toplam 22 hasta başlangıç tedavide ya tek başına veya diğer tedavi kombinasyonları ile birlikte KT almıştı. Bu hastaların 2'si evre IA, 1'i evre IB, 1'i evre II, 5'i evre IIIA, 1'i evre IIIB, 6'si evre $IIIC_1$ ve 6'sı evre IVB idi. KT rejimi olarak hastaların 19'una karboplatin+paklitaksel, 3'üne sisplatin+adriamisin uygulanmıştı. KT alan hastaların 5'i hayatını kaybederken, 17'si takibimiz süresince hala hayattaydı. KT alan hastaların 2'sinde nüks gelişmişti ve o hastalar takip süresinde hayatlarını kaybetmişlerdi.

Başlangıç tedavisinin bir parçası olarak KT endikasyonu konmayan 4 hastaya ise nüks sonrası KT verildi. Bu hastaların da 3'üne karboplatin+paklitaksel uygulanırken, 1'ine dosetaksel+gemsitabin uygulandı. Bu hastaların 2'si takiplerimiz esnasında hayatını kaybetti.

Hastaların yarısında KT'ye bağlı toksisite meydana geldi. 5 hastada grade 2 nötropeni, 2 hastada trombositopeni, 1 hastada pansitopeni, 1 hastada grade 3 oral aft, bir hastada taxol allerjisi ve 1 hastada da periferik nöropati görüldü.

Metastaz Yeri

Tanı anında 6 (%4.4) hastada metastaz mevcut iken, 130 (%95.6) hasta ise metastatik değildi. Metastatik 6 hastanın metastaz yerleri bireysel olarak değerlendirildiğinde; 1 hastanın sadece akciğer metastazı, 1 hastanın mesane, rektum ve sigmoid kolon metastazı, 1 hastanın sigmoid kolon ve periton metastazı, 1 hastanın omentum ve periton metastazı, 1 hastanın sol externa alcock kanalı ve omentum metastazı, 1 hastanın ise akciğer ve torakal lenf nodu metastazları mevcut idi.

Çıkarılan Lenf Nodu

Lenf nodu diseksiyonu 136 hastanın 119'unda yapılmıştı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 29±17.9 (ortalama± standart sapma) (minimum=0-maksimum=92) idi. Çıkarılan lenf nodlarından da ortalama 0.5±2.7 (ortalama±standart sapma) (minimum=0-maksimum=26) tanesinde lenf nodu metastazı olduğu görüldü. Lenf nodu çıkarılan grupta 12 (%10.1) hastada lenf nodu pozitifken (lenf nodu metastazı mevcut), 107 (%89.9) hastada lenf nodu negatif olduğu görüldü. Hastaların çıkarılan ve pozitif gelen ortalama lenf nodu sayıları Tablo 7'de gösterilmiştir.

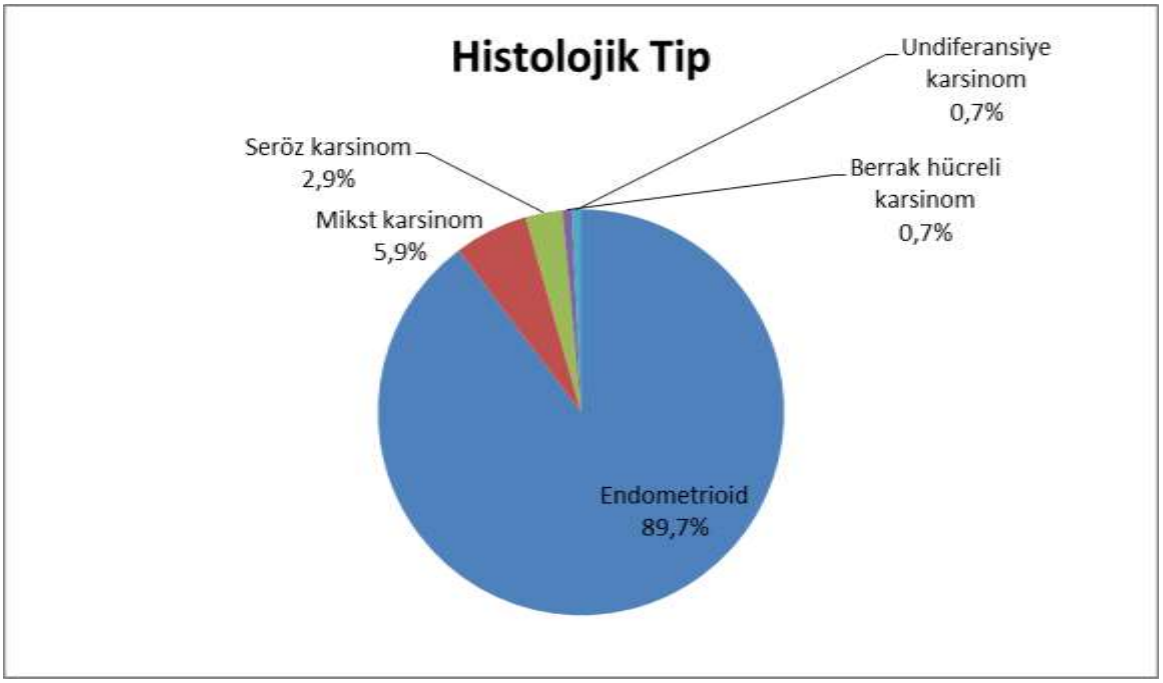
Tablo 7. Lenf nodu dağılımı

Lenf nodu	**Ortalama (min- max)**
Çıkarılan lenf nodu	29±17.9 (0-92)
Pozitif lenf nodu	0.5±2.7 (0-26)

Histolojik Tip

Patoloji sonuçları incelendiğinde 122 (%89.7) hastanın endometrioid tip adenokarsinom, 8 (%5.9) hastanın mikst karsinom, 4 (%2.9) hastanın seröz karsinom, 1 (%0.7) hastanın berrak

hücreli karsinom, 1 (%0.7) hastanın da undiferansiye karsinom tanısı olduğu görüldü. Şekil 3'te patoloji sonuçlarına göre tümör tiplerinin % oranları verilmiştir.



Şekil 3. Patolojik sonuca göre tümör tipleri

Histolojik Grade

Tümör grade'larına bakıldığında 61 (%44.9) hastanın grade 1, 52 (%38.2) hastanın grade 2, 23 (%16.9) hastanın ise grade 3 olduğu görüldü. Hastaların histolojik derecelerine göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Histolojik derecelere göre hasta dağılımı

Grade	Hasta sayısı (%)
1	61 (%44.9)
2	52 (%38.2)
3	23 (%16.9)

Batın Yıkama Sıvısı

Çalışmaya alınan hastalardan 90 (%66.2) hastanın batın yıkama sıvısında malign hücre negatif iken, 8 (%5.9) hastada batın yıkama sıvısında malign hücre pozitif idi. 38 (%27.9) hastada ise batın yıkama sıvısının değerlendirilmediği görüldü.

Evreleme

Tanı anında 55 (%40.4) hastanın evre IA, 38 (%27.9) hastanın evre IB, 17 (%12.5) hastanın evre II, 11 (%8.1) hastanın evre IIIA, 1 (%0.7) hastanın evre IIIB, 8 (%5.9) hastanın evre $IIIC_{1,}$ 6 (%4.4) hastanın da evre IVB olduğu tespit edildi. Tablo 9'da evrelere göre hastaların dağılımı verilmiştir.

Tablo 9. Evrelere göre hasta dağılımı

Evre	**Hasta sayısı (%)**
IA	55 (%40.4)
IB	38 (%27.9)
II	17 (%12.5)
IIIA	11 (%8.1)
IIIB	1 (%0.7)
$IIIC_1$	8 (%5.9)
IVB	6 (%4.4)
Toplam	136 (%100)

Tümör Çapı

Hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör çapları ortalama 3.2±1.8 cm (ortalama±standart sapma) olarak bulundu. Opere edilen hastaların tümör çaplarına göre dağılımları (cut off değeri 2.5 cm alındığında) Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tümör çaplarına göre hasta dağılımı

Tümör çapı (cm)	Hasta sayısı (%)
≤2.5	54 (%39.7)
>2.5	68 (%50)
Belirtilmemiş olanlar	14 (%10)
Toplam	136 (%100)

İnvazyon Durumu

Hastaların lenfatik, vasküler, miyometrial ve serviks invazyonları incelendiğinde; 35 (%25.7) hastanın lenfatik invazyonunun mevcut olduğu, 101 (%74.3) hastada ise lenfatik invazyon bulunmadığı tespit edildi. 15 (%11) hastada vasküler invazyon mevcut iken, 115 (%84.6) hastada vasküler invazyon yoktu ve 6 (%4.4) hastanın patoloji raporunda vasküler invazyon olup olmadığı belirtilmemişti. 5 (%3.7) hastanın tümörü endometriuma sınırlı iken, 73 (%53.7) hastada myometriyumun ½'sinden az, 58 (%42.6) hastada myometriyumun ½'sinden daha fazla tümöral invazyon mevcuttu. Serviks invazyonu olan hasta sayısı 30 (%22,1) iken, serviks invazyonu olmayan hasta sayısı 105 (%77,2) idi. 1 (%0.7) hastada ise servikal invazyon belirtilmemişti. 13 (%9,6) hastanın servikal stromal invazyonu var iken, 120 (%88.2) hastanın servikal stromal invazyonu yoktu; 3 (%2.2) hastada ise belirtilmemişti. Tablo 11 ve 12'de invazyon durumuna göre sınıflandırmalar belirtilmiştir.

Tablo 11. İnvazyona göre hasta dağılımı

	Var	Yok	Belirtilmemiş	Toplam
Lenfatik invazyon	35 (%25.7)	101 (%74.3)	0 (%0)	136 (%100)
Vasküler invazyon	15 (%11)	115 (%84.6)	6 (%4.4)	136 (%100)
Serviks invazyonu	30 (%22.1)	105 (%77.2)	1 (%0.7)	136 (%100)
Servikal stromal invazyon	13 (%9.6)	120 (%88.2)	3 (%2.2)	136 (%100)

Tablo 12. Miyometriyal invazyona göre hasta dağılımı

Myometrial invazyon	Hasta sayısı (%)
>1/2	58 (%42.6)
<1/2	73 (%53.7)
Myometrial invazyon yok	5 (%3.7)

Bağımsız Prognostik Faktörlerin Birbirleriyle İlişkisi

Endometrium kanserlerinde prognozu etkilediği bilinen bazı faktörlerin birbirleri ile ilişkilerinin olup olmadığı incelendi. Sonucunda lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ile artan tümör çapının; preoperatif CA-125 düzeyi ve pertion sitolojisi pozitifliği (malign) ile lenf nodu metastazının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olduğu tespit edildi.

Tümör çapı açısından hastalar sınır değer 2.5 cm alınarak iki gruba ayrıldığında, tümör çapı >2.5 cm olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha fazla lenfatik invazyon olduğu görüldü (p=0.013).

Vasküler invazyon ile tümör çapı arasındaki ilişki incelendiğinde, vasküler invazyon mevcut olan 14 hastanın 13'ünde tümör çapı 2.5 cm'in üzerinde iken, vasküler invazyon olmayan 103 hastanın 51'inde tümör çapı 2.5 cm'in üzerinde idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.023).

Periton sitolojisi malign olarak tespit edilen hastalarla benign olarak tespit edilen hastaların lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde ise, malign sitolojiye sahip grupta lenf nodu metastazının daha fazla olduğu görüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi (p=0.012).

Operasyon öncesinde bakılan CA-125 düzeyleri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde CA-125 düzeyi yüksek olan hastaların normal olan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla lenf nodu metastazı bulunduğu tespit edildi (p<0.001).

Yineleme ile İlişkili Faktörler

Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında 55 yaş sonrasında tanı alan hastaların yineleme sayılarının, 55 yaş ve altında tanı alan hastalara oranla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0.024).

Histolojik tipler göz önüne alındığında, non-endometrioid endometrium kanserlerinin, endometrioid tipe göre nüks oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0.001).

Lenfatik invazyon mevcut olan hastalar lenfatik invazyonu olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla yinelemişlerdi (p=0.032).

Tümör çapı 2.5 cm'nin üzerinde olan hastalar 2.5 cm ve altında olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla nüks oranına sahiplerdi (p=0.029).

Evre ile nüks oranları değerlendirildiğinde evrenin ileri olmasıyla nüks sayılarının istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi (p=0.025).

Yüksek histolojik grade'e sahip tümörü olan hastaların düşük histolojik grade'e sahip olanlara kıyasla daha fazla yineledikleri görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001)

Hastaların tanı anında tespit edilen Hb değerleri ile yineleme arasındaki ilişki incelendiğinde; Hb <10 g/dl olan hastaların Hb değeri 10 g/dl ve üzerinde olan hastalara göre daha fazla yineleme sayısına sahip oldukları tespit edildi ve istatistiki açıdan anlamlı bulundu (p=0.013).

Operasyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ile yineleme oranı incelendi. Hastalar çıkarılan lenf nodu sayısı 25'in üstü bir grup, 25 ve altı diğer grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ≤25 olan grupta yineleme sayısının diğer gruba oranla daha fazla olduğu görüldü; istatistiki olarak anlamlıya yakın ilişki saptandı (p=0.071). Çıkarılan lenf nodlarında metastaz olan hastaların metastaz olmayan hastalara göre daha fazla yineledikleri görüldü; ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.157).

Myometrial invazyon oranı ½' nin üzerine olan hastalar ile ½ nin altında olan ve myometrial invazyon olmayan hastalar yineleme açısından değerlendirildiğinde myometrial

invazyon oranı ½'nin üzerinde olan gruptaki hastaların diğer gruba oranla daha fazla yineledikleri görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşamadı (p=0.087).

Doğum sayısı, operasyon tipi, vasküler invazyon varlığı, serviks ve servikal stromal invazyon varlığı, pre-operatif CA-125 düzeyi ve periton sitolojisi ile yineleme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

Yineleme ile ilişkili faktörler Tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Yineleme ile ilişkili faktörler

	Yineleme var n:9	**Yineleme yok n:127**	**P değeri***
Tanı yaşı			
≤ 55	1 (%11.1)	46 (%36.2)	0.024*
> 55	8 (%88.9)	81 (%63.8)	
Histolojik tip			
Endometrioid	5 (%55.5)	117 (%92.1)	0.001*
Non-endometrioid	4 (%45.5)	10 (%7.9)	
Çıkarılan LAP sayısı			
≤25	2 (%22.2)	47 (%37)	0.071*
>25	7 (%77.8)	80 (%63)	
LAP pozitifliği			
Var	2 (%22.2)	10 (%7.8)	0.157*
Yok	7 (%77.8)	117 (%92.2)	
Lenfatik invazyon			
Var	6 (%66.6)	29 (%22.8)	0.032*
Yok	3 (%33.4)	98 (%77.2)	
Myometriyal invazyon			
Yok veya <1/2	2 (%22.2)	76 (%59.8)	0.087*
>1/2	7 (%77.8)	51 (%40.2)	

Tablo 13. "devam" Yineleme ile ilişkili faktörler

	Yineleme var n:9	**Yineleme yok n:127**	**P değeri**
Tümör çapı **≤ 2.5 cm** **> 2 cm**	1 (%12.5) 7 (%87.5)	53 (%46.4) 61 (%53.6)	0.029*
Evre **IA** **IB** **II** **IIIA** **IIIB** **$IIIC_1$** **IVB**	2 (%22.25) 3 (%33.3) 2 (%22.25) 0 (%0) 0 (%0) 1 (%11.1) 1 (%11.1)	53 (%41.7) 35 (%27.5) 15 (%11.8) 11 (%8.6) 1 (%0.8) 7 (%5.5) 5 (%3.9)	0.025*
Grade **Grade 1** **Grade 2** **Grade 3**	2 (%22.2) 1 (%11.1) 6 (%66.7)	59 (%46.5) 51 (%40.1) 17 (%13.4)	< 0.001*
Hb oranı **≤10 g/dl** **>10 g/dl**	2 (%22.2) 7 (%77.8)	6 (%4.7) 121 (%95.3)	0.013*

*:Ki-kare, n: hasta sayısı.

Hastalıksız Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler

Hastalıksız sağkalım süreleri incelendiğinde, 55 yaş ve altında tanı alan hasta grubunda medyan hastalıksız sağkalım 203 ay (CI%95=176.61-230.01); 55 yaş üzerinde tanı alan hasta grubunda ise 131 ay (CI%95=112.61-149.95) idi. Hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.024).

Hastalıksız sağkalım süreleri bakımından histolojik tip incelendiğinde, endometrioid histolojiye sahip tümörü olan hasta grubunda medyan hastalıksız sağkalım 168 ay (CI%95=153.74-182.15), non-endometrioid histolojiye sahip tümörü olan hasta grubunda ise 86

ay (CI%95=12.97-159.50) olarak belirlendi. Medyan hastalıksız sağkalım süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.001).

Lenf nodu metastazı ve medyan hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki incelendi. Lenf nodu metastazı bulunan hasta grubunun medyan hastalıksız sağ kalım süresi 90 ay (CI%95=73.11-106.72), lenf nodu metastazı bulunmayan hasta grubunun ise 192 ay (CI%95=171.69-212.14) idi. Ancak hastalıksız sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.157).

Lenfatik invazyon mevcut olan hasta grubunda medyan hastalıksız sağ kalım süresi 159 ay (CI%95=118.06-199.04), lenfatik invazyon bulunmayan hasta grubunda ise 180 ay (CI%95=162.46-185.51) idi. Hastalıksız sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.032).

Histolojik grade ve medyan hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki incelendi. Grade 1 tümöre sahip olan hasta grubunda medyan hastalıksız sağ kalım süresi 171 ay (CI%95=153.14-188.67), grade 2 tümöre sahip olan hasta grubunda 139 ay (CI%95=131.96-145.92), grade 3 tümöre sahip olan hasta grubunda ise 129 ay (CI%95=54.60-202.80) idi. Hastalıksız sağ kalım ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (p<0.001).

Hastaların tanı anında tespit edilen Hb düzeyleri ile medyan hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; Hb düzeyi ≤10 g/dl olan hasta grubunda medyan hastalıksız sağkalım süresi 61 ay (CI%95=36.31-86.14), Hb düzeyi >10 g/dl olan hasta grubunda ise medyan hastalıksız sağ kalım 191 ay (CI%95=170.61-211.83) olarak tespit edildi. Hastalıksız sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.013).

Doğum sayısı, operasyon tipi, vasküler invazyon varlığı, serviks ve servikal stromal invazyon varlığı, pre-operatif CA-125 düzeyi ve periton sitolojisi ile medyan hastalıksız sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

Medyan hastalıksız sağkalım ile ilişkili faktörler Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Hastalıksız sağ kalım ile ilişkili faktörler

	Median HSK (ay)	P değeri
Tanı yaşı **≤ 55** **> 55**	 203.31 (176.61-230.01) 131.28 (112.61-149.95)	0.024*
Histolojik tip **Endometrioid** **Non-endometrioid**	 167.95 (153.74-182.15) 86.23 (12.97-159.50)	0.001*
Çıkarılan LAP sayısı **≤25** **>25**	 203.24 (101.19-223.20) 120.49 (106.95-134.02)	0.071*
LAP pozitifliği **Var** **Yok**	 89.92 (73.11-106.72) 191.91 (171.69-212.14)	0.157*
Lenfatik invazyon **Var** **Yok**	 158.55 (118.06-199.04) 173.99 (162.46-185.51)	0.032*
Myometriyal invazyon **Yok veya <1/2** **>1/2**	 146.99 (134.72-159.25) 176.18 (148.34-204.02)	0.087*
Tümör çapı **≤ 2.5 cm** **> 2 cm**	 155.61 (147.47-163.75) 173.30 (141.23-205.37)	0.029*
Grade **Grade 1** **Grade 2** **Grade 3**	 170.90 (153.14-188.67) 138.94 (131.96-145.92) 128.70 (54.60-202.80)	< 0.001*
Hb oranı **≤10 g/dl** **>10 g/dl**	 61.23 (36.31-86.14) 191.22 (170.61-211.83)	0.013*

HSK: Hastalıksız sağ kalım, *:ki-kare.

Genel Sağ Kalım ile İlişkili Faktörler

Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler incelendiğinde tanı yaşı 55 yaş ve altında olan hastaların, tanı yaşı 55 yaş üstü olan hastalara oranla istatistiksel anlamlı olarak daha uzun sağ kalım sürelerine sahip oldukları görüldü (p=0.026). 55 yaş ve altında tanı alan hasta grubunda medyan genel sağkalım 213 ay (CI%95=203.39-222.96), 55 yaş üstünde tanı alan hasta grubunda ise 132 ay (CI%95=114.26-149.09) idi.

Tümör evresi ile genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; artan evre ile genel sağ kalım süresinin istatiksiksel olarak kısaldığı görüldü (p<0.001). 5 yıllık sağ kalım evre IA'da %98 iken, Evre IVB'de izlem süresinde sağ kalım süresi 5 yıla ulaşan hiç hasta yoktu.

Histolojik tip ile genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; endometrioid histolojiye sahip hasta grubunda medyan genel sağ kalım 171 ay (CI%95=162.20-180.46), non-endometrioid histolojiye sahip hasta grubunda ise 123 ay (58.02-187.87) olarak bulundu. Medyan genel sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.005).

Lenf nodu metastazı ve medyan genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendi. Lenf nodu metastazı bulunan hasta grubunun medyan genel sağ kalım süresi 77 ay (CI%95=54.95-98.07), lenf nodu metastazı bulunmayan hasta grubunun ise 201 ay (CI%95=189.48-213.83) idi. Medyan genel sağ kalım açısından iki grup arasında bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.003).

Lenfatik invazyon mevcut olan hasta grubunda medyan genel sağ kalım süresi 161 ay (CI%95=126.42-195.68), lenfatik invazyon bulunmayan hasta grubunda ise 177 ay (CI%95=168.55-184.91) idi. Genel sağ kalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.002).

Vasküler alan invazyonu varlığı ve genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; vasküler invzyonu olan gruptaki olguların vasküler invazyon olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun sağ kalım süresine sahip olduğu görüldü (p=0.017). Vasküler invazyon mevcut olan olgularda 5 yıllık sağ kalım %62.5, vasküler invazyon olmayan olgularda ise %92.5 olarak belirlendi.

Myometrial invazyon varlığı ve genel sağ kalım arasındaki ilişki incelenirken olgular myometrial invazyon >1/2 olanlar bir gruba, myometrial invazyon <1/2 olan ve myometrial

invazyon olmayan olgular diğer gruba olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Myometrial invazyon >1/2 olan grupta 5 yıllık sağ kalım oranı %80.7 iken, diğer grupta bu oran %96.6 olarak bulundu; gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu (p=0.017)

Serviks invazyonu ile genel sağ kalım ilişkisi incelenirken; sadece endoservikal glandüler tutulum olan olgularla, servikal stromal invazyonu olan olgular ayrı ayrı incelendi. 5 yıllık sağ kalım oranları endoservikal glandüler tutulumu olan olgularda %80.9, serviks tutulumu olmayan olgularda %94.8 olarak bulundu. Servikal stromal invazyonu olan olgularda ise 5 yıllık sağ kalım oranı %62.9 idi. Servikal stromal invazyonun genel sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel anlamlı olarak (p=0.006) tespit edilirken; sadece endoservikal tutulumun genel sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişemedi (p=0.083).

Tümör çapı ve genel sağ kalım arasındaki ilişki incelenirken, hastalar sınır değer 2.5 cm alınarak 2 gruba ayrıldı. Tümör çapı >2.5 cm üzerinde olan grupta genel sağ kalım süresi istatistiksel anlamlı olarak daha kısa tespit edildi (p=0.004). 5 yıllık sağ kalım oranları tümör çapı >2.5 cm olan grupta %81.8 iken, tümör çapı ≤2.5 cm olan grupta %100 olarak saptandı.

Histolojik grade ve genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1 tümöre sahip olgularda %95.5 iken, grade 2 olgularda %90.3, grade 3 olgularda ise %71.2 olarak bulundu. Genel sağ kalım ve tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0.044).

Periton sitolojisi malign olarak tespit edilen hasta grubunda medyan genel sağ kalım 34 ay (CI%95=20.82-68.23), periton sitolojisi benign olarak tespit edilen hasta grubunda ise 189 ay (CI%95=168.24-209.60) olarak bulundu. İki grup arasında medyan genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (p=0.005).

Hastalar pre-operatif CA-125 değerleri yüksek ve normal olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve bu gruplar arasında medyan genel sağ kalım açısından anlamlı fark saptandı (p<0.001). CA-125 değerleri operasyon öncesinde normal tespit edilen hastaların medyan genel sağ kalım süresi 201 ay (CI%95=186.50-216.41), CA-125 değerleri ise normal sınırların üstünde saptanan hastaların medyan genel sağ kalım süresi ise 86 ay (CI%95=10.60-161.86) olarak bulundu.

Hastaların tanı anında tespit edilen Hb düzeyleri ile medyan genel sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde; Hb düzeyi ≤10 g/dl olan hasta grubunda medyan genel sağkalım süresi 48 ay (CI%95=27.29-69.44), Hb düzeyi >10 g/dl olan hasta grubunda ise medyan genel sağ kalım 197 ay (CI%95=182.50-211.25) olarak tespit edildi. Hb düzeyi ≤10 g/dl olan hasta grubu daha kısa sağ kalım süresine sahip olmasına rağmen iki grup arasındaki genel sağ kalım arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişemedi (p=0.075).

Doğum sayısı, operasyon tipi, tanı anındaki menopozal durum ve operasyon esnasında çıkarılan lenf nodu sayısı ile medyan genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler Tablo 15'te ve prognostik göstergelerle 5 yıllık sağ kalım ilişkisi de Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 15. Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler

	Median Genel Sağ Kalım (ay)	**P değeri**
Tanı yaşı		
≤ 55	213.18 (203.39-222.96)	
> 55	131.67 (114.26-149.09)	0.026*
Histolojik tip		
Endometrioid	171.33 (162.20-180.46)	
Non-endometrioid	122.95 (58.02-187.87)	0.005*
LAP pozitifliği		
Var	76.51 (54.95-98.07)	
Yok	201.65 (189.48-213.83)	0.003*
Lenfatik invazyon		
Var	161.05 (126.42-195.68)	
Yok	176.73 (168.55-184.91)	0.002*
Hb oranı		
≤10 g/dl	48.37 (27.29-69.44)	
>10 g/dl	196.88 (182.50-211.25)	0.075*

*:ki-kare.

Tablo 15. "devam" Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler

	Median Genel Sağ Kalım (ay)	P değeri
Batın yıkama **Malign** **Benign**	 33.87 (20.82-68.23) 188.92 (168.24-209.60)	 0.005*
CA-125 düzeyi **Normal** **Yüksek** **Bilinmiyor**	 201.46 (186.50-216.41) 86.23 (10.60-161.86) 154.04 (142.43-165.64)	 <0.001*

Tablo 16. Prognostik göstergelerle 5 yıllık sağ kalım ilişkisi

		5 yıllık sağ kalım (%)
Evre	IA IVB	%98 %0
Grade	1 2 3	%95.5 %90.3 %71.2
Tümör çapı	≤2.5 cm >2.5 cm	%100 %81.8
Myometrial invazyon	<1/2 >1/2	%96.6 %80.7
Vasküler invazyon	yok var	%92.5 %62.5
Serviks invazyonu	yok var	%94.8 %80.9
Servikal stromal invazyon	var	%62.9

Ölüm ile İlişkili Faktörler

Yaptığımız çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında tedavi görmüş endometrium kanserli 136 hasta içerisinde 11 hastanın hayatını kaybettiği ve 125 hastanın ise hala tedavi ve takiplerine devam edildiği görüldü. Çalışmamızda hastalık nedeniyle hayatını kaybeden hastaların ölüm ile ilişkili faktörleri de incelendi.

Hastaların ölüm ile ilişkili faktörleri incelendiğinde; 55 yaş ve altında tanı alan hastaların 55 yaş üzerinde tanı alan hastalara oranla daha az sayıda hayatını kaybettikleri görüldü .

Histolojik tip ile ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde; endometrioid histolojiye sahip hasta grubunda ölüm oranının non-endometrioid histolojiye sahip hasta grubuna oranla daha az olduğu tespit edildi. Non-endometrioid histolojiye sahip 14 hastadan 4'ü hayatını kaybederken, endometrioid histolojiye sahip 122 hastanın 7'si hayatını kaybetmişti.

Ölüm oranı lenf nodu metastazı olan grupta olmayan gruba oranla daha fazla idi. Aynı şekilde lenfatik invazyonu olan gruptaki ölüm oranı lenfatik invazyon olmayan gruba göre daha fazla idi. Ayrıca myometrial invazyon derinliği arttıkça ölüm oranının arttığı görüldü.

Hastalar tümör çapı >2.5 cm ve ≤2.5 cm olarak iki gruba ayrıldığında; tümör çapı >2.5 cm olan gruptaki ölüm oranı diğer gruba nazaran fazla idi.

Hastaların evresi ve ölüm sayısı incelendiğinde; en fazla ölüm 4'er ölümle evre IB ve IVB olan hasta grubunda tespit edildi. Oransal olarak incelendiğinde ise evre arttıkça ölüm oranı artmaktaydı. Benzer şekilde histolojik grade arttıkça ölüm oranı artmaktaydı. Hayatını kaybeden toplam 11 hastanın 5'i grade 3 tümöre sahip hasta grubunda idi.

Tanı anında Hb düzeyi >10 g/dl olan hasta grubunda Hb düzeyi ≤10 g/dl olan gruba göre oransal olarak daha az ölüm tespit edildi.

Vasküler invazyon varlığı, servikal ve servikal stromal invazyon varlığı daha fazla ölüm oranı ile birliktelik göstermekteydi. Vasküler invazyon mevcut olan 15 hastanın 4'ü hayatını kaybetmişti. Serviks invazyonu olan 34 hastanın 6'sı, servikal stromal invazyonu olan 13 hastanın ise 4'ünün hayatını kaybettiği tespit edildi.

Periton sitolojisi malign tespit edilen gruptaki hastaların periton sitolojisi benign olan gruptaki hastalara göre daha fazla hayatlarını kaybettikleri görüldü.

Pre-operatif CA-125 düzeyi yüksek olan gruptaki hastalar, CA-125 düzeyi normal olan hastalara göre daha fazla hayatlarını kaybetmişlerdi.

Tablo 17'de ölüm sayıları ile klinik ve patolojik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 17. Prognostik faktörler ve ölüm oranları

	Sağ n:125	**Ölüm n:11**
Tanı yaşı		
≤ 55	46 (%36.8)	1 (%9)
> 55	79 (%63.2)	10 (%91)
Histolojik tip		
Endometrioid	115 (%92)	7 (%63.6)
Non-endometrioid	10 (%8)	4 (%36.4)
LAP pozitifliği		
Var	8 (%22.2)	4 (%7.8)
Yok	117 (%77.8)	7 (%92.2)
Serviks invazyonu		
Var	24 (%19.2)	6 (%54.5)
Yok	100 (%80)	5 (%45.5)
Belirtilmemiş	1 (%0.8)	0 (%0)
Servikal stromal inv		
Var	9 (%7.2)	4 (%36.4)
Yok	113 (%90.4)	7 (%63.6)
Belirtilmemiş	3 (%2.4)	0 (%0)
Hb oranı		
≤10 g/dl	6 (%4.8)	2 (%18.15)
>10 g/dl	119 (%95.2)	9 (%81.85)

n:hasta sayısı

Tablo 17. "devam" Prognostik faktörler ve ölüm oranları

	Sağ **n:125**	**Ölüm** **n:11**
Vasküler invazyon **Var** **Yok** **Belirtilmemiş**	 11 (%8.8) 108(%86.4) 6 (%4.8)	 4 (%36.4) 7 (%63.6) 0 (%0)
Batın yıkama **Malign** **Benign**	 5 (%5.7) 82 (%94.3)	 3 (%27.2) 8 (%72.8)
CA-125 düzeyi **Normal** **Yüksek** **Bilinmiyor**	 84 (%67.2) 10 (%8) 31 (%24.8)	 5 (%45.45) 5 (%45.45) 1 (%9.1)

n:hasta sayısı

Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Genel sağ kalım üzerine etkili olduğu düşünülen faktörlerden tek değişkenli analiz ile p değeri 0.15'in altında bulunan evre, tanı yaşı, histopatolojik tip, lenf nodu metastazı durumu, vasküler, lenfatik ve myometrial invazyon varlığı, serviks ve servikal stromal invazyon varlığı, periton sitolojisi pozitifliği, tümör çapı, tümör grade'i, preoperatif CA-125 düzeyi ve Hb düzeyi çok değişkenli analize alındı.

Genel sağ kalım için yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda tümör evresi ve preoperatif CA-125 düzeyi ile ilgili istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi. Evrenin ileri olmasının istatistiksel anlamlı olarak genel sağ kalımı azalttığı görüldü (p=0.012). Aynı şekilde preoperatif CA-125 düzeyinin normalin üzerinde olmasının istatistiksel anlamlı olarak genel sağ kalımı azalttığı görüldü (p=0.005).

Hastalıksız sağ kalım için yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda ise sadece tümör evresi ile ilgili istatistiksel anlamlı sonuç elde edildi. Evrenin ileri olmasının hastalıksız sağ kalım süresini kısalttığı görüldü (p=0.017).

Tanı yaşı, histolopatolojik tip, lenf nodu metastazı durumu, vasküler, lenfatik ve myometrial invazyon varlığı, serviks ve servikal stromal invazyon varlığı, periton sitolojisi pozitifliği, tümör çapı, tümör grade'i ve preoperatif Hb düzeyi ile çok değişkenli analiz sonucunda istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Endometrial kanserler en sık rastlanan jinekolojik maligniteler arasındadır; kadınlardaki tüm kanserlerin %6'sını, kadınlardaki tüm kanser ölümlerinin de yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (1). Epidemiyolojik veriler ölüm oranlarında azalmanın devam ettiği yönündedir, bunun sebebi olarak da anormal vajinal kanamayı da içeren semptomlara farkındalığın artmış olması gösterilmektedir. Evre I hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım %83'lerde iken, bu oran evre II hastalıkta %73'lere ve evre III hastalıkta ise %52'lere düşmektedir (2). Çoğu vaka erken evrede tanı almış olsa da bazı vakalar çok daha agresif seyredebilmekte, lokal kontrol sağlanabilse de daha sonra gelişen sistemik hastalık nedeniyle kaybedilebilmektedirler. Bu nedenle sağkalım ve nüks ile ilgili bağımsız prognostik faktörlerin saptanabilmesi, hastalığın kontrolü ve sistemik tedavi kararı verme konusunda önemli bir veri olacaktır. Çalışmamıza üniversitemize başvuran ve endometrium kanseri tanısı alarak tedavi olan ve takip edilen hasta serimiz dahil edilmiş; evreleme ve tedavi şekilleri daha homojen olduğu kabul edilen bu hasta grubunun genel demografik özellikleri ve sağ kalımlarını etkileyebilecek prognostik faktörlerin saptanmasına çalışılmıştır.

Endometrium kanserli hastalar hastalığın erken belirti vermesinden dolayı çoğunlukla erken evrede tespit edilebilmektedirler. Sorosky ve ark. (33) 'nın yaptığı çalışmada hastaların %72'si, Nicholas ve ark. (34) 'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %64'ü tanı anında evre I olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda olguların %68.3'ü evre I olarak belirlenmiştir. Bulgularımız endometrium kanserinin genellikle erken evrede tanı aldığını destekler niteliktedir. Evre, endometrium kanserlerinde sağ kalımı etkileyen en önemli parametredir (3,35). Birçok

çalışma endometrium kanserlerinde hastalık evresi ilerledikçe sağ kalım oranlarının azaldığını göstermiştir (2,35-39). Lewin ve ark. (2) yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranlarını; evre IA'da %90, evre IB'de %78, evre II'de %74, evre IIIA'da %56, evre IIIB'de %36, evre $IIIC_1$'de %57, evre $IIIC_2$'de %49, evre IVA'da %22 ve evre IVB'de %21 olarak bulmuşlardır. Evre ilerledikçe 5 yıllık sağ kalım süresinin kısaldığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak hastalık evresi ilerledikçe sağ kalım süresinin azaldığı ve nüks oranının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalımın evre IA'da %98 iken evre IVB'de %0'a düştüğü ve evreler arası sağ kalım süreleri açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Evre IVB'de 6 hastamız mevcuttu, 4 tanesi 5 yıl dolmadan hayatını kaybettiler. Ayrıca çalışmamızda evre ile nüks oranları değerlendirildiğinde, evrenin ilerlemesiyle nüks sayılarının istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir ($p=0.025$).

Tümör grade'i myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve prognoz ile yakından ilişkilidir (35). Yapılan farklı çalışmalarda tümör grade'i arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranlarının azaldığı ve nüks oranının arttığı saptanmıştır (35,36,40). Bu çalışmalarda evre I olgular içerisinde 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1, grade 2 ve grade 3 için sırasıyla %81-94, %75-84 ve %50-72 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (35,36,40). Yineleme oranları grade 1 olgularda %4, grade 3 olgularda %42 olarak bulunmuştur (35). Hatta bir çalışmada evre I olgular içerisinde en anlamlı kötü prognostik kriterin grade olduğu saptanmıştır (41). Çalışmamızda grade 1 olguların %32.8'inde derin miyometriyal invazyon mevcut iken, grade 3 olgularda ise bu oran %47.8 olarak saptanmıştır. Grade 1 tümöre sahip olguların %3.3'ünde lenf nodu metastazı mevcut iken; grade 3 tümörlerde ise %13 oranında görülmüştür. Bulgularımız literatürle uyumlu olarak yüksek tümör grade'i ile derin myometrial invazyon ve lenf nodu metastazı ilişkisini düşündürse de istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişememiştir ($p>0.05$). 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1 tümöre sahip olgularda %95.5 iken, grade 2 olgularda %90.3, grade 3 olgularda ise %71.2 olarak saptanmıştır. Bulgularımız endometrium kanserinde grade ve 5 yıllık sağ kalım ilişkisi açısından literatür ile uyumludur. Öte yandan çalışmamızda grade 1 tümörü olan hasta grubunda yineleme oranı %3.3 iken, grade 3 olgularda bu oran % 26'ya yükselmiştir. Artan grade ile nüks oranının artması literatür ile uyumludur. Çalışmamızda tümör grade'i arttıkça medyan genel sağ kalım ve medyan hastalıksız sağ kalım süresinin kısalması ile nüks oranlarının artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0.044, <0.001, <0.001).

Endometrium kanseri genellikle bir ileri yaş hastalığı olup olguların çoğunluğu post-menopozal dönemde tanı alırlar. National Cancer Institute SEER veritabanı verilerine göre ortalama görülme yaşı 61 'dir (5). En sık görülen yaş aralığı 55 ile 64 yaş arasıdır (5). Yaş, endometrium kanserlerinde bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmektedir (3). ABD'de National Cancer Institute SEER veri tabanından elde edilen 51471 hastanın yer aldığı bir çalışmada, diğer klinikopatolojik prognostik faktörlerden bağımsız olarak, 40 yaş ve altındaki hastaların 40 yaş üstündeki hastalara oranla daha uzun genel sağ kalıma sahip oldukları tespit edilmiştir (42). Yine literatürde birçok başka yayında genç yaşta tanı alan hastaların daha iyi klinik gidiş gösterdikleri belirtilmiştir (35,40,43). Yaşın bağımsız bir prognostik gösterge olarak gösterilmesinin aksine; ileri yaş ve kötü prognoz ilişkisinin nedeninin kötü prognoz gösteren histopatolojik tiplerin ya da grade 3 tümörlerin ileri yaş olgularda daha fazla görülmesi olduğunu iddia eden ve yaşın bağımsız bir prognostik parametre olmadığını belirten görüşler de mevcuttur (35,44). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %81.6'sı postmenopozal dönemde tanı almıştı ve ortalama tanı yaşı 58 olarak bulunmuştu. Yaptığımız çalışmada hastalar 55 yaş üstünde tanı alanlar ve 55 yaş ve altında tanı alanlar olarak 2 gruba ayrıldı. ≤55 yaşta tanı alan olgularda 5 yıllık sağ kalım %97.5 iken, >55 yaşta tanı alan grupta 5 yıllık sağ kalım %82.8 idi. ≤55 yaş grubunda 47 hastanın sadece 1 tanesi hayatını kaybetmişken, >55 yaş grubunda 89 hastanın 10 tanesi hayatını kaybetmişti. Sonuçta genç yaşla daha uzun genel sağ kalım süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.026). Ayrıca çalışmamızda hastalıksız sağ kalım açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.024). Hastaların yineleme sayıları ve yaş ilişkisi incelendiğinde de, artan yaşla yineleme oranının istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi (p=0.024).Bulgularımız literatürle uyumlu olarak yaş ilerledikçe hastalığın klinik gidişinin daha kötü olduğunu göstermiştir.

Endometrium kanserlerinde histopatolojik tipin prognozla ilişkisi konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamakla birlikte; birçok çalışmada endometrioid adenokanserlerin non-endometrioid tipe göre daha iyi klinik gidiş gösterdiği vurgulanmıştır (45-47). Mayo Klinik'te yapılan 388 hastanın alındığı bir çalışmada endometrioid tipte tümöre sahip olgularda sağ kalım %92 oranında iken, non-endometrioid tipteki olgularda bu oran %33 olarak bulunmuştur (45). Bizim çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranı endometrioid tipteki olgularda %92.1 iken, non-endometrioid tipteki olgularda %63 olarak bulunmuştur. Endometrioid tipteki olguların hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu

tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.005). Ayrıca çalışmamızda non-endometrioid tipteki olguların daha fazla nüks ettikleri saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler sonucunda endometrioid histolojinin daha iyi klinik gidişle birlikte olduğu tespit edilmiştir.

Lenf nodu metastazı prognozu olumsuz yönde etkiler, artan tümör grade'i ve artan evre ile ilişkilidir (35,48). Lenf nodu metastazı gösteren olgularda nüks oranı %57, mortalite oranı ise %32 oranında bildirilmiştir (35,40). Lenf nodu metastazı olmayan grupta ise bu oran sırasıyla %11 ve %8'dir (35,40). Çalışmamızda lenf nodu metastazı bulunan olgularda nüks oranı %16.7, mortalite oranı %33.3; lenf nodu metastazı bulunmayan olgularda ise nüks ve mortalite oranları %5.6 olarak bulunmuştur. Nüks oranının lenf nodu metastazı bulunan olgularımızda, oransal olarak literatürdeki çalışmalara nazaran daha az görülmesinin sebebi toplamda nüks eden vaka sayısının çok az olması ile açıklanabilir. 5 yıllık sağ kalım oranları ise lenf nodu tutulumu olan grupta %70.7, diğer grupta %91.2 olarak bulunmuştur ve lenf nodu metastazı ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.003). Sonuçlar lenf nodu metastazının prognozu olumsuz yönde etkilemesi bakımından anlamlıdır.

Lenfovasküler invazyon yüksek histolojik grade ve derin myometrial invazyonla ilişkili olarak gösterilmesinin yanında; bağımsız bir prognostik faktör olarak da gösterilmektedir (49, 50). Hanson ve ark. (51) tarafından yapılan bir çalışmada lenfovasküler invazyonu olan grupta %44 nüks, % 31 mortalite oranı mevcutken; lenfovasküler invazyon olmayan grupta nüks oranı %2 ve mortalite oranı %1'e gerilemiştir. Japonların yaptığı bir çalışmada lenfovasküler alan invazyonunun evre IIIC endometrial kanserlerde bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (52). Çalışmamızda lenfatik invazyon olan olguların nüks ve mortalite oranı sırasıyla %17.1 ve %22.9 iken; lenfatik invazyon olmayan grupta nüks ve mortalite oranları %3 olarak bulunmuştur. Vasküler alan invazyonu olan olgularımızda nüks ve mortalite oranı sırasıyla %6.7 ve %26.7 iken; vasküler invazyon olmayan olgularımızda ise bu oranlar %7 ve %6.1 olarak tespit edilmiştir. Vasküler invazyon ile nüks oranları ilişkisi dışında bulgularımız literatürle uyumludur. Çalışmamızda lenfatik invazyon ve vasküler invazyon arttıkça genel sağ kalım süresinin kısaldığı saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.002 ve 0.017).

Myometriyal invazyon varlığı ve derinliği endometrium kanserlerinde prognozu belirleyen önemli bir parametredir (3, 35). Derin myometriyal invazyon azalmış sağ kalım ve artmış nüks oranı ile ilişkilidir (35). Boronow ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada endometriuma sınırlı tümöre sahip hastalarda nüks oranının, derin myometriyal invazyonu olan olgulara göre

daha az olduğu saptanmıştır. Jones ve ark. (54) 'nın yaptığı bir çalışmada ise 5 yıllık sağ kalım, myometriyal invazyonu olmayan olgularda %80 iken, derin myometriyal invazyonu olan olgularda bu oran %60'a gerilemiştir. Çalışmamızda myometrial invazyon >1/2 olan grupta 5 yıllık sağ kalım oranı %80.7 iken, myometriyal invazyonu olmayan veya <1/2 oranında myometriyal invazyona sahip diğer grupta bu oran %96.6 olarak bulunmuştur; gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.017). Ayrıca myometrial invazyon oranı ½'nin üzerinde olan gruptaki hastaların diğer gruba oranla daha fazla yineledikleri görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.087).

Pozitif peritoneal sitoloji sonuçlarının endometrium kanseri prognozundaki önemi tartışmalıdır (35,40,55). 1988'de FIGO evreleme sistemi içerisinde yer alırken, 2009 yılında FIGO evreleme sisteminden çıkarılmıştır. Pozitif peritoneal sitoloji lenf nodu metastazı, derin myometrial invazyon, yüksek tümöre grade'i ve adneks metastazı ile ilişkilidir (35,55). Morrow ve ark. (56) tarafından yapılan bir GOG çalışmasında periton sitolojisi pozitif olan hasta grubunda nüks oranı %29.1, negatif olan hasta grubunda ise %10.5 olarak bulunmuştur (56). Zaino ve ark. (57) tarafından yapılan bir GOG çalışmasında ise pozitif peritoneal sitolojiye sahip hastaların ölüm riskinin 3 kata kadar artabileceği belirtilmiştir. Takeshima ve ark. (50) yaptığı 534 hastanın yer aldığı bir çalışmada pozitif peritoneal yıkama ile prognoz ilişkisini değerlendirmiş ve çalışmada diğer kötü prognostik faktörlerin olmadığı durumlarda periton sitolojisinin nüks ve genel sağ kalımı tek başına etkilemeyeceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda pozitif (malign) peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunda yineleme oranı %12.5, negatif (benign) peritoneal sitolojiye sahip grupta %7.8 olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağ kalım oranları açısından incelendiğinde, pozitif peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunda %41.7, negatif olan grupta ise %88.3 olarak bulunmuştur (p=0.005). Bulgularımız pozitif peritoneal sitolojiye sahip hasta grubunun klinik gidişinin daha kötü olduğunu düşündürmektedir; ancak bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını açıklayamamaktadır.

Tümör boyutu endometrium kanserlerinde genel sağ kalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmektedir; ayrıca lenf nodu metastazı ile de yakından ilişkilidir (35,58). Schink ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada 2 cm'in altında tümöre sahip olgularda % 4 oranında lenf nodu metastazı görülürken, 2 cm'in üzerinde tümöre sahip olgularda %15 oranında görüldüğü; tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu vakalarda ise %35 oranında lenf nodu metastazı görüldüğü belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada tümör çapı 2 cm'in altındaki olgularda 5

yıllık sağ kalım %98, 2 cm'in üzerindeki olgularda %84 bulunurken; tüm uterin kaviteyi dolduran tümörü olan vakalarda ise bu oran %64'e gerilemiştir. Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazının oranı tümör çapı 2,5 cm'in altında olan grupta %3.7, 2.5 cm'in üzerinde olan grupta ise %11.7 olarak bulunmuştur; tümör boyutu ve lenf nodu metastazı açısından literatürle uyumludur. Nüks oranları ve tümör çapı değerlendirildiğinde; tümör çapı ≤2.5 cm olan olgularda %1.9, tümör çapı >2.5 cm olan olgularda %10.3 oranında nüks tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca 5 yıllık sağ kalım tümör çapı ≤2.5 olan hasta grubunda %100, tümör çapı >2.5 cm olan grupta ise %81 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.004). Sonuç olarak çalışmamızda tümör boyutunun lenf nodu metastazı ve genel sağ kalım için önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Serum CA-125 düzeyi ölçümü endometrial kanserin ekstrauterin yayılımını tahmin etmede klinik olarak yararlı bir testtir. Metastatik endometrium kanserlerinde CA-125 düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği, nüks hastalığın tespit ve takibinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (11,59, 60). Fakat bu net olarak gösterilememiştir. Yüksek CA-125 düzeylerinin artan evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; ancak CA-125 için eşik değer belirlenememiştir (11,59,60). 141 olgunun yer aldığı retrospektif bir çalışmada 40 U/ml'nin üzerinde serum CA-125 düzeyine sahip olgular %78 sensitivite ve %81 spesifite ile lenf nodu metastazı göstermiştir (59). Çalışmamızda yüksek CA-125 düzeyi artan evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkili saptanmıştır (p<0.001). Ayrıca çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranları CA-125 düzeyi normal olan hastalarda %91.1, yüksek olan hastalarda ise %66.6 saptanmıştır. Bulgularımız istatistiksel anlamlı olarak yüksek CA-125 düzeylerinin genel sağ kalımda azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (p<0.001). Aynı zamanda sağ kalım için yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda da CA-125 düzeyi ile ilgili istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p=0.005). Hastalarımızda yüksek CA-125 düzeyi ile sağ kalım arasındaki ilişki uzak metastatik hastalığı olanlarda CA-125'in yükseldiğini telkin etmekte; aynı zamanda çalışmamızda artan evre ve lenf nodu metastazı varlığı ile CA-125 yüksekliği arasında anlamlı ilişkinin saptanması da bunu desteklemektedir. Her ne kadar retrospektif ve sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu çalışmada kesin bir kanıya varmak oldukça zor olsa da; aynı zamanda sağ kalım için yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda da CA-125 düzeyinin sağ kalım ile ilişkisi devam etmiştir.

Endometrium kanserinde istmus ve serviks yayılımı olan vakalar evre II olarak değerlendirilmekte, derin myometrial invazyon, artmış lenf nodu metastazı ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (35). DiSaia ve ark.(61) servikal stromal invazyonu olan olgular ile sadece endoservikal glanduler tutulumu olan olguları karşılaştırmış; servikal stromal invazyonu olan olan olguların diğer gruba nazaran daha düşük sağ kalım oranına sahip olduklarını belirtmiştir. Çalışmamızda sadece endoservikal glandüler tutulum olan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %80.9 iken, servikal stromal invazyonu olan olgularda bu oran %62.9 bulunmuştur; bulgularımız literatürle uyumludur. Bunun yanında çalışmamızda servikal stromal invazyonun genel sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel anlamlı olarak (p=0.006) tespit edilirken; sadece endoservikal tutulumun genel sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişememiştir (p=0.083).

Diabetes mellitus ve HT tanısı olan kadınlarda endometrial kanser gelişim riski artmıştır (62-64). Bu hastalardaki komorbid faktörler ve obezite varlığı bu riskin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (65,66); fakat bazı çalışmalar DM ve HT'nin bağımsız etkilerini de göstermiştir (67-69). Karbonhidrattan zengin beslenme ve onunla ilişkili hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış IGF-1 düzeylerinin endometrial proliferasyon ve endometrial karsinom gelişmesinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (69,70). Nicholas Z. ve ark. (34) 490 hasta içeren çalışmasında hastaların %26'sında DM, %47'sinde hipertansiyon olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda hastaların %30'unda DM, %66'sında HT tanısı mevcut idi. Bulgularımız HT ve DM ile endometrium kanseri birlikteliğini göstermekte ancak neden-sonuç ilişkisini ortaya koyamamaktadır.

Endometrium kanserinde prognostik faktörleri belirlemek için yapılan çalışmaların birçoğunda hastaların evrelemeleri ve yapılan tedavi şekilleri açısından bir standart yoktur. Çalışmalarda çalışılan hasta grubunda belirlenen çeşitli prognostik faktörler hesaplamalara katılmakta ve çıkan sonuçlara göre yorum yapılmaktadır. Endometrium kanseri için prognostik faktör olarak kabul gören parametreler yine literatürü destekler nitelikte bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizlerde sağ kalım için anlamlı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların sağ kalım sürelerini belirleyen en önemli prognostik göstergeler hastalığın evresi, histolojik derecesi, tanı yaşı, histolojik tip, lenf nodu metastazı varlığı, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon varlığı, tümör çapı, periton sitolojisi pozitifliği, serum CA-125 düzeyi ve hemoglobin düzeyi olarak saptanmıştır. Bağımsız olarak

diğer parametrelerden etkilenmeden sağ kalımı belirleyen en önemli faktörler ise evre ve serum CA-125 düzeyi olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif ve göreceli olarak az sayıda hasta ile yapılmış olmasından dolayı buradan elde edilen bilgilerin klinik uygulamalarımıza geçebilmesi, özellilke de sistemik yayılım riski yüksek olup adjuvan tedaviyi gerçekten hakeden hastaların ayırt edilebilmesi için çok sayıda hasta içeriği olan prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik yapılan retrospektif çalışmamız sonucunda;

1. Endometrium kanseri tanısı almış 136 hasta çalışmaya dahil edildi.
2. Medyan genel sağ kalım süresi 193 ay (%95 CI=177.36-207.82) olarak bulundu.
3. Medyan hastalıksız sağ kalım süresi 189 ay (%95 CI=166.04-207.72) olarak bulundu.
4. Yüzotuzaltı hastanın 6 (%4.4)'sında metastaz saptandı. Metastatik 6 hastanın metastaz yerleri bireysel olarak değerlendirildiğinde; 1 hastanın sadece akciğer metastazı, 1 hastanın mesane, rektum ve sigmoid kolon metastazı, 1 hastanın sigmoid kolon ve periton metastazı, 1 hastanın omentum ve periton metastazı, 1 hastanın sol externa alcock kanalı ve omentum metastazı, 1 hastanın ise akciğer ve torakal lenf nodu metastazları mevcut idi.
5. Yüzotuzaltı hastanın 9 (%6.6)'unda nüks saptandı.
6. Tek değişkenli analizde; hastalığın evresi, histolojik derecesi, tanı yaşı, histolojik tip, lenf nodu metastazı varlığı, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon varlığı, tümör çapı, periton sitolojisi pozitifliği, serum CA-125 düzeyi ve hemoglobin düzeyinin genel sağ kalımı anlamlı düzeyde ($p<0.05$) etkilediği belirlendi.
7. Tek değişkenli analizde; tanı yaşı, histolojik tip, lenfatik invazyon varlığı, tümör çapı, histolojik derece ve hemoglobin düzeyinin hastalıksız sağ kalımı anlamlı düzeyde ($p<0.05$) etkilediği belirlendi.

8. Tek değişkenli analizde anlamlı ve anlamlıya yakın düzeyde genel sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler, çok değişkenli analize alındığında evre ve pre-operatif CA-125 düzeyinin bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi ($p<0.05$).
9. Tek değişkenli analizde anlamlı ve anlamlıya yakın düzeyde hastalıksız sağ kalımı etkileyen prognostik faktörler, çok değişkenli analize alındığında sadece evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu belirlendi ($p<0.05$).

ÖZET

Endometrium kanserleri kadın kanserleri arasında %4.8 görülme oranı ile 6. sıradadır. Kadın genital sisteminin gelişmiş ülkelerde en sık görülen malign tümörüdür. Nispeten sıklıkla görülen bu malignite için yaptığımız çalışmada; 1997-2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran endometrium kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, demografik özelliklerin, tedavi tiplerinin, histopatolojik özelliklerin ve prognostik faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Hastaların %81.6'sının postmenopozal dönemde tanı aldığı ve %68.3'ünün evre I olduğu belirlendi. Tanı anında 6 (%4.4) hastada metastaz tespit edildi. İzlem süresince 9 (%6.6) hastada nüks geliştiği belirlendi. Hastaların medyan genel sağ kalım süresi 193 ay olarak bulundu.

Prognostik faktörler üzerine yaptığımız tek değişkenli analizde hastalığın evresi, histolojik derecesi, tanı yaşı, histolojik tip, lenf nodu metastazı varlığı, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon varlığı, tümör çapı, periton sitolojisi pozitifliği, serum CA-125 düzeyi ve hemoglobin düzeyinin genel sağ kalımı anlamlı düzeyde ($p<0.05$) etkilediği tespit edildi. Tanı yaşı, histolojik tip, lenfatik invazyon varlığı, tümör çapı, histolojik derece ve hemoglobin düzeyinin ise hastalıksız sağ kalımı anlamlı düzeyde ($p<0.05$) etkildeği tespit edildi. Çok değişkenli analizde evre ve pre-operatif CA-125 düzeyinin genel sağ kalımı belirlemede, tek başına evrenin ise hastalıksız sağ kalımı belirlemede bağımsız prognostik faktörler olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Sonuç olarak; hastalığın prognozu üzerine en etkili faktörün hastalığın evresi olduğu kanaatindeyiz. Evre dışında tespit ettiğimiz diğer prognostik faktörlerin adjuvan tedavi kararı alınırken göz önünde bulundurulması açısından çok sayıda hasta içeriği bulunan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri, klinikopatoloji, prognostik faktörler

OVERVIEW OF CLINICAL, PATHOLOGIC AND TREATMENT FEATURES OF OUR PATIENTS WITH ENDOMETRIUM CANCER

SUMMARY

Endometrium cancer is the 6th common type of cancer among women cancers with %4.8 prevelance. It is the most common women genitelial system tumor in developed countries. In this study we investigated the files retrospectively and aimed to research for demographic features, treatment modalities, histopathological features and prognostic factors of endometrium cancer in patients who admitted to Trakya University Medical Faculty Medical Oncology Department between 1997-2015.

%81.6 of the patients was diagnosed at postmenopausal period and %68.3 of the patients had stage 1 disease. In 6 patients (%4.4), metastasis was present at the time of diagnosis. Recurrence occured in 9 patients (%6.6) during the follow up period. The median survival of the patients was 193 months.

As the results of our univariate analysis on prognostic factors, we found that stage of disease, histological degree, age at diagnosis, histological type, presence of lymph node metastasis, presence of lymphatic and vascular invasion, myometrial invasion depth, presence of servical stromal invasion, tumor diameter, positivity of periton sitology, serum CA-125 level and hemoglobin level affect the overall survival rate significantly ($p<0.05$). Also it was found that age at diagnosis, histological type, presence of lymphatic invasion, tumor diameter, histological degree and hemoglobin level affect the disease free survival significantly ($p<0.05$). In

multivariate analysis, stage and pre-operative CA125 levels were found to be prognostic factors to determine the overall survival and stage alone found to be independent prognostic factor to determine the disease free survival ($p<0.05$).

In conclusion; we think that stage of the disease is the most effective factor for prognosis. Also we think, to consider the other prognostic factors except for stage to make decision for adjuvant treatment, prospective studies including more patients are needed.

Key words: Endometrium cancer, clinicopathology, prognostic factors

KAYNAKLAR

1. World cancer research fund international. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. [16 january 2015]. Available from: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.php

2. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1141-9.

3. Berek JS, Hacker NF. Uterine Cancer. Gynecologic Oncology. 5 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010. p. 396-442.

4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.

5. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. [13 August 2012]. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html

6. Mandel Molinas N. Sık Rastlanan Jinekolojik Kanserlerde Güncel Yaklaşımlar. İstanbul: Klan yayınları; 2010. p. 9-32.

7. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. Clin Obstet Gynecol. 2011;54(2):278-91.

8. In: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7 ed. New York: Springer 2010.

9. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis: Wolters Kluwer; [updated Apr 08, 2014]. Available from: www.uptodate.com.

10. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. Diagn Cytopathol. 2000;23(4):260-5.

11. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G. CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5):1195-7.

12. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology. 1999;212(3):711-8.

13. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. BMC Womens Health. 2008;8:8.

14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):103-4.

15. Plaxe SC. Pretreatment evaluation, staging and surgical treatment: Wolters Kluwer; [updated Feb 11, 2014.]. Available from: www.uptodate.com.

16. Plaxe SC, Mundt AJ. Treatment of low-risk endometrial cancer: Wolters Kluwer; [updated Jun 15, 2015.]. Available from: www.uptodate.com.

17. Gray HJ, Koh W. Adjuvat treatment of intermediate-risk endometrial cancer: Wolters Kluwer; [updated Apr 10, 2014.]. Available from: www.uptodate.com.

18. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744-51.

19. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.

20. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2010;375(9717):816-23.

21. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(1):111-7.

22. Becker M, Malafy T, Bossart M, Henne K, Gitsch G, Denschlag D. Quality of life and sexual functioning in endometrial cancer survivors. Gynecol Oncol. 2011;121(1):169-73.

23. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46(13):2422-31.

24. Fleming G, DiSilvestro P. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers: Wolters Kluwer; [updated May 12, 2015.]. Available from: www.uptodate.com.

25. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;105(3):677-82.

26. Huh WK, Powell M, Leath CA, 3rd, Straughn JM, Jr., Cohn DE, Gold MA, et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical Stage I patients with and without adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003;91(3):470-5.

27. Varughese J, Hui P, Lu L, Yu H, Schwartz PE. Clear cell cancer of the uterine corpus: the association of clinicopathologic parameters and treatment on disease progression. J Oncol. 2011;2011:628084.

28. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:CD010681.

29. Fotopoulou C, Gabra H. Endometrial Cancer. In: Price P, Skiro K, editors. Treatment of Cancer. 6 ed. Boca Raton: CRC Press; 2015. p. 405-16.

30. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;128(1):65-70.

31. Campos SM, Cohn DE. Treatment of recurrent or metastatic endometrial cancer: Wolters Kluwer; [updated Jun 15, 2015.]. Available from: www.uptodate.com.

32. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer [13 January 2014]. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html.

33. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2012;120(2 Pt 1):383-97.

34. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. Am J Clin Oncol. 2014;37(2):131-4.

35. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. Yonsei Med J. 2002;43(6):769-78.

36. Burton JL, Wells M. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. Histopathology. 1998;33(4):297-303.

37. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol. 2002;87(3):274-80.

38. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2002;86(1):38-44.
39. Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. Radiol Clin North Am. 2002;40(3):563-76.

40. Ronnett BM. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5 ed. New York: Springer; 2002. p. 501-59.

41. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Guney I, Yuce K, Ozyar E, et al. Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high-risk surgical stage I endometrial cancer? Gynecol Oncol. 2002;86(3):259-63.

42. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2007;109(3):655-62.

43. Tran BN, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. Am J Clin Oncol. 2000;23(5):476-80.

44. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol. 1991;78(1):63-9.

45. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(2):418-23; discussion 23-6.

46. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. Obstet Gynecol Surv. 1991;46(2):97-102.

47. Karateke A. Prognostic Factors Affecting Survival in Endometrial Carcinoma. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2012;9(1):42-6.

48. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60(8 Suppl):2035-41.

49. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. Int J Gynecol Cancer. 1992;2(1):9-22.

50. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. Gynecol Oncol. 2001;82(3):470-3.

51. Hanson MB, van Nagell JR, Jr., Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. Cancer. 1985;55(8):1753-7.

52. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2005;96(3):651-7.

53. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol. 1984;63(6):825-32.

54. Jones HW, 3rd. Treatment of adenocarcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol Surv. 1975;30(3):147-69.

55. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1992;46(2):143-4.

56. Morrow CP, Bundy BN. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991;40:55-65.

57. Zaino RJ, Kurman RJ. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1996;77:1155-21.

58. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. Obstet Gynecol. 1987;70(2):216-9.

59. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? Gynecol Oncol. 2002;86(1):28-33.

60. Scambia G, Gadducci A, Panici PB, Foti E, Ferdeghini M, Ferrandina G, et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1994;54(3):292-7.

61. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 1985;151(8):1009-15.

62. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. Int J Cancer. 2003;104(6):669-76.

63. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. J Diabetes Complications. 2010;24(5):345-53.

64. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2007;50(7):1365-74.

65. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. Br J Cancer. 2008;98(9):1582-5.

66. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol. 1998;148(3):234-40.

67. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. Hypertension. 1999;34(2):320-5.

68. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. Cancer. 2006;106(11):2376-81.

69. Zendehdel K, Nyren O, Ostenson CG, Adami HO, Ekbom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2003;95(23):1797-800.

70. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):3-15.